

Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España

Enero 2013

Grupo de trabajo VPH 2012

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Este Documento ha sido elaborado a petición de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud para avanzar en el objetivo del calendario de vacunación único.

Grupo de trabajo VPH 2012

Raquel Boix Martínez, *Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*

José Antonio Navarro Alonso, *Región de Murcia*

María Félix García Martín, *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)*

Agustín Portela Moreira, *AEMPS*

Alicia Pérez González, *AEMPS*

Francisco Salmerón García, *AEMPS*

Marta Soler Soneira, *AEMPS*

Dolores Montero Corominas. *AEMPS*

Jaime Jesús Pérez Martín, *Región de Murcia*

Elena Rego Romero, *Xunta de Galicia*

Luis Urbiztondo Perdices, *Generalitat de Catalunya*

Amós José García Rojas, *Comunidad Autónoma de Canarias*

José Antonio Lluch Rodrigo, *Generalitat Valenciana*

Coordinación del Grupo de Trabajo

Raquel Boix Martínez

Coordinación del Documento

José Antonio Navarro Alonso

Colaboradores externos

Xavier Castellsagué y Esther Roura, *Institut Català d'Oncologia*

Diseño y Maquetación

Pedro Borrego Márquez y Aurora Limia Sánchez. *Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.*

Documento aprobado por la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones el día 22 de enero de 2013.

INDICE

1. Resumen ejecutivo	5
2. Epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cérvix en España	6
3. Actualización de las características de las vacunas frente a VPH	11
3.1. Protección cruzada frente a tipos no vacunales	11
3.2. Persistencia de la protección postvacunal	12
3.3. Efectividad, protección comunitaria y reemplazo de genotipos.....	18
3.4. Seguridad de las vacunas.....	22
4. Estrategias de la vacunación frente a VPH	28
5. Coste-efectividad de la vacunación frente a VPH	34
6. Conclusiones.....	38
7. Propuesta de recomendaciones.....	39
8. Bibliografía.....	40

ACRÓNIMOS UTILIZADOS -

VPH: Virus del papiloma humano.

CCAA: Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla.

CA: Comunidad autónoma

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*).

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano.

FDA: *Food and Drug Administration*.

CIN: Neoplasia intraepitelial de cérvix.

AIS: Adenocarcinoma in situ.

1. RESUMEN EJECUTIVO

La prevalencia global de infección por el virus del papiloma humano (VPH) en España en el grupo de edad de 18-65 años es de un 14,3%, ascendiendo a medida que desciende la edad de manera que entre los 18 a 25 años es del 29%. Por otra parte, la conducta sexual de las mujeres jóvenes españolas ha cambiado respecto a generaciones anteriores, con un inicio más precoz de las primeras relaciones sexuales y un número más elevado de compañeros sexuales. Estas nuevas conductas pueden haber contribuido al aumento de la prevalencia de infección por VPH en los últimos años en España, principalmente en mujeres jóvenes.

Las vacunas actualmente disponibles pueden proporcionar en España una protección aproximada de alrededor del 80% frente a cánceres invasores de cuello uterino producidas de las que un 72,4% corresponderían a las causadas por los genotipos 16 y 18 y el resto a las causadas por tipos no incluidos en las vacunas pero frente a los cuales proporcionan cierto grado de protección cruzada.

Las vacunas frente al VPH se autorizaron en varios países del mundo en 2006 comenzando los preceptivos estudios postcomercialización de seguimiento de la seguridad y efectividad una vez se introdujeron en los calendarios sistemáticos. Desde entonces han sido millones las dosis de vacuna administradas en todo el mundo lo que ha generado abundante información que no hace sino confirmar la ausencia de efectos adversos graves causalmente asociados a la recepción de la vacuna.

Simultáneamente se han acumulado datos muy positivos respecto de la duración de la protección, de la protección que confieren las vacunas frente a oncotipos no vacunales y de la efectividad en programas poblacionales de vacunación. Existen, por otra parte, experiencias muy interesantes de una reducción en el número de dosis en los esquemas de vacunación que de verificarse su efectividad, y de adoptarse, en un futuro, generarían un importante ahorro económico, una mayor adherencia y aceptabilidad de los programas de vacunación y por tanto un incremento de las coberturas. Estas, a su vez, también podrían aumentar si se replantea el descenso en la edad actual de vacunación en las preadolescentes.

Aunque ya en el momento de su inclusión en los calendarios sistemáticos españoles las evaluaciones económicas analizadas eran favorables, los datos actualmente disponibles y sin tener en cuenta factores que pudieran resultar determinantes (precio de la vacuna, nuevos esquemas de inmunización, protección comunitaria, protección cruzada y protección frente a otros tipos de cánceres genitales y extragenitales) confirman, con mayor intensidad, que la inclusión de la vacunación VPH en las cohortes de niñas pre-adolescentes era y es una estrategia altamente eficiente, de modo que la razón coste-efectividad incremental de la vacuna VPH se sitúa en el umbral en el que se considera que una tecnología sanitaria es eficiente en España.

A pesar de los positivos avances en la investigación de las vacunas frente al virus del papiloma humano, no debemos olvidar que se deben redoblar los esfuerzos para mejorar las actuales coberturas en las Comunidades Autónomas, lo que se podría alcanzar intensificando la labor divulgativa de las Autoridades Sanitarias, dirigidas tanto a profesionales sanitarios como a la población en su conjunto.

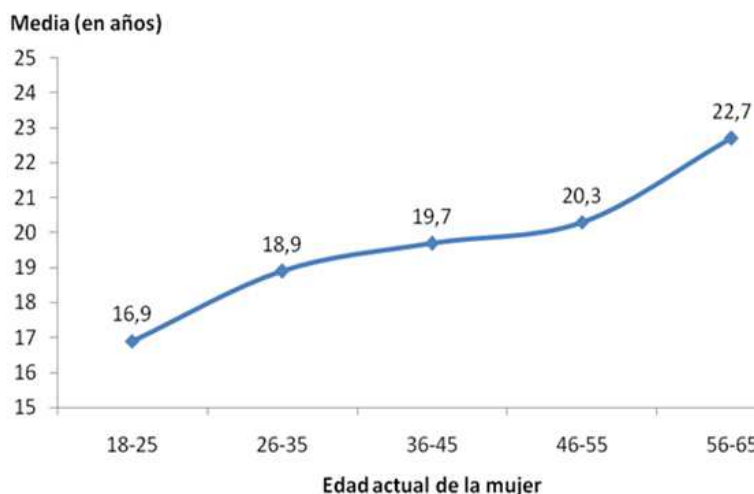
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH Y DEL CÁNCER DE CÉRVIX EN ESPAÑA

Autor: Luis Urbiztondo*

Entre junio de 2007 y mayo de 2008 se llevó a cabo en 17 CCAA. el estudio epidemiológico de base poblacional Cleopatre cuyo principal objetivo fue el de estimar la prevalencia global y estratificada por edad de la infección de cérvix por VPH y sus genotipos más frecuentes en una muestra representativa de mujeres de 18 a 65 años que acudían al ginecólogo para realizarse un cribado de cáncer de cuello de útero¹. Este estudio también permitió analizar la conducta sexual de las mujeres españolas como determinante de la infección por VPH. Las participantes del estudio se seleccionaron de acuerdo con su edad y comunidad autónoma según los siguientes grupos de edad: 18, 19, 20–21, 22–25, 26–35, 36–45, 46–55 y 56–65 años. Participaron un total de 3.261 mujeres a las que se les administró un cuestionario y se les tomó muestras de células exfoliadas del cuello de útero para determinación de VPH por la técnica de captura de híbridos y genotipado por PCR.

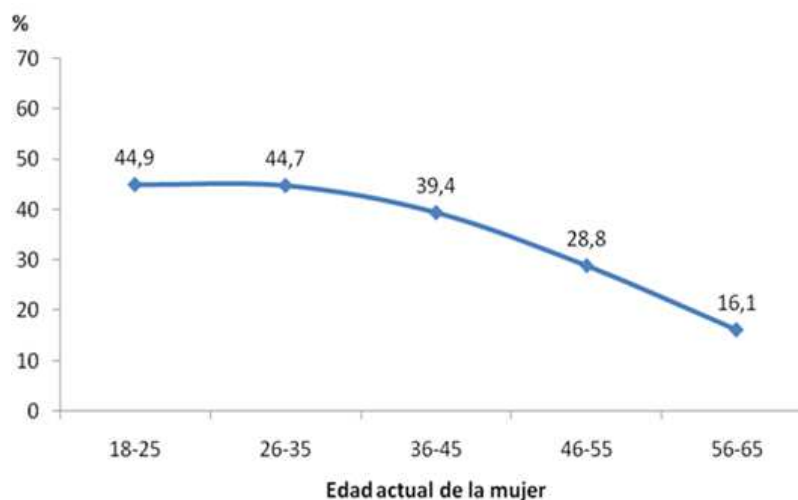
Los resultados del estudio indican que los hábitos sexuales de las mujeres españolas han cambiado sustancialmente en los últimos años. Así se han observado importantes cambios en la conducta sexual de la mujer según su edad. Los datos muestran un inicio más temprano en las primeras relaciones sexuales y un mayor número de compañeros sexuales en las mujeres más jóvenes comparado con las mujeres más mayores. La media de edad de la primera relación sexual se ha reducido en 5,8 años entre las mujeres de 56-65 años y las de 18-25 años, pasando de 22,7 años a 16,9 años, respectivamente (figura 1). El porcentaje de mujeres que han referido de 2 a 4 compañeros sexuales a lo largo de la vida se ha visto multiplicado por 3 entre las mujeres de 56-65 años y las de 18-25 años, pasando de un 16,1% a un 44,9%, respectivamente (figura 2).

Figura 1. Media de edad a la primera relación sexual según la edad actual de la mujer.



* Con la colaboración de Xavier Castellsagué y Esther Roura. Institut Català d'Oncologia.

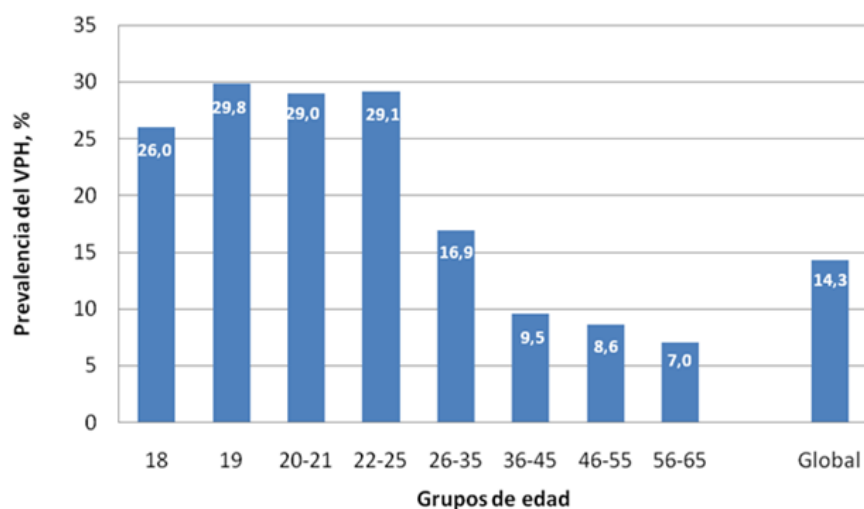
Figura 2. Porcentaje de mujeres que refieren de 2 a 4 parejas sexuales a lo largo de la vida - según edad actual de la mujer. -



En este mismo estudio se ha estimado que la prevalencia de infección por VPH en España según detección de ADN vírico es del 14,3% (IC 95%: 13,1-15,5), lo que significa que 1.621.608 mujeres entre 18-65 años están infectadas de forma prevalente por el VPH. Por grupos de edad estas prevalencias difieren sustancialmente, siendo en mujeres jóvenes de 18 a 25 años del 29% y en mujeres de 56-65 años del 7% (figura 3).

Por genotipos, la prevalencia del VPH de tipos de alto riesgo se ha estimado en un 12,2%, siendo mucho más frecuente en las mujeres jóvenes (25%) que en las mayores (5,7%).

En cuanto a la distribución de tipos, el VPH16 es el tipo de alto riesgo más frecuente en España (2,9% entre todas las mujeres con prueba de VPH realizada), seguido del VPH52 (1,8%) y del VPH51 (1,6%). El VPH18 tiene una prevalencia del 0,5%. Respecto a los tipos de bajo riesgo, el VPH6 y 11 (0,4% y 0,3% respectivamente) son los más frecuentes entre las mujeres españolas. La combinación de los 4 tipos contenidos en alguna de las vacunas, VPH 6/11/16/18, tiene una prevalencia en la población española del 3,8%.

Figura 3. Prevalencia del VPH por edad.

Cuando se evaluó la prevalencia de infección por VPH y el número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, se observó un aumento de la prevalencia del VPH a medida que se incrementa el número de parejas sexuales. Así, mientras que la prevalencia del VPH en mujeres monógamas es del 8,9% la de las mujeres que refieren 10 o más compañeros sexuales es del 44,6% (figura 4).

En cuanto a la distribución de genotipos encontrados en los cánceres invasores de cuello uterino, escamosos y adenocarcinomas, en mujeres españolas se dispone de datos de 1.043 muestras de casos diagnosticados entre 1940 y 2007 de los que el 89,1% eran VPH ADN positivos². Por orden de frecuencia los tipos encontrados fueron el 16, 18, 33, 31, 45, 35, 52 y 56, representando la suma de los dos primeros el 72,4% de todos los positivos, aumentando hasta el 94% al considerar exclusivamente los casos de adenocarcinoma invasor (Tabla 1).

