

M<sup>a</sup> Pilar Farjas Abadía  
Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Consellería de Sanidade. SERGAS- A Coruña- España.  
Raquel Zubizarreta Alberdi  
Dirección General de Salud Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia- España.

## ■ CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA

Son vacunas obtenidas a partir de la proteína L1 del cápside del papilomavirus humano (HVP) sin poder patógeno, ya que no contienen ADN del virus pero sí un gran poder inmunógeno.

Las vacunas van dirigidas contra los genotipos más frecuentes del papilomavirus que afectan a la población:

- genotipo 6,11 responsables del desarrollo de las verrugas anogenitales.
- genotipos 16 y 18 causantes de las lesiones cervicales premalignas (cervicales, vulgares y vaginales) y cáncer de cervix.

### Composición:

*Vacuna bivalente* (Cervarix TM)(GlaxoSmithKline Biologicals Rixensart Belgium) HVP16,18 que contiene 20 µg de partículas tipo L1-HVP16 y 20 µg de partículas tipo L1-HVP18 con AS04 adyuvante que contienen 500 µg de hidróxido de aluminio en un volumen de 0,5 ml.

*Vacuna polivalente* (GardasilTM) (Merck Research Laboratories) HVP 6,11,16,18 que contiene 20 µg de partículas tipo L1-HVP6, 40 µg de partículas tipo L1-HVP11, 40 µg de partículas tipo L1-HVP16 y 20 µg de partículas tipo L1-HVP18 con 225 µg de aluminio como adyuvante en un volumen de 0,5 ml.

### Conservación:

Como todas las vacunas deben ser conservadas entre 2° C y 8° C. No pueden ser congeladas.

## ■ PAUTAS DE VACUNACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vacuna bivalente (Cervarix TM)(GlaxoSmithKline Biologicals Rixensart Belgium). Se administra de forma intramuscular en tres dosis (pauta 0,1,6, es decir día 1, mes 1, mes 6) a mujeres entre 10 y 25 años.

Vacuna polivalente (GardasilTM) (Merck Research Laboratories). Se administra de forma intramuscular en tres dosis (pauta 0, 2, 6, es decir día 1, mes 2, mes 6) a mujeres entre 9 y 26 años. En caso de necesitar otra pauta debe tenerse en cuenta que entre la primera y segunda dosis debe haber un periodo mínimo de un mes y entre la segunda y tercera de tres meses.

*Vía de administración:* Intramuscular. El lugar de elección es la región deltoidea del brazo.

## ■ INMUNOGENICIDAD, EFECTIVIDAD Y TOLERANCIA / REACTOGENICIDAD

### Inmunogenicidad

No se ha identificado el título mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas del VPH.

#### **Gardasil:**

La inmunogenicidad de Gardasil fue evaluada en 8.915 mujeres de 18 a 26 años de edad (Gardasil n = 4.666; placebo n = 4.249) y en 3.400 mujeres (Gardasil n = 1.471; placebo n = 583) y hombres (Gardasil n = 1.071; placebo n = 275) adolescentes de 9 a 17 años de edad.

En general, en el 99,9%, 99,8%, 99,8% y 99,6% de los individuos que recibieron Gardasil apareció seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 respectivamente, en 1 mes después de la dosis 3 en todos los grupos de edad estudiados. Gardasil indujo una media geométrica de los títulos (GMTs) de anti-VPH alta 1 mes después de la dosis 3 en todos los grupos de edad estudiados.

Además, los niveles de anticuerpos anti-VPH en los sujetos vacunados se mantuvieron más altos durante el seguimiento a largo plazo de los ensayos de fase III. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-VPH en el Mes 7 fueron estadísticamente más altos en los individuos jóvenes menores de 12 años que en los que estaban por encima de esta edad.

La inmunogenicidad y seguridad de Gardasil ha sido demostrada en chicos de 9 a 15 años de edad. La eficacia protectora no ha sido evaluada en hombres.

El periodo de observación se limita en la actualidad a 2 años en los ensayos de Fase III en mujeres jóvenes y a 18 meses en ensayos en adolescentes. No se ha establecido la duración exacta de la inmunidad después de una pauta de 3 dosis.