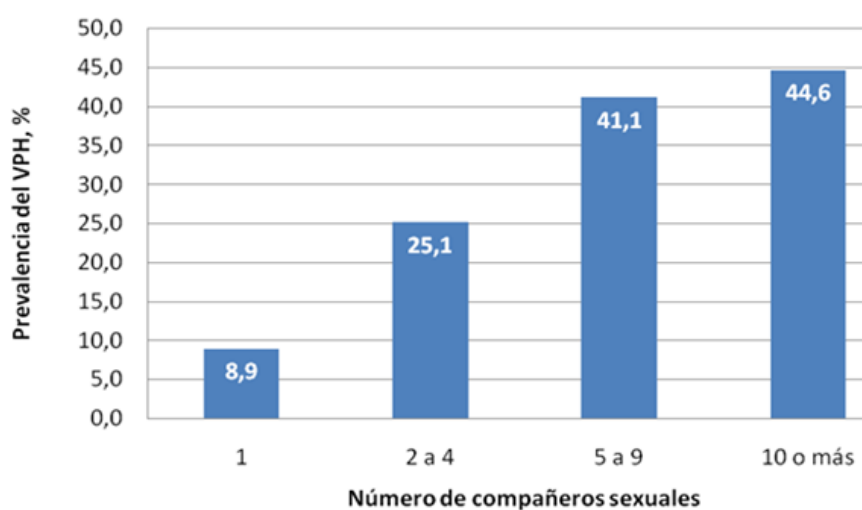
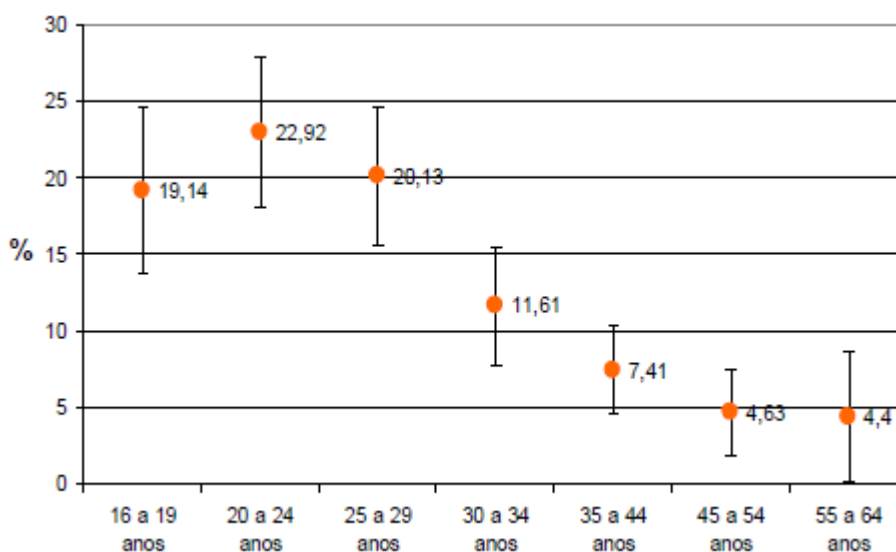
Figura 4. Prevalencia del VPH según el número de compañeros sexuales a lo largo de la vida.

Tabla 1. Distribución de genotipos por diagnóstico histológico en los casos de cáncer invasor VPH ADN positivos en mujeres españolas.

Genotipo		Carcinoma escamoso	Adenocarcinoma
	% global	%	%
VPH16	66,5%	66,3%	71,9%
VPH18	5,9%	4,3%	22,0%
VPH33	5,8%	4,3%	-
VPH31	3,4%	3,7%	-
VPH45	3,4%	3,4%	3,1%
VPH35	2,5%	2,6%	1,5%
VPH52	2,2%	2,3%	-
VPH56	1,7%	1,8%	-
VPH51	1,5%	1,6%	-
VPH39	1,2%	1,3%	-

Más recientemente se han publicado los datos epidemiológicos de prevalencia de infección por VPH en la Comunidad de Galicia en mujeres de 16 a 64 años, según un estudio llevado a cabo entre noviembre de 2008 y marzo de 2010³. La prevalencia global de infección por VPH de alto riesgo en 1.703 mujeres llegó al 10,1% (IC 95%:8,6-11,6) disminuyendo a partir de los 30 años de vida (figura 5). En el análisis de los genotipos encontrados, el VPH16 fue el más común en todos los grupos de edad con una prevalencia del 3,5% (IC 95%: 2,7-4,4), seguido del 51 con un 1,5% (IC 95%: 1,0-2,0).

Figura 5. Prevalencia (%) e intervalos de confianza de VPH de alto riesgo por grupo de edad.



Conclusiones

La prevalencia de infección en España por VPH es alta, 14,3%, aumentando al 29% en las mujeres jóvenes de 18-25 años. El VPH16 y los VPH6 y 11 son los tipos de alto riesgo y de bajo riesgo, respectivamente más frecuentemente encontrados en las mujeres españolas. Existen, por otra parte, cambios acentuados en la conducta sexual de las mujeres jóvenes españolas, tales como un inicio más precoz de las primeras relaciones sexuales y un número más elevado de compañeros sexuales. Estas nuevas conductas han hecho aumentar la prevalencia del VPH en los últimos años en España, principalmente en mujeres jóvenes. Estos datos se han visto confirmados por los encontrados en alguna Comunidad Autónoma española.

El estudio vírico de las muestras de cáncer invasor confirma la existencia de un patrón similar al de países de nuestro entorno con el genotipo 16 como gran protagonista en los cánceres espinosos y tanto él como el 18 en los adenocarcinomas.

Los datos de este estudio servirán de referencia para evaluar en un futuro el impacto de los programas actuales de vacunación contra el VPH en España. Además, estos datos también justifican la importancia de mantener los programas de vacunación contra el VPH en mujeres jóvenes antes de que inicien sus relaciones sexuales y contrarrestar así este aumento de la infección por VPH y sus enfermedades asociadas.

3. ACTUALIZACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS FRENTE A VPH

3.1. PROTECCIÓN CRUZADA FRENTE A TIPOS NO VACUNALES

Autores: María Félix García, Agustín Portela, Alicia Pérez, Francisco Salmerón, Marta Soler y Dolores Montero

Actualmente 18 tipos de VPH se consideran oncogénicos por evidencias genéticas y/o epidemiológicas, aunque los más comúnmente aislados pertenecen a las especies A7 (18, 39, 45 y 59) y a la A9 (16, 31, 33, 35, 52 y 58).

Tras la autorización inicial de las vacunas tetra y bivalente frente a la infecciones por papilomavirus humano han aparecido datos relativos a la protección que ofrecen para las infecciones y lesiones precancerosas causadas por oncotipos no incluidos en ellas. En este apartado del Documento se recogen los datos más relevantes de protección cruzada procedentes de las fichas técnicas actualizadas de la Agencia Europea del Medicamento^{4,5}, de Instituciones de Salud Pública^{6,7} y de artículos científicos y revisiones sistemáticas de la literatura^{8,9}. Es importante tener presente que no se pueden establecer diferencias, a este respecto, entre ambas vacunas debido a los diferentes diseños de los ensayos clínicos. Los resultados más relevantes se presentan a continuación.

3.1.1. Eficacia protectora cruzada de la vacuna tetravalente

A partir de la base de datos de eficacia de ensayos clínicos de fase III combinada con 17.599 mujeres y tras 3.7 años de seguimiento la vacuna en mujeres *naive* (seronegativas y ADN PCR negativas para el tipo en cuestión) demostró protección significativa frente a la infección persistente (≥ 6 meses) por los genotipos 31 y 45 y frente a CIN 1-3 y AIS del 40,3% (IC 95%: 13,9-59,0) y del 43,6% (IC 95%: 12,9-64,1), respectivamente. La eficacia frente a CIN2-3/AIS frente a 10 tipos no vacunales (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) fue del 32,5% (IC 95%: 6,0-51,9). Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del VPH, excepto para el 31 frente al que la protección alcanzó el 46,2% (IC 95%: 15,3-66,4) y el 70% (IC 95%: 32,1-88,2), para infecciones persistente y CIN2+, respectivamente.

3.1.2. Eficacia protectora cruzada de la vacuna bivalente

En ensayos clínicos de fase III, esta vacuna en mujeres *naive* alcanzó una eficacia frente a CIN2+ del 100% (IC 96,1%: 82,2-100) para los tipos 31/45, del 68,2% (IC 96,1%: 40,5-84,1) para los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 y del 66,1% (IC 96,1%: 37,3-82,6) para los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Frente a infecciones persistentes la eficacia de la vacuna frente al tipo 31 llegó al 77,1% (IC 95%: 67,2-84,4), del 43,1% (IC 95%: 19,3-60,2) para el tipo 33, del 79% (IC 95%: 61,3-89,4) para el 45 y del 18,9% (IC 95%: 3,2-32,2), aunque descendía a medida que aumentaba el periodo de seguimiento. Para lesiones CIN2+ se obtuvo protección significativa para los tipos 31 y 33.

Esta protección cruzada tiene su reflejo en el impacto global de la vacuna en la carga de enfermedad por VPH en mujeres no infectadas previamente por los tipos oncogénicos, lo que es de capital importancia en el uso poblacional de la vacuna en mujeres preadolescentes. Tras 44 meses de seguimiento de la recepción de la primera dosis, la vacuna bivalente tuvo una eficacia frente a CIN2+ y CIN3+ causada por cualquier tipo de VPH del 64,9% (IC 95%: 52,7-74,2) y del 93,2% (IC 95%: 78,9-98,7). En cuanto a la vacuna tetravalente, en población de características similares, redujo la incidencia de CIN2+ o AIS por cualquier oncotipo en un 42,7% (IC 95%: 23,7-57,3).

3.1.3. Conclusiones

La prevención de las lesiones de cérvix precancerosas causadas por tipos adicionales del virus demuestra que las vacunas tienen una eficacia protectora cruzada y, en consecuencia, confieren protección adicional frente a las lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero causado por estos tipos de virus sobre los que la vacuna no actúa directamente. Por lo tanto, aunando los datos que aportan en su conjunto ambos estudios, la vacunación ejerce una protección total que se situaría entorno al 80% (protección del 72,4% debido a VPH 16 y VPH 18, y el resto correspondiendo a la protección cruzada de los VPH oncogénicos adicionales no incluidos en las vacunas).

3.2. PERSISTENCIA DE LA PROTECCIÓN POSTVACUNAL

Autores: Jaime Jesús Pérez, Elena Rego y José Antonio Navarro

La importancia de una protección prolongada de las vacunas frente al VPH reside particularmente en que la principal población diana de ellas son las niñas que van a estar expuestas al VPH durante toda su vida sexual activa, en cuyo caso la posible necesidad de dosis de recuerdo tendría repercusiones importantes en los programas vacunales (disminución del coste-efectividad de la vacunación, repercusiones logísticas debidas a la dificultad de captación, etc...) ^{7,10}. Es por ello que el mejor escenario posible sería aquel en el que proporcionaran protección de por vida e hiciera innecesarias las dosis de recuerdo. La duración definitiva de la protección de las vacunas frente al VPH es, hoy en día, uno de los temas aún desconocido por el relativamente corto plazo de seguimiento de los programas de vacunación.

Para poder hablar propiamente de la duración de la protección es necesario exponer previamente unos conceptos básicos sobre la respuesta inmune obtenida tras la infección natural y tras la vacunación, así como los diferentes métodos empleados para la medición de la respuesta y sobre el mecanismo de protección de la misma.

3.2.1. Respuesta inmune y métodos de medición de la misma

La respuesta inmune observada tras infecciones naturales es de aparición lenta (tiempo medio de seroconversión 8-9 meses) y con títulos de anticuerpos bajos e inconsistentes (sólo el 50-70% de las mujeres con infección incidente por VPH seroconvierte) ¹¹. La respuesta observada tras la vacunación es más potente y rápida

que la natural, de modo que un mes tras la tercera dosis de vacuna se alcanza una titulación de anticuerpos al menos 100 veces superior a la observada tras la infección natural, existiendo una seroconversión en prácticamente el 100% de las vacunadas. Esta diferencia en las respuestas inmunes se atribuye a la vía de administración (sexual vs parenteral)¹².

Ambas vacunas, como más adelante se revisa, han demostrado respuesta anamnésica tras la administración de una dosis de recuerdo, así como presencia de células B de memoria. Estos datos apoyan que la vacunación frente al VPH genera memoria inmune, lo que es un requisito para la protección vacunal de larga duración. Sin embargo, se desconoce si esta respuesta anamnésica tras una cuarta dosis de vacuna predice una respuesta similar tras una exposición al VPH mediante una relación sexual¹³.

No existe un método único estandarizado para medir la respuesta inmune en los ensayos clínicos de las diferentes vacunas frente al VPH; en general las compañías han usado diferentes métodos lo que dificulta las comparaciones. Habitualmente se usan tres técnicas diferentes. El método de medición de inmunoensayo competitivo (Luminex) (cLIA) es el método usado habitualmente en los ensayos clínicos de la vacuna tetravalente. Este método sólo mide los anticuerpos neutralizantes monoclonales anti-VPH, por lo que puede infraestimar los niveles totales de anticuerpos protectores.

La vacuna bivalente ha usado generalmente para la medición de la respuesta inmune una técnica ELISA tipo específica desarrollada por el propio laboratorio que mide el total de anticuerpos IgG inducidos por la vacuna¹². Una técnica más reciente es la de medición de anticuerpos neutralizantes in vitro basada en pseudoviriones (PBNA). Esta tecnología mide anticuerpos neutralizantes (Nab) producidos por la vacuna, que se creen relacionados con un efecto protector de la misma. Las técnicas PBNA y ELISA tienen similares sensibilidades y tienen una buena correlación, observándose una peor correlación de estas dos técnicas con el cLIA; No es infrecuente observar sueros seronegativos con la técnica cLIA y seropositivos en una técnica menos restrictiva¹⁴.

3.2.2. Mecanismo de protección de las vacunas frente al VPH

Ante una exposición natural al VPH, el mecanismo descrito para el aclaramiento del mismo se basa en la inmunidad celular; no estando suficientemente claro si los anticuerpos producidos tras la inmunidad natural son capaces de evitar de forma sistemática las reinfecciones ante nuevas exposiciones al mismo tipo de VPH¹³.

Aunque el mecanismo de acción de las vacunas frente al VPH no está totalmente esclarecido, la evidencia científica hasta el momento apoya el que esté mediado por los anticuerpos neutralizantes postvacunales¹³. Uno de los argumentos que apoya este mecanismo es la comprobación de la protección frente a la infección/enfermedad por transferencia pasiva de anticuerpos en modelos animales. Se ha postulado que estos anticuerpos ejercen su acción principalmente mediante la trasudación desde los capilares cercanos hasta la capa basal del epitelio de cérvix; sin embargo el hecho de que la vacuna tetravalente proteja frente a las verrugas genitales externas que aparecen en la epidermis, sin que ésta tenga presencia de moco de cérvix, ha dado

mayor fuerza a una segunda hipótesis en la que la exudación de los anticuerpos se produciría en localizaciones anatómicas afectadas por microabrasiones que inducirían una respuesta inflamatoria que contribuiría, a su vez, a la migración de células inmunes al lugar de la inflamación. Ambos mecanismos podrían actuar simultáneamente^{15,16}.

De forma sencilla, pues, el mecanismo de prevención de la infección tras la vacunación se basaría en la inmunidad humoral, mientras que el del aclaramiento del virus una vez producida la misma se basaría en inmunidad celular¹¹.

Una de las limitaciones más importantes para establecer la duración de la protección de las vacunas frente al VPH es que aún no se ha podido establecer un parámetro subrogado de protección frente a la infección/enfermedad por el VPH. La ausencia de este parámetro se debe al pequeño número de infecciones/enfermedades postvacunales registradas en los ensayos clínicos, lo que evidentemente es atribuible a la alta eficacia vacunal^{6,17}.

La ausencia de estos parámetros subrogados ha motivado que algunas agencias regulatorias (entre ellas la estadounidense FDA y la europea EMA) no hayan aceptado comparaciones de inmunogenicidad para inferir protección clínica de cada una de las vacunas; por lo tanto, salvo en niños en los que por limitaciones éticas se han aceptado los estudios puente de inmunogenicidad, las vacunas para el obligatorio proceso de comercialización han tenido que demostrar eficacia frente a las indicaciones para las que han sido autorizadas¹⁵.

El mecanismo de protección cruzada frente a serotipos diferentes a los incluidos en las vacunas se cree que es debido a que aquellos serotipos pertenecientes a la misma familia comparten una serie de determinantes antigénicos (epítopes) con los genotipos 16 y 18. En general, los títulos de anticuerpos neutralizantes que confieren esta protección cruzada son muy inferiores (menos del 1%) que aquellos tipo-específicos frente a los antígenos incluidos en la vacuna y su persistencia en el tiempo es, hasta la fecha, desconocida¹³.

Entre los interrogantes existentes respecto al mecanismo de protección está el hecho de si existe un nivel mínimo de anticuerpos necesario para conseguir la protección. Recientemente se ha comprobado en modelos animales que las concentraciones de anticuerpos de hasta 100 veces inferiores a los detectables mediante PBNA protegen frente a la infección. Así pues, aunque pudiera preverse una relación directa entre niveles de anticuerpos y duración de la protección, no está totalmente establecido que la avidéz o el título de anticuerpos se relacionen con la duración de la protección^{11,13}.

3.2.3. Duración de la inmunidad, protección y experiencias con pautas inferiores a 3 dosis de las vacunas existentes

En general, ambas vacunas, consiguen excelentes respuestas inmunes tras la pauta de vacunación con 3 dosis. La respuesta medida en ambas vacunas tiene una relación inversa con la edad, observándose mayores títulos de anticuerpos y seroconversión a menor edad⁶. A continuación se revisan las características específicas de cada una de ellas.

3.2.3.1 Vacuna tetravalente

La vacuna monovalente frente al serotipo 16, con concentraciones de antígeno similares respecto de la vacuna actual, fue el antecedente de la vacuna tetravalente. La vacuna precursora, estudiada en mujeres de 17 a 23 años, mostró resultados de duración de la protección (eficacia) y persistencia de inmunidad humoral tras una media de 8,5 años de seguimiento. En este periodo la eficacia por protocolo frente a CIN2+ se mantuvo en el 100%. La respuesta inmune se midió mediante cLIA, observándose que un 86% de vacunadas se mantenía seropositiva al final del estudio¹⁸.

Recientemente se han presentado datos del estudio de seguimiento a largo plazo en Escandinavia e Islandia de la vacuna tetravalente. Tras 9 años, se midieron los títulos de anticuerpos con las técnicas cLIA y medición total de anticuerpos IgG, observándose unas tasas de seropositividad para los tipos 16 y 18 del 99,1% y 60%, respectivamente, mediante cLIA y del 100% y 90,8%, respectivamente, mediante medición total de anticuerpos IgG. Estos datos se han acompañado de un seguimiento de la efectividad durante 8 años con un resultado del 100% frente a CIN2+, no habiéndose identificado ningún caso de CIN2+ relacionados con el serotipo 16 o 18 en la cohorte de vacunadas. Este trabajo contiene datos suficientes para concluir que la vacuna es efectiva al menos durante 6 años con una tendencia a que esta efectividad se mantenga, al menos, durante los 8 años del periodo de seguimiento^{19,20}.

La publicación de un estudio de seguimiento a 44 meses de la vacuna tetravalente en el que se describió una caída del título de anticuerpos y un aumento importante de la tasa de mujeres seronegativas (40%) frente al serotipo 18 causó una cierta preocupación en la comunidad médica ante la posible pérdida de protección clínica que podría significar este hallazgo. Sin embargo, durante ese mismo periodo se comprobó que la eficacia frente a CIN y AIS continuaba siendo del 98% independientemente del título de anticuerpos presentado^{6,11,21}. Esta caída en la inmunogenicidad no se observó para el serotipo 16. Para evaluar la posible infraestimación por el método cLIA utilizado en el trabajo expuesto anteriormente, se reevaluó una muestra de mujeres seronegativas al serotipo 18 mediante un ensayo de neutralización por pseudoviriones; con este método, de mayor sensibilidad, se comprobó que a los 4 años de vacunación se mantenían seropositivas el 100% de las vacunadas²².

La vacuna ha mostrado una respuesta anamnésica tras la administración de una cuarta dosis a los 60 meses tras la primovacunación. Tras la recepción de esta dosis de recuerdo se midieron los títulos de anticuerpos a la semana y al mes, y se observaron títulos de anticuerpos superiores a los medidos tras la serie primaria^{4,6}.

Por otra parte, se han llevado a cabo ensayos clínicos de pautas con dos dosis, a los 0 y 6 meses, en niñas de 9 a 13 años, comparándolas con niñas de la misma edad y pauta de 3 dosis, y con mujeres de 16 a 26 años con pauta de 3 dosis. Las respuestas observadas entre las que recibieron las dos dosis, comparándolas con las que recibieron 3, fueron no-inferiores al séptimo mes para los cuatro tipos presentes en la vacuna. Estos datos se mantuvieron hasta el mes 24 de seguimiento⁶.

3.2.3.2. Vacuna bivalente

Un estudio recientemente publicado permitió evaluar los resultados tras un seguimiento medio de 7,9 años (máximo de 8,4) en una cohorte de mujeres sanas inmunizadas con vacuna bivalente entre los 15 y 25 años²³. La eficacia vacunal durante todo el periodo de estudio fue del 100% frente a CIN2+ asociado con los serotipos 16 y 18. Se comprobó que el 100% permanecían seropositivas frente a los tipos 16 y 18 con niveles de anticuerpos, medidos mediante ELISA, 13 y 11 veces superiores que las inducidas tras la infección natural. Se observaron resultados similares en la muestra en la que se determinaron los títulos de anticuerpos con la técnica PBNA, con un 100% de seropositividad para ambos serotipos y con unos títulos de al menos 4 veces superiores a los observados tras la infección natural.

El seguimiento de la subcohorte brasileña del anterior estudio ha sido, hasta el momento, el que ha presentado datos de seguimiento de mayor duración (9,4 años). En este trabajo se tomaron 437 mujeres sanas entre 15 y 25 años, sin evidencia de exposición previa al VPH y se hicieron determinaciones de anticuerpos mediante ELISA y PBNA, permaneciendo seropositivas el 100% frente a los serotipos 16 y 18, con unos títulos al menos 10 veces superiores (medidos por ELISA) y 4 veces (PBNA) respecto de la inmunidad natural. La eficacia frente a CIN 2+ se mantuvo en el 100%²⁴.

La duración de la respuesta inmune a los 48 meses también se ha comprobado en otros grupos de edad (15 a 55 años), en los que los porcentajes de seropositividad fueron del 100% para el serotipo 16 y del 99,4% para el 18. Los títulos de anticuerpos medidos mediante ELISA permanecieron elevados al final del periodo de estudio para todos los grupos de edad, incluidas las mujeres entre 46 y 55 años en las que los títulos fueron 11 y 5 veces mayores que los de la infección natural para los serotipos 16 y 18, respectivamente. Se observó una estabilización en la caída de anticuerpos durante los meses 36 y 48 del seguimiento²⁵.

Respecto a la duración de la protección cruzada, algunos autores sugieren que la misma podría debilitarse con el tiempo. En un estudio de seguimiento de un ensayo fase IIb se observó que la protección frente a infección incidente de los serotipos 31 y 45 descendía en la segunda mitad del estudio (6 años) a diferencia de lo que ocurría con los serotipos 16 y 18. Es importante destacar que estos datos se observaron frente a infección incidente y que el pequeño tamaño muestral no permite extraer conclusiones concluyentes²³.

Al igual que en la vacuna tetravalente, con la vacuna bivalente se ha demostrado la presencia de memoria inmune mediante la administración de una dosis a los 7 años de la primovacunación. Previo a la administración de esta dosis, el 100% permanecían seropositivas frente al 16 y 18 (ELISA). Comparando con los títulos previos a esta cuarta dosis, se observó un aumento de los mismos de al menos 8,7 veces al séptimo día y de al menos 17,2 veces un mes después de su administración^{5,26}. Estos datos demuestran una respuesta anamnésica rápida y potente, sinónimo de génesis de memoria inmunológica.

Respecto de los regímenes reducidos de vacunación se dispone de datos de un ensayo clínico realizado en niñas y mujeres de 9 a 25 años en donde se comparó la pauta de 3 dosis con una de 2 dosis administradas a los 0 y 6 meses. Se comprobó que todas eran seropositivas al mes 7 y al mes 24. También se constató, tras 36 meses de seguimiento,

que las niñas de 9 a 14 años vacunadas con dos dosis no presentaron una respuesta inferior a las mujeres de 15 a 25 años vacunadas con 3 dosis^{27,28}. En otro estudio realizado a 4 años de seguimiento se observó que las vacunadas con dos dosis (especialmente con pauta 0 y 6 meses) mantenían un título de anticuerpos alto (al menos 14 veces superior al observado con infección natural) aunque menor que las vacunadas con 3 dosis y que incluso las vacunadas con una única dosis mantenían títulos elevados (al menos 4 veces superior a la infección natural)²⁹. Se precisan estudios de seguimiento a largo plazo para establecer si las pautas de dos y tres dosis permanecen comparables; sin embargo los resultados observados han dado pie a varios regiones/países a iniciar programas de vacunación de dos dosis con pauta de 0, 6 meses (British Columbia³⁰, Quebec³¹, Méjico³² y Suiza³³), planificando todas ellas estudios de seguimiento para comprobar si realmente es necesaria una tercera dosis 5 años más tarde.

3.2.4. Modelos matemáticos predictivos de duración de la respuesta inmune

La modelización ha sido usada anteriormente para intentar prever la cinética de anticuerpos producidos por una vacuna. El primer estudio publicado tratando este aspecto en las vacunas frente al VPH fue un estudio elaborado para la vacuna monovalente frente al serotipo 16, precursora de la actual vacuna tetravalente³⁴. En este trabajo se presentaron dos modelos tomando datos de la cinética de anticuerpos observada durante los 48 primeros meses tras la administración de la vacuna en mujeres de 16 a 23 años. En el modelo que mejor se ajusta a la cinética observada de los anticuerpos frente al serotipo 16, se predice que el 76% de las mujeres mantendrán de por vida niveles de anticuerpos superiores a los observados con infección natural y más de un 99% mantendrán niveles detectables de por vida.

En el año 2009 se publicó un estudio sobre persistencia de anticuerpos frente a los serotipos 16 y 18 tras la recepción de la vacuna bivalente. En este trabajo se presentan datos de tres modelizaciones usando datos de la cinética de anticuerpos observados 5,4 y 6,4 años tras la administración de la vacuna. Los tres modelos predicen que los niveles de anticuerpos para ambos serotipos se mantendrán por encima de los niveles de inmunidad natural durante al menos 20 años. El modelo que más se ajusta a la cinética de anticuerpos observada durante los 6,4 primeros años predice que el 100% de las mujeres mantendrán títulos de anticuerpos superiores a los observados tras la infección natural, si bien los otros modelos aplicados predicen una duración menor. El hecho de que un modelo sea el que mejor se ajuste a los resultados observados no significa necesariamente que sea el que tenga mayor fiabilidad a largo plazo, pero cualquiera de los modelos planteados predice una buena protección frente a ambos genotipos para la mayoría de las vacunadas durante al menos 20 años³⁵.

3.2.5. Conclusiones

Seis años después de la elaboración del documento “Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de utilización” uno de los interrogantes a los que aún no se ha contestado es precisamente la duración de la protección de las vacunas frente al VPH. La no respuesta de este interrogante transcurridos estos años

es algo en si mismo positivo puesto que nos ha permitido comprobar que al menos durante estos 6 años no se ha comprobado una caída en la protección de las mismas. El periodo de duración ya comprobado tras estos 6 años nos permite asegurar la protección durante los años de mayor frecuencia de infección por VPH.

Actualmente es imposible asegurar cual va a ser la duración exacta de la protección, sin embargo existen varios datos, a pesar de la complejidad que presenta esta cuestión, que nos permiten ser optimistas respecto a que la misma va a ser duradera y tal vez permanente.

En primer lugar se ha comprobado una duración de la efectividad de hasta 9,4 años, sin una disminución de la misma durante todo el periodo de seguimiento²⁴. En segundo lugar los estudios de seguimiento de la inmunogenicidad hasta el momento han arrojado datos muy positivos con una protección prevista en modelos matemáticos de no menos de 20 años y tal vez de carácter permanente^{34,35}. Aunque la publicación del aumento de tasas de mujeres seronegativas frente al serotipo 18 en la vacuna tetravalente, causó cierta preocupación, es destacable que este descenso en la inmunogenicidad no se comprobó con el uso de técnicas de laboratorio menos restrictivas y muy especialmente que esa seronegatividad no se ha acompañado de una caída en la efectividad de la vacuna frente a este serotipo^{6,11}, y en tercer lugar el hecho de que durante el periodo de estudio aún no se haya podido demostrar un descenso en la protección cruzada es también un dato que apoya la larga permanencia de la protección directa, ya que los títulos medidos de anticuerpos a los que se atribuye esta protección cruzada son muy inferiores (1%) a los que produce la vacuna frente a los serotipos incluidos en la misma¹³.

Otros hechos que apoyan la larga duración de la protección son la protección e inmunogenicidad comprobada con pautas inferiores a las 3 dosis, y el hecho de la comprobación de la memoria inmune para ambas vacunas.