La evidencia de una respuesta anamnésica se observó en individuos vacunados que eran seropositivos a los tipos relevantes del VPH antes de la vacunación. Además, un subgrupo de individuos vacunados que recibieron una dosis de prueba de Gardasil 5 años después del comienzo de la vacunación, mostraron una rápida y fuerte respuesta anamnésica que excedía las GMTs de VPH observadas 1 mes después de la dosis 3, lo cual indica la presencia de memoria inmunológica y permite prever una capacidad protectora de duración muy prolongada.

### **Cervarix:**

En los ensayos clínicos, el 99,9% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido a ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. La vacuna inducía Títulos Medios Geométricos de IgG (GMT) que estaban muy por encima de los títulos observados en mujeres previamente infectadas pero que ya no presentaban infección por VPH (infección natural). Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación.

Los Títulos Medios Geométricos (GMTs) de IgG inducidos por la vacuna tanto para VPH- 16 como para VPH-18 alcanzaron un máximo en el mes 7 y después disminuyeron hasta una meseta desde el mes 18 hasta el final del periodo de seguimiento (mes 76). Al final del periodo de seguimiento, los GMTs para ambos VPH-16 y VPH-18 seguían siendo al menos 11 veces mayores que los títulos observados en mujeres previamente infectadas que ya no presentaban infección por VPH y >98% de las mujeres seguían manteniéndose seropositivas para ambos antígenos.

En uno de los estudios se evidenció que los GMTs fueron menores en mujeres mayores de 25 años. Sin embargo, todos los sujetos permanecieron seropositivos para ambos tipos durante toda la fase de seguimiento (hasta el mes 18) manteniéndose los niveles de anticuerpos en un orden de magnitud mayor de los encontrados tras la infección natural.

En dos ensayos clínicos realizados en niñas y adolescentes de 10 a 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH, 16 y 18, después de la tercera dosis (en el mes 7), con unos GMTs al menos 2 veces más elevados en comparación con mujeres de 15 a 25 años. En base a estos datos de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Cervarix en mujeres de 10 a 14 años de edad.

## **Efectividad**

### **Gardasil:**

La eficacia de Gardasil fue evaluada en 4 ensayos clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron un total de 20.541 mujeres de 16 a 26 años de edad que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH.

Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con VPH 6, 11, 16 o 18 (verrugas genitales, VIN, VaIN) y CIN de cualquier grado (Protocolo 013, FUTURE I), CIN 2/3 y AIS relacionados con HPV 16 ó 18 (Protocolo 015, FUTURE II), infección persistente relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con VPH 16 (Protocolo 005).

La Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) fue utilizada en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer cervical.

La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7. Globalmente, el 73% de los sujetos fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de Gardasil frente a CIN (1, 2, 3) relacionados con VPH 6, 11, 16, 18 o AIS fue del 96,0% (IC 95,5%: 91,0; 98,5) los protocolos combinados a 3 años.

La eficacia de Gardasil frente a CIN 1 relacionado con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 95,5% (IC 95%; 89,2; 98,6) en los protocolos combinados a 3 años.

La eficacia de Gardasil frente a lesiones vulvares de alto grado VIN 2/3 y VaIN 2/3 relacionadas con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 100% (IC 95%: 60,2; 100,0) y del 100% (IC 95%: 41,4; 100,0) respectivamente en los protocolos combinados a 3 años.

La eficacia de Gardasil frente a verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 98,8% (IC95%: 95,4; 99,9) en los protocolos combinados a 3 años.

Con la definición de infección persistente a los 6 meses (es decir, al menos 2 muestras positivas en un intervalo mínimo de 6 meses) la eficacia de Gardasil frente a la infección persistente por VPH 16 fue del 98,7% (IC 95%: 95,1; 99,8) y del 100% (IC 95%: 93,2;100,0) para VPH 18 respectivamente después del seguimiento de hasta 4 años. Para la definición a 12 meses la eficacia fue del 100%.

Se ha comunicado protección cruzada frente a CIN 2/3 y AIS por tipos de VPH oncogénicos no vacunales por lo menos 4 años, frente a los tipos 31/45 una eficacia del 61.6% (IC 95%: 0.7 - 85.3), frente a los tipos 31/33/45/52/58 del 43.3% (IC 95% del 7.3 - 66.0) y frente a los tipos 31/33/35/39/45/51/ 52/56/58/59 del 38.8% (IC 95%: 6.1 - 59.9)

No hubo ninguna evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del VPH para los cuales los sujetos fueron PCR positivos y/o seropositivos al inicio, es decir en personas ya infectadas.