Finalmente, es remarcable que aunque a lo largo de este apartado se ha hecho un repaso especial a la respuesta inmune y a su duración, en ningún momento debe olvidarse que los objetivos de los ensayos clínicos no son los títulos de anticuerpos sino las lesiones precancerosas (CIN2+) y la infección persistente. Por lo tanto aunque la respuesta inmune y su duración (títulos de anticuerpos, tasas de seropositividad, etc.) nos puedan servir como indicador de la duración de la protección, la única prueba real de persistencia y duración, en tanto no se establezca un parámetro subrogado de protección, son los estudios de seguimiento de eficacia-efectividad de la vacuna a largo plazo³⁶.

3.3. EFECTIVIDAD, PROTECCIÓN COMUNITARIA Y REEMPLAZO DE GENOTIPOS

Autores: José Antonio Navarro y Jaime Jesús Pérez

Una vez implantada la vacuna frente a las infecciones por VPH en los calendarios de vacunación de la mayoría de los países industrializados han comenzado a aparecer datos que manifiestan unos beneficios no esperados años atrás. Estos se refieren a la efectividad poblacional de la vacunación y a la generación de protección en personas no vacunadas. Por otra parte, el fenómeno teórico que podía ensombrecer los

beneficios de los programas masivos de vacunación observado con el uso de vacunas frente a bacterias capsuladas, el reemplazo de genotipos vacunales por otros oncotipos no incluidos en la vacuna, no se ha constatado hasta el momento.

3.3.1. Efectividad

Se dispone de datos publicados acerca de la efectividad de ambas vacunas VPH en las que se constata una reducción en la prevalencia de las infecciones de cérvix y de lesiones preneoplásicas como subrogados de cáncer (CIN2+). Por otra parte, también se han publicado resultados frente a verrugas genitales con la que incluye genotipos de bajo riesgo.

Australia fue el primer país que proporciono datos de efectividad/impacto de la vacuna respecto a genotipos de alto riesgo³⁷. En un estudio ecológico realizado entre 2003 y 2009 en Victoria, usando un registro poblacional de citología de cérvix, se compararon la prevalencia de lesiones de alto grado (CIN2+ y adenocarcinoma *in situ*) y de bajo grado entre los periodos anterior (enero 2003 a 31 marzo 2007) y posterior (1 abril 2007 a diciembre 2009) al comienzo de la campaña de vacunación. La cobertura de vacunación en Victoria fue mayor en las adolescentes de primer curso de bachillerato (79%), descendiendo al final del mismo al 71% y al 56% entre 18 y 28 años. La mayor reducción se observó en las lesiones de alto grado en mujeres menores de 18 años donde descendió un 47,6% (de 0,8% a 0,42%; $p=0,003$); la reducción de la prevalencia es mayor si se comparan únicamente los años 2006 y 2009 (0,85% a 0,22%; $p=0,003$). Se observaron pequeños aumentos en las mujeres con 21 años o más. El hecho de que el estudio sea ecológico y no se comprobase el estado vacunal no permite el cálculo de efectividad de la vacuna. El mayor efecto observado en las más jóvenes se puede explicar por la mayor cobertura vacunal en éstas y su menor exposición al VPH previamente a la vacunación a diferencia de lo ocurrido en las cohortes de mayor edad.

Un segundo trabajo de Australia^{38,39} presenta datos de infección por VPH. En este estudio realizado en Sidney, Melbourne y Perth, se tomaron mujeres de 18-24 años en el periodo prevacunal (2005-7, $n=202$) comparándose con el postvacunal (2010-11, $n=404$). La cobertura vacunal con al menos una dosis fue del 85,6% y la reducción observada respecto a los genotipos incluidos en la vacuna tetravalente fue del 22% (de 28,7% a 6,7%; $P<0,001$), con una efectividad vacunal del 73% (IC95%: 48, 86). En mujeres vacunadas se observó también un descenso de genotipos de alto riesgo no incluidos en la vacuna (de 37,6% a 30,8%).

Un estudio de prevalencia de infección realizado en Ohio (EEUU)⁴⁰ entre mujeres de 13 a 26 años contrastó la prevalencia antes de la campaña de vacunación (2006-7, $n=368$) y después de la misma (años 2009-10, $n=409$), comprobándose una disminución de la prevalencia de infección por los virus vacunales (6, 11, 16 y 18) del 18,3% (de 31,7% a 13,4%; $p<0,0001$), siendo este descenso mayor en las vacunadas: 21,9% (de 31,8% a 9,9%; $p<0,0001$). Un estudio similar⁴¹ realizado durante el año 2010 en Indianápolis (EEUU) entre adolescentes de 14-17 años ($n=75$), con una cobertura vacunal de al menos una dosis del 89,3%, arrojó un descenso en la prevalencia de infección (por genotipos vacunales 6, 11, 16 y 18) respecto de controles históricos del 18,7% (de 24%

a 5,3%; $p=0,002$). Sin embargo no se observaron diferencias significativas respecto a la infección por *Chlamydia* o *Tricomona*.

Recientemente se han presentado datos del Reino Unido⁴² obtenidos con la vacuna bivalente. En Inglaterra se compararon los datos de prevalencia de infección en mujeres de 16 a 24 años obtenidos previamente a la vacunación (año 2008, $n=2.354$) con los datos obtenidos desde el inicio de la misma hasta junio de 2012 ($n=4.182$), observándose un descenso de infección respecto a los genotipos 16 y 18 que alcanzó la significación estadística en el grupo de mujeres de 16 a 18 años. En un estudio similar en Escocia tras tres años de vacunación con la vacuna bivalente se observó además una reducción de las infecciones por tipos relacionados (31, 33 y 45) en la población objeto de vacunación⁴³.

Aunque no son el objeto principal de este documento, es interesante reseñar que los primeros datos de efectividad con la vacuna tetravalente se obtuvieron respecto a verrugas genitales en Australia⁴⁴. En este trabajo se constató un importante descenso de las verrugas genitales en mujeres menores de 28 años. Resultados similares se han observado en otros dos trabajos australianos^{45,46}, así como en otros países^{47,48,49}.

3.3.2. Protección comunitaria

Australia fue en 2007 el primer país del mundo en introducir la vacuna tetravalente en mujeres de 12 a 26 años, alcanzando en 2009 coberturas en la población diana del 65,1%. Entre 2004 y 2009 y en el contexto de un sistema nacional específico de vigilancia, se obtuvieron diversos datos de mujeres que acudieron a centros de salud sexual y una vez implantado el programa de vacunación observaron una reducción significativa del 59% en los diagnósticos de verrugas genitales en mujeres jóvenes residentes en el país, pero no en las no residentes ni en las mayores de 27 años ni en los varones homosexuales⁴⁵. Este descenso contrastó con el incremento de los casos de infecciones por *chlamydia*. No obstante, se diagnosticó un menor número de verrugas en varones homosexuales (28%) siendo más pronunciado en varones jóvenes. Unos resultados similares en el mismo país pero centralizados en Melbourne, con coberturas de alrededor del 70%, también mostraron a los 4 años de implantada la vacunación un descenso del 90% en la prevalencia de verrugas genitales en mujeres y en varones heterosexuales menores de 21 años, sin observarse descenso alguno en mujeres o varones heterosexuales mayores de 29 años y en varones homosexuales⁴⁶.

En un estudio ecológico realizado en California⁴⁹ se evaluaron las tendencias de los diagnósticos de verrugas genitales entre 2007 y 2010. Observaron una reducción del 35% en dichos diagnósticos en mujeres menores de 21 años y de un 19% en varones menores de esa edad, pero aumentando en las mujeres mayores de 21 años.

Entre octubre de 2006 y junio de 2010 se reclutaron en un hospital y en un centro de salud de Ohio mujeres de 13 a 26 años que habían tenido relaciones sexuales y se compararon las tasas de prevalencia de infección por virus del papiloma humano⁴⁰. Comprobaron como en los 4 primeros años de comercializadas las vacunas descendieron significativamente las tasas en todas las mujeres por tipos vacunales un 18,3%, siendo mayores (21,9%) en mujeres vacunadas (habían recibido al menos una

dosis de vacuna) respecto de las no vacunadas, aunque también fue significativo el descenso en estas últimas (14,8%).

3.3.3. Reemplazo de genotipos

Este fenómeno podría existir, al menos teóricamente, a pesar de que tras más de cinco años de uso poblacional aún no se ha demostrado un reemplazo por otros genotipos oncogénicos.

En cualquier caso, y en caso de que más adelante se manifestara, convendría tener en cuenta que los tipos de alto riesgo no incluidos en la vacuna tienen un menor riesgo de progresión a lesiones preneoplásicas de alto grado⁵⁰. Teóricamente, también, sería poco probable el reemplazo ya que el VPH es un virus ADN que ha permanecido estable genéticamente durante milenios lo que implica que tienen poca o nula capacidad de sufrir mutaciones rápidas para adaptarse a un nuevo nicho ecológico^{51,52}. Al ser, por otra parte, las coinfecciones por VPH fenómenos independientes es bastante probable que la vacunación frente a los genotipos 16 y 18 no provoque ni un reemplazo ni una modulación del potencial carcinogénico de tipos no incluidos en la vacuna⁵³.

Hasta la fecha, y en los escasos estudios publicados a este respecto, no se ha puesto de manifiesto ningún fenómeno de reemplazo. Un estudio transversal realizado en Australia³⁸ en el que se comparó la prevalencia de infección por VPH en mujeres de 18 a 24 años entre 2005-2007 y 2010-2011 no encontró un aumento de la prevalencia de oncotipos no vacunales. Tampoco se ha encontrado reemplazo a los 8 años de seguimiento de las cohortes vacunadas y no vacunadas en los países del norte de Europa⁵⁴. Solo un estudio comparativo de vigilancia pre y postvacunal en una comunidad de los Estados Unidos a los 4 años de implantada la vacunación de mujeres preadolescentes ha mostrado un reemplazo significativo por tipos de alto riesgo en mujeres vacunadas, aunque éstas y las no vacunadas diferían significativamente en cuanto a factores asociados a mayor riesgo de infección por VPH (raza y momento del inicio de relaciones sexuales)⁴⁰.

3.3.4. Conclusiones

A la vista de los estudios presentados son evidentes en el corto plazo los efectos de las vacunas VPH frente a las infecciones genitales tanto por virus vacunales (oncogénicos y no oncogénicos) como no vacunales y frente a lesiones preneoplásicas, lo que lleva a pensar que en un periodo de tiempo no muy lejano se podrá asistir a una reducción significativa de la incidencia de cáncer de cérvix.

Por otra parte, se está observando una protección comunitaria en las poblaciones que tienen incluida las vacunas en sus calendarios sistemáticos y que alcanzan altas coberturas de vacunación, lo que supone un valor añadido puesto que este beneficio, si bien se podía intuir en el momento de implementar la vacunación, se está documentando más recientemente.

La vigilancia epidemiológica puesta en marcha tras la introducción de las vacunas no ha hecho sino confirmar lo que ya se suponía por las propias características del virus

VPH: la ausencia del fenómeno del reemplazo de genotipos asociada a los programas masivos de vacunación.

3.4. SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Autores: María Félix García, Agustín Portela, Alicia Pérez, Francisco Salmerón, Marta Soler y Dolores Montero

3.4.1. Reacciones adversas en fichas técnicas de las vacunas

Las reacciones adversas identificadas para las vacunas frente al virus del papiloma humano se encuentran recogidas en sus fichas técnicas correspondientes^{4,5}. En ellas se describen tanto las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos, como las identificadas a través de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas una vez comercializadas.

3.4.1.1. Vacuna tetravalente

En 7 ensayos clínicos (6 controlados con placebo), se administró a los sujetos participantes, vacuna tetravalente o placebo el día del reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Se evaluó la seguridad en el total de la población (6 ensayos) o en un subconjunto predefinido (un ensayo) de la población en estudio. En total 10.088 personas recibieron la vacuna tetravalente (6.995 mujeres de 9 a 45 años de edad y 3.093 hombres de 9 a 26 años de edad en el momento del reclutamiento) y 7.995 recibieron placebo (5.692 mujeres y 2.303 hombres).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron reacciones adversas en el lugar de inyección (77% de los vacunados en los 5 días siguientes a cualquier cita de vacunación) y cefalea (17% de los vacunados). Estas reacciones adversas fueron normalmente de intensidad leve o moderada. Pocos individuos (0,2%) abandonaron los ensayos debido a reacciones adversas.

A continuación se relacionan las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos -clasificadas por frecuencia de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); raras (>1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y aquellas identificadas a través de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas. Para estas últimas no es posible estimar su incidencia, por lo que se les asigna la categoría de frecuencia "no conocida".

- Infecciones e infestaciones. Frecuencia no conocida: celulitis en el lugar de inyección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático. Frecuencia no conocida: púrpura trombocitopénica idiopática y linfadenopatía.
- Trastornos del sistema inmunológico. Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.

- Trastornos del sistema nervioso. Muy frecuentes: cefalea. Frecuencia no conocida: mareos, síndrome de Guillain Barré, síncope acompañado ocasionalmente de movimientos tónico-clónicos.
- Trastornos gastrointestinales. Frecuentes: náuseas. Frecuencia no conocida: vómitos.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Frecuentes: dolores en extremidades. Frecuencia no conocida: artralgia y mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Muy frecuentes: en el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón. Frecuentes: pirexia, hematoma y prurito en el lugar de la inyección. Frecuencia no conocida: astenia, escalofríos, fatiga y malestar.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Muy raras: broncoespasmo.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Raras: urticaria.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Poco frecuente: artritis/artropatía no específica.

3.4.1.2. Vacuna bivalente

En los ensayos clínicos realizados en niñas y mujeres de 10 a 72 años (de las que un 79,2% tenían entre 10 y 25 años en el momento de su inclusión), la vacuna bivalente se administró a 16.142 personas mientras que 13.811 recibieron un control. Se realizó un seguimiento de acontecimientos adversos graves en estos sujetos durante todo el periodo del estudio. En un subgrupo previamente definido (vacuna bivalente 8.130 sujetos *versus* control con 5.786 sujetos), se registraron los acontecimientos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna.

La reacción adversa observada más frecuentemente después de la administración de la vacuna fue dolor en el lugar de la inyección, que ocurrió después de la administración del 78% de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no tuvieron una duración prolongada.

A continuación se presentan las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos que fueron consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación (aparecen clasificadas de acuerdo a la clasificación de frecuencias anteriormente expuesta para la vacuna tetravalente) junto con las reacciones adversas identificadas a través de la notificación espontánea de sospechas de reacción adversa. Para estas últimas, como se ha comentado anteriormente, no es posible establecer su frecuencia.

- Infecciones e infestaciones. Poco frecuentes: infección del tracto respiratorio superior.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático. Frecuencia no conocida: linfadenopatía.
- Trastornos del sistema inmunológico. Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides) y angioedema.

- Trastornos del sistema nervioso. Muy frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos. Frecuencia no conocida: síncope o respuestas vasovagales a la inyección.
- Trastornos gastrointestinales. Frecuentes: síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.
- Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Muy frecuentes: mialgia. Frecuentes: artralgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración. Muy frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación y astenia. Frecuentes: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de la inyección como induración y parestesias locales.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Frecuentes: picor/prurito, erupción y urticaria.

3.4.2. Sospechas de reacciones adversas registradas en la base de datos Eudravigilance para las vacunas frente al virus del papiloma humano.

Eudravigilance es la base de datos europea de sospechas de reacciones adversas, gestionada por la Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios. La red de agencias nacionales de la Unión Europea envían periódicamente las sospechas de reacciones adversas graves registradas en los sistemas de farmacovigilancia nacionales, tanto las notificadas directamente por los profesionales sanitarios como las notificadas a través de los laboratorios farmacéuticos titulares de la autorización de los medicamentos. Estas sospechas de reacciones adversas no implican que exista una relación de causalidad entre la aparición de la reacción adversa y la administración de la vacuna. Ni la notificación de casos de sospechas de reacción adversa ni su registro en la base debe considerarse como prueba de que el medicamento es la causa del acontecimiento que se describe. Estos datos se evalúan quincenalmente por la red de agencias de medicamentos de la Unión Europea para determinar si aparecen nuevos riesgos o existe un cambio en los riesgos ya conocidos; en estos casos, la ficha técnica del medicamento se actualiza, reflejando esta nueva información.

A continuación se describen las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que se han registrado en *Eudravigilance* desde el momento de comercialización de las vacunas frente al VPH hasta el momento.

3.4.2.1. Vacuna tetravalente

En *Eudravigilance* se han recibido un total de 22.252 notificaciones de sospechas de reacciones adversas (una notificación puede contener más de un término de sospecha de reacción adversa)⁵⁵. Atendiendo a la clasificación de órganos y sistemas el mayor número de estas notificaciones se concentran en:

1. Sistema nervioso: 4.421 notificaciones.
2. Trastornos generales y en el lugar de administración: 2.660 notificaciones.

3. Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: 1.865 notificaciones.
4. Trastornos gastrointestinales: 1.604 notificaciones.
5. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: 1.568 notificaciones.
6. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: 1.226 notificaciones.

Las sospechas de reacciones adversas (expresadas en términos preferentes del diccionario MedDRA—*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) mayoritariamente implicadas en las notificaciones que afectan al sistema nervioso son las siguientes:

- Cefalea: 1.131.
- Convulsión: 1.026.
- Síncope: 1.010.
- Mareo: 857.

3.4.2.2. Vacuna bivalente

Se han recibido un total de 9.563 notificaciones de sospechas de reacciones adversas (una notificación puede contener más de un término de sospecha de reacción adversa)⁵⁶. Atendiendo a la clasificación de órganos y sistemas el mayor número de estas notificaciones se concentran en:

1. Sistema nervioso: 2.218 notificaciones.
2. Trastornos generales y en el lugar de administración: 1.779 notificaciones.
3. Trastornos gastrointestinales: 870 notificaciones.

Las sospechas de reacciones adversas mayoritariamente implicadas en las notificaciones que afectan al sistema nervioso son las siguientes:

- Cefalea: 623.
- Convulsiones: 152.
- Síncope: 621.
- Mareo: 511.
- Pérdida de conciencia: 502.
- Presíncope: 445.

3.4.3. Aspectos relacionados con las vacunas frente al virus del papiloma humano que han requerido de especial evaluación

Desde el momento de la autorización en Europa de las vacunas frente al VPH han sido cuatro las ocasiones en las que algún asunto relacionado con la seguridad de las mismas ha requerido de una especial y concreta evaluación. La primera de estas ocasiones fue en enero de 2008 cuando se notificaron dos casos de muerte súbita en dos adolescentes, de Austria y de Alemania, que habían recibido la vacuna

tetravalente. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos, constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas llevó a cabo una exhaustiva evaluación de estos casos tras la cual no llegó a establecerse relación causal alguna entre el fallecimiento de las chicas y la administración previa de la vacuna.

Aproximadamente un año después, en febrero de 2009, se recibieron dos notificaciones de estatus epiléptico en dos niñas españolas que fueron inmunizadas con la vacuna tetravalente. Aplicando el principio de precaución y puesto que ambas niñas habían sido vacunadas con el mismo lote de la mencionada vacuna, en nuestro país se suspendió inmediatamente la vacunación con dicho lote. Paralelamente este asunto fue objeto de especial estudio por parte del CHMP. Tras la evaluación realizada por dicho Comité no se encontró relación causal entre el cuadro clínico presentado por las pacientes y la administración de la vacuna y recomendó actualizar la información contenida en la ficha técnica y en su prospecto para incluir como reacción adversa asociada a la vacunación el síncope, indicando que a veces este puede asociarse a caídas y/o movimientos tónico-clónicos de los pacientes. En España, también se llevó a cabo una evaluación pormenorizada de estos dos casos de estatus epiléptico. Para ello, se constituyó expresamente un Comité formado por expertos en las diversas áreas consideradas de relevancia para la evaluación de los casos (neurología, neuropediatría, inmunología, virología, epidemiología, salud pública, farmacovigilancia y evaluación de la calidad de vacunas). Así mismo, participaron asesores en las diferentes áreas involucradas. La conclusión alcanzada por el mencionado Comité fue la siguiente: “Las características clínicas y la ausencia de signos eléctricos, de neuroimagen y analíticos de los dos casos indican que los cuadros clínicos no se corresponden con ninguna enfermedad neurológica. Se considera que el diagnóstico principal más probable es el de “trastorno paroxístico no epiléptico de tipo psicógeno”.

En septiembre de 2009 la organización *Sane Vax Inc* informó al CHMP que habían detectado trazas de DNA del virus del papiloma humano en un total de 13 viales procedentes de diferentes lotes de la vacuna tetravalente comercializados en Francia, Polonia, España, Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda⁵⁷. A raíz de esta información se inició una concienzuda revisión del asunto por parte del grupo de trabajo de productos biológicos de la EMA así como del CHMP. Las conclusiones alcanzadas por ambos fueron plenamente concordantes: “la presencia de fragmentos de ADN recombinante en la vacuna, no representa un caso de contaminación y no se considera que dichos fragmentos supongan un riesgo para los vacunados. Todos los medicamentos fabricados con tecnología recombinante pueden contener pequeños fragmentos de ADN residual. En la vacuna tetravalente este ADN residual se encuentra altamente fragmentado y no tiene capacidad de replicarse por lo que carece de capacidad infectiva.

Recientemente, en septiembre de 2012, se recibió la notificación del caso de una niña española de 13 años que falleció tras administrarle la segunda dosis de vacuna tetravalente. Se trataba de una paciente con antecedentes personales de asma alérgica mal controlada y de alergia al polen y ácaros. A las 12 horas de administrarle la segunda dosis de la vacuna, la paciente presentó un cuadro de disnea y pérdida de conciencia que finalmente evolucionó hasta asistolia y parada cardio-respiratoria y que le condujo a la muerte. Se daba la circunstancia de que tras haber sido vacunada con la

primera dosis, la niña ya había presentado un episodio que fue etiquetado de re-agudización de su asma.

Este asunto ha sido analizado por el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*), comité europeo recientemente constituido en la EMA, que ha concluido que con la información disponible sobre este caso, la evidencia actual es insuficiente para establecer una relación causal entre el fallecimiento y la vacuna. En cualquier caso y con el objeto de obtener una información más amplia y como parte de la vigilancia continua de la vacuna, el PRAC ha acordado llevar a cabo una investigación más detallada sobre el agravamiento del asma en relación con la vacuna tetravalente. En este sentido, se ha solicitado al laboratorio titular de la autorización de comercialización, información detallada sobre todos los datos relativos a reacciones graves relacionadas con asma en personas vacunadas, con o sin antecedentes de asma, y una estimación de tasas de mortalidad en pacientes de asma no controlada. Una vez evaluada esta información, se valorará si son necesarias medidas adicionales.

Otro acontecimiento adverso presuntamente asociado a la vacunación frente a las infecciones por el virus del papiloma humano es la vasculitis cerebral autoinmune, desencadenada, teóricamente, por anticuerpos reactivos postvacunales frente a la pared de los vasos sanguíneos cerebrales⁵⁸. Este estudio ha sido muy criticado por parte del *Clinical Immunization Safety Assessment* de los *Centers for Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos⁵⁹, respecto a la validez diagnóstica de la vasculitis, a los cuestionables métodos diagnósticos histoquímicos, a las interpretaciones sesgadas de los mismos y a la falta de información de las causas alternativas de los fallecimientos, concluyendo que no existen evidencias que apoyen las conclusiones de los autores en cuanto a que la vacuna VPH estuviera causalmente asociada a la vasculitis cerebral. Además de lo anterior, estudios observacionales postcomercialización no han encontrado hasta el momento evidencias consistentes respecto a la existencia de un riesgo incrementado de aparición de fenómenos autoinmunes asociados a la vacunación⁶⁰.

Aún así se continúa con las actividades de vigilancia de la seguridad de las vacunas por parte de las instituciones correspondientes y mediante estudios a largo plazo con la potencia suficiente como para detectar acontecimientos adversos de extremada baja frecuencia^{61,62}.

3.4.4. Conclusiones

Los exhaustivos registros de declaraciones de reacciones adversas presuntamente asociadas a la vacunación han permitido confirmar el excelente perfil de seguridad de las vacunas frente a las infecciones por el virus del papiloma humano, con una relación riesgo/beneficio altamente favorable. Ello no es obstáculo para que se mantengan los sistemas poblacionales de vigilancia de seguridad, tanto activos como pasivos.

A pesar de lo anterior periódicamente aparecen voces críticas contra la vacunación por lo que es absolutamente imprescindible insistir en las políticas de comunicación con profesionales y público.

4. ESTRATEGIAS DE LA VACUNACIÓN FRENTE A VPH

Autores: Elena Rego y Jaime Jesús Pérez

La Ponencia de Programa y Registro de vacunaciones, en febrero de 2007¹⁰, acordó proponer la recomendación de iniciar la vacunación sistemática de las niñas de una cohorte, a elegir entre los 11-14 años de edad por cada Comunidad Autónoma, en función de sus necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación. Esta recomendación se aprobó por la Comisión de Salud Pública en Septiembre y por el Consejo Interterritorial en Octubre de ese año 2007, para una cohorte con preferencia a los 14 años y con un plazo de implantación hasta el año 2010.

Una vez alcanzado dicho acuerdo, las CCAA comenzaron a trabajar en la implantación del programa de acuerdo a su propia logística, iniciándose en 3 de ellas en el año 2007, 6 a principios del año 2008 y 10 en el último trimestre del año 2008⁶³.

La estrategia y la edad de vacunación adoptada varió entre las diferentes CCAA: 12 iniciaron la vacunación en la cohorte de 14 años, 3 eligieron la cohorte de niñas de 13 años, otras 3 la cohorte de 12 años y otra a una edad de 11 años⁶³. En cuanto a la estrategia de vacunación, 9 adoptaron la estrategia de vacunación en los centros de salud y en 10 la vacunación se realiza dentro del programa de vacunación escolar (variando en algunas CCAA)⁶³; la mayoría de las comunidades adoptaron la estrategia de vacunación rutinaria y no realizaron campañas de repesca a excepción de Navarra que vacunó a 2 cohortes y La Rioja que vacunó a dos cohortes durante 3 años.

A raíz de los acontecimientos adversos acaecidos en la Comunidad Valenciana en el año 2009, se produjo una caída de las coberturas de vacunación en España (al igual que en países de nuestro entorno)⁶³; desde entonces se han adoptado medidas para intentar mejorarlas con resultados discordantes, por lo que desde distintos ámbitos se ha instado a realizar esfuerzos adicionales para conseguir dicho objetivo. Las edades objetivo de vacunación (mejor cobertura a edades más bajas), así como las diferentes estrategias adoptadas en cuanto al desarrollo de los programas, han hecho que este objetivo se consiga más fácilmente en las CCAA donde se realiza la vacunación en el contexto de los programas de vacunación escolar, aunque algunas CCAA presentan muy buenas coberturas con una estrategia de información escolar y vacunación en el centro de salud.

Es probable que la opción más económica y con mejores resultados en cuanto a cobertura se consiga en el marco de la vacunación dentro del programa escolar, pero en este caso hay que tener en cuenta los problemas y dificultades logísticas que ello conlleva.

La vacunación en el marco de la asistencia sanitaria pública o privada, es una estrategia universalmente disponible en muchas CCAA, pero en algunas debido al cambio en dicha asistencia (abandono pediatría - paso a medicina general) pudiera dar lugar a un descenso o a unas menores coberturas. En todo caso, habrá que tener presente la necesidad de informar a nuestras adolescentes y a sus padres/tutores sobre la importancia de administración de esta vacuna para la prevención de lesiones genitales malignas y, al mismo tiempo, intentar mejorar las coberturas en poblaciones de difícil

acceso y con falsas creencias, así como aprovechar cualquier contacto con el sistema sanitario para vacunar (vacunación oportunista).

4.1. Situación en España:

- La vacunación frente al VPH está incorporada de manera rutinaria en los programas de todas CCAA y alguna CA ha desarrollado alguna estrategia de repesca (2 cohortes/año).
- Las tasas de cobertura con pauta completa varían entre las CCAA manteniéndose en el intervalo de 49,9% a 98%, pero son generalmente más bajas de lo esperado (los denominadores no están claramente establecidos).
- Las coberturas más elevadas se obtienen en aquellas CCAA que han establecido un programa de vacunación escolar.
- En todas las CCAA el programa de vacunación sigue desarrollándose rutinariamente a pesar del descenso de las coberturas respecto de los inicios de los programas. Ello ha motivado que en algunas se han desarrollado estrategias de captación activa para mejorar dichas coberturas.
- En nuestro país las estrategias elegidas han sido la vacunación en centros escolares a través del servicio de salud escolar, en otros casos desplazando equipos de atención primaria a los colegios y en última instancia vacunando en los centros de salud. La vacuna se administra rutinariamente y de forma gratuita para la población objeto (cohorte de niñas entre 11-14 años) con una pauta establecida de 0/1-2/6 dependiendo de la vacuna elegida.
- Algunas CCAA con estrategia escolar están descendiendo la edad de vacunación, asumiendo durante cada curso escolar a dos cohortes de niñas durante 2 años, para poder quedar finalmente en una edad de administración más baja que la que tienen en la actualidad en el calendario.