### **Cervarix:**

La eficacia de Cervarix fue evaluada en dos ensayos clínicos controlados, doble ciego, aleatorizados de Fase II y III que incluyeron un total de 19.778 mujeres de 15 a 25 años de edad. En el ensayo de fase II se incluyeron sólo mujeres que:

- Eran ADN negativas para los tipos oncogénicos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
- Eran seronegativas para VPH-16 y VPH-18 y
- Presentaban citología normal.

La variable primaria de eficacia fue la infección transitoria por VPH-16 y/o VPH-18. Como variable adicional de eficacia se evaluó la infección persistente de doce meses de duración.

En el ensayo clínico de fase III se incluyeron mujeres no cribadas previamente para la infección por VPH, es decir, sin tener en cuenta la citología basal y el status serológico para VPH y de ADN viral.

La variable primaria de eficacia fue CIN2+ asociada con VPH-16 y/o VPH-18. Las variables secundarias incluían infección persistente de 12 meses.

En los ensayos clínicos la Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) grados 2 y 3 se utilizó como un marcador subrogado para cáncer de cervix.

La eficacia de Cervarix frente a la infección persistente de 12 meses por VPH-16/18 fue del 100% (IC 95%: 66,5-100).

La eficacia de Cervarix para la prevención de CIN2+ asociada con VPH-16 y/o VPH -18 evaluada hasta 15 meses después de la última dosis de vacuna o de control fue del 90,4 (53,4-99,3) (93,3 (47,0-99,9) para VPH -16 y 83,3 (< 0,0-99,9) para VPH -18). Las tasas de infección persistente de 12 meses en la cohorte total de vacunación para VPH-16 y/o 18 fue del 75,9 (47,7-90,2); 35 79,9 (48,3-93,8) para VPH -16 y 66,2 (< 0,0-94,0) para VPH -18.

Para el VPH-16 todas las variables alcanzaron significación estadística. Para el VPH-18, la diferencia entre los grupos a los que se administró la vacuna y el control no fue estadísticamente significativa para CIN2+ ni para la infección persistente de 12 meses (cohorte CTV-1). Sin embargo, en un análisis previamente especificado en el protocolo (CTV-2), que era idéntico al análisis de la CTV-1, excepto por el hecho de que excluía a las mujeres con citología anormal al inicio del estudio, la variable infección persistente de 12 meses para el VPH-18 alcanzó significación estadística con una eficacia vacunal de un 89,9% (IC 97,9%: 11,3- 99,9).

Un análisis adicional para determinar la eficacia de la vacuna frente a lesiones que pudieran estar causalmente asociadas con VPH-16 y/o VPH- 18 atribuyó una asociación causal de un determinado tipo de VPH con la lesión, en base a la presencia de este tipo de VPH en las muestras citológicas previas a la detección de la lesión. En base a éste análisis no se produjeron casos en el grupo al que se administró la vacuna mientras que se produjeron 20 casos en el grupo control (Eficacia del 100%; IC 97,9%: 74,2-100).

Se ha publicado protección cruzada frente a infección persistente por tipos de VPH oncogénicos no vacunales con seguimiento a 6 meses frente al tipo 45 con una eficacia del 59.9% (IC 95%: 2.6-85.2); frente al tipo 31 del 36.1% (IC 95%: 0.5-59.5) y tipo 52 del 31.6% (IC 95%:3.5-51.9).

No se observó evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los que los sujetos eran ADN positivos al inicio del estudio. Sin embargo, los individuos previamente infectados antes de la vacunación por uno de los tipos de VPH relacionados con la vacuna, estaban protegidos frente a la enfermedad clínica causada por el otro tipo de VPH.