Tabla 2. Introducción, edad, lugar de vacunación y coberturas por CCAA.

CCAA	Introducción	Edad en años	Lugar de vacunación	Cobertura 1ª dosis (cohorte): %	Cobertura 3ª dosis (cohorte): %
Andalucía	Noviembre 2008	14	Centro de salud	Año 2008-09 (1994): 74,8 Año 2009-10 (1995): 49,5 Año 2010-11 (1996): 51,4 Año 2011-12 (1997): 55,1	Año 2008-09 (1994): 65,1 Año 2009-10 (1995): 42,9 Año 2010-11 (1996): 43,3 Año 2011-12 (1997): 38,7
Aragón	Otoño 2008	14	Centro de salud	Año 2008 (1994): 92 Año 2009 (1995) 81 Año 2010 (1996): 85	Año 2008 (1994): 86 Año 2009 (1995) 71 Año 2010 (1996): 77,2
Asturias	Finales 2008	13	Centro de salud	Año 2008 (1995): ND Año 2009(1996): ND Año 2010(1997):ND	Año 2008 (1995): 82,8 Año 2009 (1996):69,9 Año 2010 (1997): 73,0
Baleares	Septiembre 2008	14	Centros escolares	Curso 2008-09 (1994): 92,9 Curso 2009-10 (1995): 60,07 Curso 2010-11 (1996): 63,6	Curso 2008-09(1994): 80,5 Curso 2009-10 (1995): 49,9 Curso 2010-11 (1996): 53,0
Canarias	Enero 2008	14	Centros de salud	Año 2008 (1994): ND Año 2009(1995): ND Año 2010(1996): ND Año 2011 (1997): ND	Año 2008 (1994): 72,3 Año 2009(1995): 68 Año 2010(1996):69,45 Año 2011 (1997): 71,84
Cantabria	Marzo 2008	14	Centro de salud	Año 2008 (1994): 92,3 Año 2009(1995): 72,4 Año 2010(1996): 81,5 Año 2011 (1997): 88,6	Año 2008 (1994): 51,5 Año 2009(1995): 78,2 Año 2010(1996):72,1 Año 2011 (1997): 81,3
Castilla León	Abril 2008	14	Centro de salud. Información en C. escolares	Año 2008 (1994): 96,57 Año 2009(1995): 88,9 Año 2010(1996): 88,71 Año 2011 (1997): 92,49	Año 2008 (1994): 94,22 Año 2009(1995): 84,42 Año 2010(1996):84,76 Año 2011 (1997): 86,92
Castilla La Mancha	Febrero 2008	14	Centro de salud	Año 2008 (1994): 77,13 Año 2009(1995): 73,18 Año 2010(1996): 74,33 Año 2011 (1997): 74,72	Año 2008 (1994): 61,07 Año 2009 (1995): 58,35 Año 2010 (1996):51,85 Año 2011 (1997): 54,68
Cataluña	Curso 2008-09	11-12	Centros escolares	Curso 2008-09 (1997): 89,1 Curso 2009-10 (1998): 81,2 Curso 2010-11 (1999): 84,8	Curso 2008-09 (1997): 81,5 Curso 2009-10 (1998): 80,4 Curso 2010-11 (1999): 80,7
C. Valenciana	2008	14	Centros escolares	Niñas nacidas 1994: 95,76 Niñas nacidas 1995: 66,75 Niñas nacidas 1996: 71,86 Niñas nacidas 1997: 76,71	Niñas nacidas 1994: 75,14 Niñas nacidas 1995: 62,36 Niñas nacidas 1996: 67,11 Niñas nacidas 1997: 69,32
Extremadura	Septiembre 2008	14	Centros escolares	Año 2008-09: 98,04 Año 2009-10: 88,6 Año 2010-11: 84,74 Año 2011-12: ND	Año 2008-09: 95,93 Año 2009-10: 85,2 Año 2010-11: 68,67 Año 2011-12: 77,06
Galicia	Septiembre 2008	14	Centro de salud	Año 2008 (1994): 78,7 Año 2009 (1995): 75,44 Año 2010 (1996): 81,53 Año 2011 (1997): 85,22	Año 2008 (1994): 66,53 Año 2009 (1995): 64,38 Año 2010 (1996):69,17 Año 2011 (1997): 70,22
Madrid	Septiembre 2008	14	Centro de salud	Año 2008 (1994): 91,4 Año 2009 (1995): 81,32 Año 2010 (1996): 83,71 Año 2011 (1997): 84,0	Año 2008 (1994): 82,13 Año 2009(1995): 74,41 Año 2010(1996):72,36 Año 2011 (1997): 65,94
Murcia	Octubre 2008	13	Centros escolares (niñas año 1994 en C.S)	Año 2008 (1995): 93,75 Año 2009 (1996): 76,64 Año 2009 (1994): 64 Año 2010 (1997): 85 Año 2011 (1998): 82,5	Año 2008 (1995): 90,1 Año 2009(1996): 74,2 Año 2009 (1994): 61,0 Año 2010(1997): 79,2 Año 2011 (1998): 75,0
Navarra	Noviembre 2007	12-13	Centros escolares	Año 2007-08 (1995): 96,1 Año 2008 (1996): 99,7 Año 2009 (1997): 86,7 Año 2010 (1998): 89,1 Año 2011 (1999): 91,8	Año 2007-08 (1995): 91,4 Año 2008 (1996): 97,4 Año 2009 (1997): 81,2 Año 2010 (1998): 82,0 Año 2011 (1999): 72,6
País Vasco	Noviembre 2007	13	Centros escolares	Año 2008: ND Año 2009: ND Año 2010: ND Año 2011: ND	Año 2008: 93,5 Año 2009: 93,6 Año 2010: 92,5 Año 2011: 91,8
La Rioja	Noviembre 2007	11-12	Centros escolares	Curso 2007-08 (1993): 98,3 Curso 2007-08 (1996): 98,9 Curso 2008-09 (1994): 96,8 Curso 2008-09 (1997): 98,5 Curso 2009-10 (1995): 92,2 Curso 2009-10 (1998): 94,8 Curso 2010-11 (1999): 96,11	Curso 2007-08 (1993): 97,6 Curso 2007-08 (1996): 97,4 Curso 2008-09 (1994): 94,7 Curso 2008-09 (1997): 96,9 Curso 2009-10 (1995): 91,1 Curso 2009-10 (1998): 93,5 Curso 2010-11 (1999): 95
Ceuta	Marzo 2008	13	Centros escolares	Año 2008-09: 89,54 Año 2009-10: 80,17 Año 2010-11: 63,7	Año 2008-09: 88,83 Año 2009-10: 79,30 Año 2010-11: 63,4
Melilla	Enero 2008	14	Centros escolares	Año 2008 (1995): 88,75 Año 2009 (1996): 76,64 Año 2010 (1997): 84,07 Año 2011 (1998): 83,67	Año 2008 (1995): 85,69 Año 2009 (1996): 71,75 Año 2010 (1997):79,08 Año 2011 (1998): 73,94

4.2. Situación en otros países

Estados Unidos, Australia, Canadá y Reino Unido fueron los primeros países en introducir la vacunación frente al VPH en sus programas rutinarios de vacunación. En Europa el número de países ha pasado de 3 en el año 2007 a 22 en el año 2012.

Estados Unidos. En el año 2006 se recomendó la inmunización con la vacuna tetravalente en las niñas de 11-12 años con repesca para las mujeres de 13-26 años. En el año 2011 extienden la recomendación de vacunación a niños de 11-12 años y hasta los 21 años para los no previamente vacunados. En niñas nacidas entre enero de 1993 y febrero de 1999 han declarado coberturas nacionales con una dosis del 53% y con 3 dosis del 35% (intervalo entre 29-73% dependiendo de los Estados)⁶⁴. Hasta Junio de 2011 se habían distribuido 35 millones de dosis de vacuna tetravalente⁶¹.

Canadá. La recomendación de vacunación abarca a niñas de 9-13 años en el seno de los programas escolares⁶. El grupo de edad para la administración de la vacuna, la existencia de un programa de repesca, así como la pauta de vacunación depende de la provincia o territorio, de esta manera Quebec³¹ y British Columbia³⁰ aplican una pauta de 2 dosis (niñas de 9 -10 años) con un intervalo de 6 meses entre ambas y una 3ª dosis, a valorar, 5 años después. Las coberturas de vacunación (con 3 ó 2 dosis) abarcan un rango entre 80-85% en las provincias del este y un 51% en Ontario.

Australia. Inició el programa de vacunación en el año 2007 utilizando la vacuna tetravalente. El programa incluye la vacunación escolar en las niñas de 12-13 años y una repesca para las de 13-17 años, con unas altas coberturas (70%). También recomiendan la vacunación en mujeres de 18-26 años donde alcanzan coberturas del 55% con 1 dosis y 32% con 3 dosis. En julio de 2012 las Autoridades Sanitarias del país extendieron el programa para incluir, además, la vacunación de los niños de 12-13 años. Entre 2007 y 2009 se habían administrado más de 3,5 millones de dosis de vacuna⁶⁵.

Unión Europea. Un total de 19 países de los 29 tienen introducida la vacuna frente al VPH en los programas rutinarios de vacunación y 10 de ellos han introducido programas de repesca⁷. En mayo de 2012 los comités de vacunación de 22 países disponían de una recomendación a favor de la vacunación. Las coberturas vacunales oscilan entre el 24% y el 84% y sólo dos países (**Portugal y Reino Unido**) alcanzaron coberturas superiores al 80% en 2010. En este último país se habían administrado hasta julio de 2012 al menos seis millones de dosis de vacuna bivalente⁶⁶. Las estrategias de vacunación difieren de unos a otros así como la financiación de los programas. La pauta de vacunación en todos los países es de 3 dosis, con una edad de administración de entre los 9–18 años. Solamente **Austria** recomienda la vacunación en niños aunque el coste lo sufragan los vacunados.

Suiza. En febrero de 2012 las Autoridades Sanitarias decidieron aplicar en las menores de 15 años un esquema de vacunación de dos dosis (0 y 4-6 meses), con la posibilidad de administrar una tercera dosis si en el futuro se considerara necesario³³.

Latinoamérica. Panamá y Méjico fueron los primeros países en introducir un programa de vacunación frente al VPH en esta Región.

Panamá comenzó en 2008 con la vacuna bivalente para niñas de 10 años, con una cobertura durante los primeros dos años de 95% en primera dosis y 68% con pauta completa.

México inició el programa de vacunación en el año 2008 en algunos municipios con la vacuna tetravalente y en niñas de 12-16 años con unas coberturas en primera dosis del 98% y del 81% en terceras dosis. Este país ha realizado en 2009 un cambio de pauta en niñas de de 9-12 años con un calendario de dos dosis separadas por seis meses con una tercera dosis a los 5 años. Las coberturas para primeras y segundas dosis con esta nueva pauta a escala regional son del 85% y 67%, respectivamente. En octubre de 2012 se amplió el programa con la nueva pauta al ámbito nacional para las niñas de 9 años realizándose en los colegios.

El resto de países de centro y de Sudamérica han ido integrándose progresivamente en los programas de vacunación frente a VPH. **Perú y Argentina** iniciaron el programa de vacunación en 2011 con la vacuna bivalente para las niñas de 10-11 años y con una estrategia escolar a escala nacional en el caso de Perú. Por su parte Argentina vacuna a los 10-11 años con una estrategia mixta de vacunación en centros de salud y escolares. Otros países como **Colombia** (a escala nacional) y **Bolivia** (a escala regional) han introducido, recientemente, la vacunación frente al VPH en sus programas rutinarios de vacunación^{67,68}.

Otros países. En diferentes zonas del mundo también se ha introducido la vacuna o está en vías de introducción en los diferentes calendarios de vacunación. Cobra una especial importancia en los países africanos –con mayor prevalencia de infección por VPH- donde gracias a los esfuerzos de la *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI) está previsto que para 2020 se vacunen más de 30 millones de niñas⁶⁹.

4.3. Conclusiones

Un porcentaje elevado de niñas españolas objeto de vacunación inician la pauta pero no la completan. También un porcentaje nada desdeñable no la reciben a la edad establecida por las Autoridades Sanitarias.

Las coberturas de vacunación muestran diferencias marcadas entre CCAA: las tasas de cobertura más bajas se observan, en términos generales, en las CCAA donde la estrategia de vacunación se realiza en los centros de salud y a mayores edades. Este fenómeno podría obedecer a un posible cambio en la atención sanitaria (de atención pediátrica a atención generalizada), con la consiguiente pérdida de registro de algunas dosis y a un mayor rechazo a la vacunación en edades más avanzadas (circunstancia similar ocurre con la vacuna de recuerdo de tétanos-difteria tipo adulto y de hepatitis B en adolescentes). En las relativamente bajas coberturas también podrían jugar un importante papel las controversias suscitadas en cuanto a los beneficios de la vacunación y su relación con posibles reacciones adversas y a la existencia de grupos de opinión contrarios a su implantación.

Para mejorar las coberturas de vacunación sería necesario:

- Mejorar la comunicación tanto con los padres como con las propias adolescentes enfatizando en los riesgos de la enfermedad y los beneficios de la vacunación.

- Mejorar la información respecto de los beneficios de la vacuna con los profesionales de la salud.
- Incrementar los esfuerzos para conseguir completar las pautas de vacunación.
- Disminuir la edad de administración de la vacuna frente al VPH, no solamente para mejorar coberturas sino también para facilitar la labor de los sanitarios y disminuir efectos psicógenos masivos.
- Desarrollar sistemas de repesca (recordatorios) y aprovechar las oportunidades perdidas de vacunación.
- Valorar en un futuro no muy lejano la posibilidad de simplificar la pauta de vacunación con un régimen de dos dosis (0 y 6 meses) tal y como hacen algunos países de nuestro entorno.