### **Reactogenicidad/Tolerancia de la vacuna**

#### **Gardasil:**

Los efectos adversos de la vacuna han sido estudiados en 5 ensayos clínicos (4 controlados con placebo). Pocos sujetos (0,2%) abandonaron los ensayos debido a reacciones adversas. Se evaluó la seguridad mediante una tarjeta de registro de vacunación durante los 14 días posteriores a cada inyección de Gardasil o placebo. De los sujetos monitorizados mediante VRC, 6.160 recibieron Gardasil (5.088 mujeres, de 9 a 26 años de edad y 1.072 hombres de 9 a 15 años de edad en el momento del reclutamiento) y 4.064 placebo.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la vacuna fueron observadas entre los vacunados con Gardasil con una frecuencia de al menos el 1,0% y también en una frecuencia mayor que la observada entre los que recibieron placebo. Están

clasificadas por frecuencia de acuerdo a la siguiente convención: [Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Muy Raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo notificaciones aisladas]

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

- Muy frecuentes: pirexia.
- Muy frecuentes: En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón.
- Frecuentes: En el lugar de inyección: hemorragia, prurito.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

- Muy raras: broncoespasmo.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

- Raras: urticaria.

*Experiencia post-comercialización:*

Se han notificado espontáneamente los siguientes acontecimientos adversos en la etapa de post-comercialización de Gardasil que no se habían enumerado anteriormente.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* linfadenopatía.

*Trastornos gastrointestinales:* náuseas, vómitos.

*Trastornos del sistema inmunológico:* reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoideas.

*Trastornos del sistema nervioso:* síndrome Guillén-Barré, mareo, dolor de cabeza, síncope.

Hasta el momento actual sólo se ha estudiado la compatibilidad con la administración concomitante de Gardasil con la vacuna frente a hepatitis B (recombinante), que no interfirió con la respuesta inmune a los tipos del VPH.

### **Cervarix:**

En los ensayos clínicos realizados en niñas y mujeres de 10 a 72 años se realizó un seguimiento de acontecimientos adversos graves en estos sujetos durante todo el periodo del estudio y en un subgrupo previamente definido 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.

Las reacciones adversas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencias:

*Trastornos del sistema nervioso:*

- Muy Frecuentes: cefalea.
- Poco frecuentes: mareos.

*Trastornos gastrointestinales:*

- Frecuentes: síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

- Frecuentes: picor/prurito, rash, urticaria.

*Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

- Muy Frecuentes: mialgia.
- Frecuentes: artralgia.

*Infecciones e infestaciones:*

- Poco frecuentes: infección del tracto respiratorio superior.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:*

- Muy Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio.
- Frecuentes: fiebre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ).
- Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, paraestesia local.

## INDICACIONES DE VACUNACIÓN

### Gardasil

Profilaxis primaria de la infección de transmisión sexual producida por los genotipos 6,11,16 y 18 del papilomavirus humano.

Gardasil es una vacuna para la prevención de las lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulgares y vaginales), cáncer cervical y verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionados causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH).

### Cervarix

Prevención de las lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix relacionados causalmente con los tipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH).

## RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES

### Según edad:

- Documento de Consenso 2008 de las Sociedades Científicas Españolas. Vacunas profilácticas frente al VPH.
  1. Niñas de 9 a 14 años. Máxima prioridad por su máximo potencial preventivo:
    - ← Elevada inmunogenicidad en este rango de edad.
    - ← No exposición previa al VPH y por tanto máximo potencial preventivo de la vacuna.
  2. Mujeres hasta 25/26 años. Alta prioridad por evidencia de alto potencial preventivo.
    - ← Elevada inmunogenicidad en este rango de edad y eficacia demostrada.
    - ← Aquellas sin relaciones sexuales no habrán contactado con el VPH.
    - ← Algunas con relaciones sexuales pueden no haber estado aún expuestas al VPH.
    - ← Algunas que hayan podido estar expuestas al VPH, no necesariamente han tenido que estar expuestas a uno o todos los tipos de VPH frente a los que protege la vacuna.
    - ← En aquellas que son VPH +, no induce modificación del curso del tipo de VPH presente, pero pueden obtener alta protección sin interferencia frente a los otros tipos de VPH contenidos en la vacuna (Gardasil®).
    - ← No hay necesidad de realizar determinación de VPH previo a la vacunación.
    - ← La realización de catch-up hasta esta edad mejora la eficiencia de la vacunación y acorta significativamente el tiempo que tiene que transcurrir hasta la obtención de los beneficios de la vacunación en términos de salud pública.
    - ← Podrían reducirse transmisión, reinfección y persistencia.
  3. Mujeres mayores de 26 años. Datos de inmunogenicidad y eficacia preliminares, por lo que la indicación debe individualizarse.
    - ← Vacuna no contraindicada para mujeres en esta edad.
    - ← Datos de eficacia hasta 45 años comunicados para Gardasil®.
    - ← Datos de inmunogenicidad hasta 55 años comunicados para Cervarix®.
  4. Varones. Sin indicación actual de vacunación.
    - ← Gardasil®: Datos publicados de inmunogenicidad superior en niños 9 - 15 años comparados con niñas de la misma edad.
    - ← Pendientes los resultados de ensayos sobre eficacia frente a la transmisión, la infección persistente, las verrugas genitales y las lesiones penélicas y anales.
    - ← Puede ser clave desde la perspectiva de la salud pública en caso de no lograr altas coberturas en mujeres.
- Ministerio de Sanidad y Consumo: El Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha aprobado el acuerdo alcanzado en la Comisión de Salud Pública el 26 de septiembre, que propone incluir la vacunación sistemática de las niñas en una única cohorte, entre los 11 y 14 años de edad, y que se implantará antes de finales de 2010, en función de las necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación de cada Comunidad Autónoma y de las disponibilidades de vacunas.