5. COSTE-EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN FRENTE A VPH

Autores: **José Antonio Lluch y Amós José García**

La vacunación ha sido una de las medidas sanitarias más reconocida por su coste-efectividad, habiendo sido evaluada en múltiples ocasiones. En el momento de la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) en el Calendario de Vacunaciones recomendado por el CISNS (2007), no se disponía de evaluaciones económicas realizadas a nivel nacional que permitieran analizar el posible impacto de esta intervención sobre la carga del cáncer de cuello uterino, así como sobre la eficiencia (relación entre los costes y los resultados en salud obtenidos) de los programas de vacunación que se iban a implantar. Los estudios coste-efectividad analizados entonces, planteaban para las estimaciones, tres tipos de modelos matemáticos: estudios de cohorte, modelos de población dinámicos y modelos híbridos^{70,71}. Los de cohorte y los híbridos evaluaban el coste-efectividad de las estrategias de vacunación para la prevención del cáncer de cuello uterino en una cohorte de mujeres, mientras que los modelos de población permitían valorar los efectos directos e indirectos de la vacuna en toda la población. Todos los estudios existentes en aquel momento, analizaban únicamente los costes directos médicos del cáncer de cuello uterino y ninguno estudiaba los potenciales efectos beneficiosos de la vacuna en otras patologías diferentes al cáncer de cérvix producido por los tipos vacunales⁷¹. Desde entonces se han ido obteniendo nuevos datos epidemiológicos sobre la prevalencia y distribución del VPH y sobre la eficacia de las vacunas en la prevención de lesiones de cérvix^{72,73}. Dicha evidencia epidemiológica y clínica ha permitido generar, a su vez, abundante evidencia económica a escala nacional e internacional y por parte de diferentes agentes del ámbito público, privado y académico.

En líneas generales podemos afirmar que el coste-beneficio de la vacuna está básicamente relacionado con: a) alcanzar coberturas superiores al 70%, b) reordenar el cribado del cáncer de cuello con un inicio más tardío, con nuevas estrategias y utilizando intervalos más prolongados, c) con la efectividad de la vacuna y la duración de la protección, d) con el precio de la vacuna y e) con el coste por calidad ajustada por años de vida que debe ser inferior al Producto Interior Bruto de cada país.

En este apartado del Documento se realiza un análisis de las principales variables que influyen en la ratio de coste-efectividad de los modelos fármaco-económicos que evalúan la eficiencia de los programas de vacunación frente a VPH, frente a la estrategia de la no vacunación. Se ha revisado la información disponible sobre estudios económicos relacionados con esta vacunación revisando las publicaciones realizadas en los últimos cinco años. Dado que las últimas recomendaciones sobre utilización de la vacuna se realizaron en 2007, y que el análisis se enmarca en un proceso global de revisión de las recomendaciones, se ha optado por analizar exclusivamente la información posterior a esa fecha.

Como incluidos en los objetivos se encontraba el de identificar cuáles eran las variables que más podían influir en la eficiencia de los programas de vacunación, el elemento clave que se ha intentado visualizar en los diferentes estudios, ha sido el resultado de los análisis de sensibilidad. Para cada uno de los artículos analizados se han

identificado tanto el resultado final como las variables principales que han sido utilizadas como *inputs* (precio, estrategia de vacunación, etc.) y como *outputs* (muertes evitadas, años de vida ajustados por calidad...), y, cuando estos se realizaban, los resultados de los análisis de sensibilidad.

5.1. Principales estudios analizados

Conviene señalar que la mayoría de los estudios realizados en España han utilizado 100€ como precio de referencia de la vacuna.

Un estudio español realizó⁷⁴ una adaptación de un modelo previamente desarrollado y validado por la *Harvard School of Public Health* en 2007. Se trata de un modelo de micro-simulación que evalúa, entre otros escenarios, los resultados en salud y económicos de la vacunación en niñas de 11 años de edad junto con diferentes estrategias de cribado ginecológico en la mujer adulta. El análisis asume una cobertura del 90% y realiza diferentes análisis de sensibilidad para variables como la duración de la protección (10 años – toda la vida), la eficacia de la vacuna (70 – 100%), precio por dosis (50 – 200€) y la cobertura (50 – 100%). De los múltiples escenarios evaluados, destacamos el más cercano a la realidad actual, la vacunación a las niñas seguido de un cribado (citología cada 5 años desde los 25 años). Este escenario resulta en una reducción del riesgo de cáncer de cuello uterino del 89% y sería dominante en términos de coste-efectividad. El análisis de sensibilidad univariado muestra que el parámetro que más influye en los resultados sería el coste de adquisición de la vacuna.

Otro estudio llevado a cabo en nuestro medio⁷⁵ diseñó una evaluación económica de la utilización de la vacuna tetravalente en la prevención de los casos de cáncer, muertes evitadas y años de vida ganados. Se realiza un análisis de coste-efectividad mediante un modelo de Markov. Suponen la vacunación de una cohorte de niñas de 11 años, a las que se ha seguido hasta que han cumplido 100 años y se han comparado los resultados obtenidos en una cohorte vacunada frente a otra no vacunada. En el caso básico, mediante la vacunación serían evitados 656 casos de cáncer y 310 muertes, ganando un total de 11.132 años de vida, todo ello con un coste adicional frente a la no vacunación de 63 millones de euros. El coste por año de vida ganado (AVG) en la rama de las pacientes vacunadas resulta en 5.688,39 €, con un coste efectividad incremental de 5.646,55€/AVG. Con los datos obtenidos, concluyen que es recomendable la utilización de la vacuna frente al VPH en España, al presentarse como una alternativa eficiente en la prevención del cáncer de cuello de útero.

Igualmente en nuestro país se realizó⁷⁶ un análisis para evaluar el impacto sanitario y económico de la implantación de la vacunación VPH con los tipos 6, 11, 16 y 18 en una cohorte de adolescentes, junto a la estrategia de cribado existente. Se comparó la nueva estrategia (añadir la vacuna frente a VPH 6, 11, 16 y 18, administrada a una cohorte de niñas de 11 años de edad con una cobertura del 80%, a los sistemas de cribado actuales) con la estrategia de cribado existente. El análisis sólo incluyó costes directos. El estudio mostró que el coste incremental por año de vida ganado y por año de vida ganado ajustado por calidad, de la introducción de la vacuna frente al VPH, junto a los programas actuales de cribado, fue en España de 8.657 € y 6.493 €, respectivamente. Los análisis de sensibilidad demostraron que la relación coste-

efectividad es estable, pero sensible a la tasa de descuento utilizada para los costes y beneficios.

Otros autores⁷⁷ adaptaron al entorno español un modelo previamente validado internacionalmente⁷⁸. El modelo fue alimentado con probabilidades de transición y datos epidemiológicos precedentes de la literatura. Los escenarios evaluados fueron la vacunación con la vacuna VPH a la cohorte de niñas de 11 años sumado al posterior cribado ginecológico (citología cada tres años desde los 25 a los 65 años de edad) frente a exclusivamente el cribado. La cobertura de vacunación considerada fue del 80%. El horizonte temporal fue toda la vida de las mujeres y se aplicó una tasa de descuento del 3% tanto en costes como en resultados futuros. La perspectiva empleada fue la del Sistema Nacional de Salud. Los resultados del análisis concluyen que la vacunación a la cohorte de niñas de 11 años evitaría 252 casos adicionales de cáncer de cérvix y 38 muertes en comparación con el cribado aislado.

Un grupo español⁷⁹ publicó recientemente un análisis costes-consecuencias de la vacunación frente al cáncer de cuello en España. En él se plantearon los resultados en salud y el impacto económico que la vacunación VPH tendría sobre la carga de la enfermedad considerando que todas las mujeres que hoy presentan lesiones de cuello uterino hubieran sido vacunadas en la adolescencia. Para ello diseñaron un modelo estático basado en la prevalencia de las lesiones de cuello y aplicaron la eficacia demostrada por la vacuna en los ensayos clínicos. Se consideró una cobertura de vacunación del 80%. Los resultados los midieron como número de casos evitados y se tradujeron en los costes médicos directos evitados. Los resultados indican que la vacunación VPH tendría el potencial de reducir hasta en un 60% la carga asociada a las lesiones precancerosas y los costes sanitarios derivados del tratamiento de las mismas que ascenderían a 68 millones de euros. La eficacia global demostrada por la vacuna resultaría en un beneficio aun mayor en términos de resultados en salud y económicos.

Un último estudio en nuestro país⁸⁰ consideró como principales variables estudiadas el impacto de la infección por VPH, CIN (de 1 a 3), cáncer y muerte (estados en el modelo de Markov) tanto del cribado como de la vacunación. Consideraron una cobertura de vacunación del 80 % y establecieron como variables de más impacto, la eficacia de la vacuna y la edad de la vacunación (menos impacto si la vacunación es a los 14 años frente a los 11).

En varios países latinoamericanos se han planteado estudios similares de coste-efectividad. En uno de ellos⁸¹, se utilizó un modelo de Markov y compararon cribado, frente a vacunación a los 12 años y cribado. Consideraron la infección CIN1-3 y cáncer de cuello y para valorar la efectividad vacunal analizaron la prevalencia de los diferentes serotipos, con un coste por mujer vacunada de 210 \$ USA. Estimaron que la tasa de descuento es la que mas influye en la relación coste efectividad, seguida de la prevalencia de los serotipos vacunales y del coste de la vacuna, y que incluir la vacunación es coste efectivo en todos los países analizados.

Por último conviene subrayar que en análisis efectuados en países de la Unión Europea⁸² se concluyó que las variables de más impacto en los modelos de coste-efectividad son el análisis de sensibilidad, la tasa de descuento, la duración de la protección y el coste de la vacuna.

5.2. Conclusiones

Todas las evaluaciones económicas concluyen que la inclusión de la vacunación VPH en las cohortes de niñas pre-adolescentes, seguido de diferentes estrategias de cribado durante su vida adulta, supone una estrategia eficiente para la prevención del cáncer de cérvix. Las diferentes metodologías empleadas y asunciones incluidas en los estudios, arrojan diferentes resultados, si bien todas ellas sitúan la razón coste-efectividad incremental de la vacuna VPH dentro de los umbrales en los que se considera que una tecnología sanitaria es eficiente en España⁸³.

Las variables que más influyen en los resultados suelen ser las tasas de descuento utilizadas y el precio de la vacuna. En este sentido hay que decir que todos los estudios analizados utilizan como referencia alrededor de 100 € por dosis. Como este precio se ha visto reducido considerablemente tras el reciente Acuerdo Marco para la selección de suministradores de vacunas frente a virus del papiloma humano, por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ($\leq 31,16$ € por dosis), el criterio coste efectividad ha evolucionado más favorablemente hacia la presencia de la vacuna VPH en el calendario de vacunación de nuestro país.

Hay que considerar, por otra parte, que los estudios analizados no han tenido en cuenta beneficios de los programas masivos de vacunación frente a VPH no documentados hasta el momento actual, como son la protección cruzada, la protección comunitaria, la protección frente a cánceres no de cérvix y la posibilidad de reducción del número de dosis de vacuna, que harán aún más eficiente la vacunación.

Por lo tanto, cinco años después de su inclusión en el Calendario de Vacunaciones recomendado por el CISNS disponemos de abundante evidencia económica sobre la eficiencia y relación coste-efectividad de la vacunación frente al VPH en España.

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de infección de cérvix en España por el virus del papiloma humano en mujeres jóvenes es del 29%, siendo el genotipo 16 el más prevalente tanto en aquella como en los cánceres invasores.
2. Se ha comprobado una persistencia de la protección postvacunal frente a lesiones preneoplásicas de hasta 9,4 años, apuntando los estudios de la cinética de anticuerpos a una duración más prolongada.
3. Las vacunas disponibles han mostrado una protección frente a infecciones y lesiones preneoplásicas causadas por tipos oncogénicos no incluidos en ellas.
4. En estudios en grandes poblaciones vacunadas se ha comprobado la génesis de protección comunitaria respecto de infecciones por tipos vacunales.
5. En esos mismos estudios no se ha comprobado el fenómeno del reemplazo de genotipos.
6. Tras decenas de millones de dosis de vacunas administradas en todo el mundo (aproximadamente 3,5 millones en España desde su comercialización) y según los sistemas de vigilancia postcomercialización, se confirma su seguridad y la ausencia de efectos adversos graves causalmente asociados.
7. Las coberturas de vacunación en preadolescentes españolas muestran diferencias apreciables entre las distintas CCAA, precisándose de estrategias adicionales de vacunación (información del público e información del estamento sanitario, rebaja en la edad de administración, sistemas de repesca y simplificación de los esquemas) para que en todas ellas se supere el 80%.
8. Los análisis económicos son claramente favorables al mantenimiento de las vacunas frente a VPH en los calendarios de vacunación de las CCAA españolas, y más aún al precio ofertado en los Acuerdos Marco del MSSSI.
9. En un futuro no muy lejano el coste/beneficio de la vacunación será más positivo por los beneficios que, si bien se intuían en el momento de implementación de los programas de vacunación, se están documentando en la actualidad: la protección cruzada frente a oncotipos no vacunales, la protección comunitaria, la protección frente a cánceres no de cérvix y la posibilidad de reducción del número de dosis de vacuna.

7. PROPUESTA DE RECOMENDACIONES

Cinco años después de su inclusión en el Calendario de Vacunaciones recomendado por el CISNS se dispone de más evidencias económicas sobre la eficiencia y de la favorable relación coste-efectividad de la vacunación frente al VPH en España. Su mantenimiento en el calendario vacunal sigue estando sustentada desde los análisis económicos a los que se añaden varios beneficios “no esperados” en su momento tales como la protección cruzada frente a genotipos de alto riesgo no incluidos en la vacuna, la protección comunitaria frente a algunas patologías, la duración de la protección, la efectividad contrastada en los programas masivos de vacunación y la sustancial rebaja económica en el precio de la vacuna merced a la puesta en marcha por parte del MSSSI de “Acuerdos Marco” para la adquisición centralizada. Por otra parte, y tras varias decenas de millones de dosis de vacunas administradas en todo el mundo, se mantiene inalterable su excelente perfil de seguridad no siendo obstáculo para que prosigan rigurosas actividades de vigilancia postcomercialización.

Las recomendaciones del Grupo de Trabajo son las siguientes:

1. Mantener la vacuna frente a las infecciones por VPH en los programas sistemáticos de vacunación de preadolescentes.
2. Plantear como objetivo el alcanzar unas coberturas de vacunación superiores al 80% en la población diana con el esquema completo de vacunación.
3. Promover la rebaja progresiva de la edad de vacunación de modo que se administre la vacuna a las chicas preadolescentes de 11-12 años al objeto de incrementar coberturas, facilitar la labor de los sanitarios y disminuir los efectos psicógenos masivos.
4. Monitorizar y evaluar el impacto en salud de las estrategias de vacunación.
5. Mantener unos precios razonables de las vacunas actualmente disponibles explorando la posibilidad de utilizar pautas reducidas de vacunación que favorezcan el incremento de coberturas y un mayor ahorro económico.
6. Mantener y asegurar una adecuada cobertura del cribado de detección precoz del cáncer de cuello uterino, incluidas las mujeres que hayan recibido la vacuna frente a VPH, modificando los protocolos del mismo según la evidencia científica disponible. Proseguir, por otra parte, con los programas de prevención de enfermedades de transmisión sexual.
7. Proseguir con las estrategias de información a la población diana y más concretamente en lo referente a las medidas de prevención primaria del cáncer de cuello uterino y en la prevención de las infecciones de transmisión sexual.

8. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX et al for the CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE Study. *J Med Virol* 2012;84:947–956.
- ² Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch A, Lloveras B, Lerma E et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol* 2012;124:512-51.
- ³ Xunta de Galicia. Prevalencia de VPH de alto risco nas mulleres galegas. Boletín Epidemiolóxico de Galicia 2012;24:2. Disponible en: <http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG%20XXIV-2.pdf>.
- ⁴ European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics. Gardasil. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- ⁵ European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics. Cervarix. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- ⁶ National Advisory Committee on Immunization. Update on human papillomavirus vaccines. *CCDR* 2012;38:ACS-1.
- ⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in European Union countries –an update. Stockholm: ECDC;2012. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HP_Vaccine_update.pdf.
- ⁸ Malagón T, Drolet M, de Boily M, Franco E, Jit M, Brisson J et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:781-789.
- ⁹ Romanowski B, Malagón T, Drolet M, Brisson M. End-of-study results of Patricia: consistency of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine efficacy from infection to CIN3+. 28th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops. San Juan, Puerto Rico. Nov 30-Dec 6, 2012.
- ¹⁰ Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Febrero 2007. Disponible en: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VPH_2007.pdf.
- ¹¹ Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines-immune responses. *Vaccine* 2012;30:F83-87.
- ¹² Schiller J, Castellsagué X, Garland S. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30:F123-138.
- ¹³ Stanley M. HPV-immune response to infection and vaccination. *Infect Agents Cancer* 2010;5:19.
- ¹⁴ Dessy F, Giannini S, Bougelet C, Kemp T, David M, Poncelet S et al. Correlation between direct ELISA, single epitope-based inhibition ELISA and pseudovirion-based neutralization assay for measuring anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibody response after vaccination with the AS04-adjuvanted HPV-16/18 cervical cancer vaccine. *Hum Vaccin* 2008;4:425-434.
- ¹⁵ Human papillomavirus (HPV) vaccine background paper. World Health Organization; Geneva: 2008. Disponible en: http://www.who.int/immunization/documents/HPVBGpaper_final_03_04_2009.pdf.
- ¹⁶ Schiller J, Lowy D, Markowitz L. Human papillomavirus vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders;2012:235-256.
- ¹⁷ Szarewski A. Cervarix®: a bivalent vaccine against HPV types 16 and 18, with cross-protection against other high-risk HPV types. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:645-657.
- ¹⁸ Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes J, Alvarez F, Bryan J, Hawes S et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009;27:5612-5619.

- ¹⁹ Krüger Kjaer S, Nygaard M, Dillner J, Marshall B, Munk Ch, Terning Hansen B et al. Long-term effectiveness of Gardasil in the Nordic countries. 28th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops. San Juan, Puerto Rico. Nov 30-Dec 6, 2012.
- ²⁰ Nygaard M, Saah A, Munk Ch, Tryggvadottir L, Enerly E et al. A long-term follow-up study of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in Scandinavia and Iceland. 28th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops. San Juan, Puerto Rico. Nov 30-Dec 6, 2012.
- ²¹ Frazer I. Measuring serum antibody to human papillomavirus following infection or vaccination. *Gynecol Oncol* 2010;118:S8-11.
- ²² Roberts C, Swoyer R, Bryan J. Evaluation of the HPV 18 antibody response in Gardasil® vaccinees after 48 months using a pseudovirion neutralization assay. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:431-434.
- ²³ Roteli-Martins C, Naud P, De Borba P, Teixeira J, De Carvalho N, Zahaf T et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:390-397.
- ²⁴ Naud P, Roteli-Martins C, De Carvalho N, Teixeira J, Borba P, Sanchez N et al. HPV-16/18 vaccine: sustained immunogenicity and efficacy up to 9.4 years. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. Berlin, Germany, 17–22 September 2011.
- ²⁵ Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Schulze K et al. Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Hum Vaccin* 2011;7:958-965.
- ²⁶ Moscicki A, Wheeler C, Romanowski B, Hedrick J, Gall S, Ferris D et al. Immune responses elicited by a fourth dose of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in previously vaccinated adult women. *Vaccine* 2012;31:234-241.
- ²⁷ Romanowski B, Schwarz T, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011;7:1374-1386.
- ²⁸ Schwarz TF, Romanowski B, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan B et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04 adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 3 years after vaccination. XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. Roma, Italy, 7-12 October 2012.
- ²⁹ Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Rodriguez AC, Schiffman M et al. Immunogenicity following one and two doses of HPV-16/18 vaccine suggests longevity of responses: results from the Costa Rica HPV 16/18 Vaccine Trial. 28th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops. San Juan, Puerto Rico. Nov 30-Dec 6, 2012.
- ³⁰ Vancouver Coastal Health. HPV vaccine (Gardasil) schedule change for girls aged 10-13 years of age: two doses, six months apart. Disponible en: <http://immunizebc.ca/vaccine-schedules>.
- ³¹ Santé et Services Sociaux. Quebec. Human papillomavirus viruses. Disponible en: <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/vaccination/index.php?aid=136>.
- ³² Muñoz N. Progress in HPV vaccine introduction in Latin American. *HPV Today* 2012;27.
- ³³ Office Fédéral de la Santé Publique. Vaccination contre les HPV: passage du schéma à trois doses au schéma à deux doses chez les adolescentes âgées de moins de 15 ans. *Bulletin* 2012;6/12.
- ³⁴ Fraser C, 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.
- ³⁵ David M-P, Van Herck K, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modelling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009;115:S1-6.
- ³⁶ WHO. Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Final report Geneva: Expert committee on biological standardization. World Health Organization, 2006 Oct. Rep N°:06.2050.

- ³⁷ Brotherton J, Fridman M, May C, Chappell G, Saville A, Gertig D. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011;377:2085-2092.
- ³⁸ Tabrizi S, Brotherton J, Kaldor J, Skinner S, Cummins E, Liu B et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012;206:1645-1651.
- ³⁹ Hariri S, Markowitz L. Monitoring HPV vaccine impact: early results and ongoing challenges. *J Infect Dis* 2012;206:1633-1635.
- ⁴⁰ Kahn J, Brown D, Ding L, Widdice L, Shew M, Glynn S et al. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics* 2012;130:e249-256.
- ⁴¹ Cummings T, Zimet G, Brown D, Tu W, Yang Z, Fortenberry J et al. Reduction of HPV infections through vaccination among at-risk urban adolescents. *Vaccine* 2012;30:5496-5499.
- ⁴² Mesher D, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Gill N, Beddows S et al. Reduction in HPV infection young women following introduction of HPV immunisation in England. Puerto Rico. Nov 30-Dec 6, 2012.
- ⁴³ Pollock K, Cuschieri K, Potts A, Sinka C, Love J, Kavanagh K et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine in Scotland leads to a reduction in prevalence of HPV16/18 and closely related types. 28th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops. San Juan, Puerto Rico. Nov 30-Dec 6, 2012.
- ⁴⁴ Fairley K, Hocking J, Gurrin L, Chen M, Donovan B, Bradshaw C. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Inf* 2009;85:499-502.
- ⁴⁵ Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich A, Regan D, Ali H et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011;11:39-44.
- ⁴⁶ Read T, Hocking J, Chen M, Donovan B, Bradshaw C, Fairley K. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Dis* 2011;87:544-547.
- ⁴⁷ Oliphant J, Perkins N. Impact of the human papillomavirus (HPV) vaccine on genital wart diagnoses at Auckland Sexual Health Services. *NZMJ* 2011;124:51-58.
- ⁴⁸ Leval A, Herweijer E, Dahlström L, Walum H, Frans E, Sparén P et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis* 2012;206:860-866.
- ⁴⁹ Bauer H, Wright J, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health* 2012;102:833-835.
- ⁵⁰ Brown D, Kjaer S, Sigurdsson K, Iversen O, Hernández-Avila M, Wheeler C et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-935.
- ⁵¹ Kahn J. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Eng J Med* 2009;361:271-278.
- ⁵² Muñoz N, Kjaer S, Sigurdsson K, Iversen O, Hernández-Avila M, Wheeler C et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital disease in young women. *J Natl Cancer Institute* 2010;102:325-339.
- ⁵³ Chatuverdi A, Katki H, Hildesheim A, Rodríguez C, Quim W, Schiffman M et al. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis* 2011;203:910-920.
- ⁵⁴ Dillner J, Krüger S, Hansen B, Tryggvadottir L, Munk Ch, Sigurdadottir L et al. The long-term study of Gardasil in previously vaccinated women: absence of HPV replacement disease. 28th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops. San Juan, Puerto Rico. Nov 30-Dec 6, 2012.

- ⁵⁵ European Medicines Agency. Eudravigilance. Bases de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas. Gardasil. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20121008/product/GARDASIL.pdf>.
- ⁵⁶ European Medicines Agency. Eudravigilance. Bases de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas. Cervarix. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20121008/product/CERVARIX.pdf>.
- ⁵⁷ European Medicines Agency. Sane Vax Inc. letter concerning Gardasil. 22 September 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/09/WC500112851.pdf.
- ⁵⁸ Tomijlenovic L, Shaw Ch. Death after quadrivalent human papillomavirus vaccination: causal or coincidental? *Pharmaceut Reg Affairs* 2012; S12:001. Doi:10.4172/2167-7689. S12-001.
- ⁵⁹ Centers for Disease Control and Prevention. Review of a published report of cerebral vasculitis after vaccination with human papillomavirus vaccine. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/cisa/technical_report.html.
- ⁶⁰ Chao C, Klein N, Velicer C, Sy L, Slezak J, Takhar H, Ackerson B et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012;271:193-203.
- ⁶¹ Omer S. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012;271:177-178.
- ⁶² Bonanni P, Cohet C, Kjaer S, Latham N, Lambert P, Reisinger K et al. A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD. *Vaccine* 2010;30:4719-4730.
- ⁶³ Limia A, Pachón I. Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain. *Euro Surveill* 2012;16(21):pii=19873.
- ⁶⁴ Centers for Disease Control and Prevention. National and State vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years –United States, 2011. *MMWR* 2012;61:671-677.
- ⁶⁵ Australian Government. Immunise Australia Program. Human Papillomavirus. Disponible en: <http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>.
- ⁶⁶ MHRA. Human papillomavirus vaccine Cervarix: safety review balance of risks and benefits remains clearly positive. *Drug Safety Update* 2012;6:H2.
- ⁶⁷ Muñoz N. Progress in HPV vaccine introduction in Latin American. *HPV Today* 2012;27.
- ⁶⁸ Markowitz L, Tsu V, Deeks Sh, Cubie H, Wang S, Vicari A et al. Human papillomavirus vaccine introduction – The first five years. *Vaccine* 2012;30S:F139-F148.
- ⁶⁹ GAVI Alliance. More than 30 million girls to be immunized with HPV vaccines by 2020 with GAVI support. 6 December, 2012. Disponible en: <http://www.gavialliance.org/library/news/press-releases/2012/more-than-30-million-girls-immunised-with-hpv-by-2020/>.
- ⁷⁰ Barnabas R, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett G. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analysis. *PloS Medicine* 2006;3:e138.
- ⁷¹ Dasbach E, Elbasha E, Insinga R. Mathematical model for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev* 2006;28:88-100.
- ⁷² Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch A, Lloveras B, Lerma E et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol* 2012;124:512-517.
- ⁷³ Wheeler C, Castellsagué X, Garland S, Szarewski A, Paavonen J, Naud P et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-110.
- ⁷⁴ Díaz M, de Sanjose S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie S, Bosch X et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer* 2010;46:2973–2985.
- ⁷⁵ López-Alemany J, Cortés J, Gil de Miguel A. Estudio de coste-efectividad de la vacuna tetravalente del papiloma humano. *Rev Esp Econ Salud* 2007;6:400-408.

- ⁷⁶ Llargerón N, Rémy V, Oyee J, San-Martín M, Cortés J, Olmos L. Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 en España. *Vacunas* 2008;9:3-11.
- ⁷⁷ García-Jurado L, Morano R, Torné A, Malvar, Bayas J, Casado M. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer vaccination strategies in Spain. *Value in Health* 2011;14:A447.
- ⁷⁸ Debicki D, Ferko N, Demarteau N, Gallivan S, Bauch Ch, Anonychuk A et al. Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination. *Vaccine* 2008;26 (Suppl 5):F16-F28.
- ⁷⁹ Morano R, Torné A, Castellsague X. Impacto sanitario y económico de la vacunación frente al cáncer de cérvix y lesiones precursoras en España. *Prog Obst Ginecol* 2012;55:299-303.
- ⁸⁰ Gauthier A, Martín-Escudero V, Moore L, Ferko N, de Sanjosé S, Pérez-Escolano I et al. Long-term clinical impact of introducing a human papillomavirus 16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine in Spain. *Eur J Public Health* 2008;18:674-80.
- ⁸¹ Colantonio L, Gómez JA, Demarteau N, Standaert B, Pichón-Rivière A, Augustovski F. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine* 2009;27:5519–5529.
- ⁸² Koleva D, De Compatri P, Padula A, Garattini L. Economic evaluation of human papilloma virus vaccination in the European Union: a critical review. *Intern Emerg Med* 2011;6:163-174.
- ⁸³ Sacristán JA. et al. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16:334-43.