- La vacuna frente al papilomavirus ha sido incluida en los calendarios vacunales de las comunidades autónomas de Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra, La Rioja, Castilla y León; Castilla la Mancha, Canarias, Murcia, Madrid, Andalucía, Aragón, Comunidad Valenciana, Extremadura y Galicia.
- CDC (ACIP): administración rutinaria de tres dosis a niñas de 11-12 años, pudiendo ser aplicada a mujeres de edades comprendidas entre 9 y 26 años. Recomienda que la vacuna se administre antes del comienzo de las relaciones sexuales, pero afirma que las mujeres sexualmente activas también deberían vacunarse. Queda pendiente la decisión de recomendar la vacunación a los hombres.
- Francia (Consejo Superior de Higiene Pública de Francia): vacunación universal para niñas de 14 años así como la vacunación para adolescentes y mujeres jóvenes de entre 15 y 23 años que no hayan iniciado relaciones sexuales.
- Recomendada en Austria, Grecia, Italia y Francia entre otros países europeos.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes, menores de 10 años y embarazadas.

Gardasil puede administrarse en mujeres en periodo de lactancia y está demostrada su compatibilidad con la administración concomitante con la vacuna de la hepatitis B.

No se ha demostrado interacción con el uso de anticonceptivos orales en ninguno de los dos productos comerciales, Gardasil o Cervarix.

La administración debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre.

*Precio de venta en España:*

- Gardasil: P.V.P: 464 Euros/tres dosis.
- Cervarix: P.V.P: 449 Euros/tres dosis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in a male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118:2135-45.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.
- Burchell AN, Winer RL, De San José S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HIV infection. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3: S52-61.
- Castellsagué X, Díaz M, De San José S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: Implication for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:303-15.
- Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2007;56/RR-2:1-24.
- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vacarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366:991-8.
- De San José S, Almíral R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz I, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2003;30:788-93.
- Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:28-41.
- European Public Assessment Report. (EPAR) [fecha de consulta: 2/9/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>
- Garland SM, Hernández-Avila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928-43.
- Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programs. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3: S178-86.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-65.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.
- Ho YF, Biermen R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-8.
- Joura EA, Leopoldter S, Hernández-Avila M, Wheeler CM, Pérez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1693-702.
- Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Aislán a, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003;158:486-94.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3: S42-S51.
- Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N; Hanson EN, et al. Regression of low-grade intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004;364:1678-83.

- Muñoz N, Bosch FX, De San José S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
- Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3; S1-10.
- Saslow D, Castle PE, Cox T, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:7-28.
- Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med*. 2005;353:2101-4.
- The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:S4-15.
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Pavoneen J, Iversen OE. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95: 1-8.
- Weller SC, Stanberry LR. Estimating the population prevalence of HPV. *JAMA*. 2007;297:876-8.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218-26.
- World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. [en línea] [fecha de consulta: 20-10-2007]. Disponible en [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/hpv/en/](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/)
- World Health Organization 2006 . Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. [en línea] [fecha de consulta: 20-10-2007]. Disponible en: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/hpvpvaccines/text.pdf>
- Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3:S122-31.

