

La vacuna contra el virus del papiloma humano desde el punto de vista de la atención primaria en España¹

Juan Gérvas

jgervasc@meditex.es

Médico de Canencia de la Sierra, Garganta de los Montes y El Cuadrón (Madrid) España

Equipo CESCA, Madrid, España

Profesor en la Escuela Nacional de Sanidad (Departamento de Salud Internacional) y en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma (Departamento de Salud Pública), Madrid, España.

Comentario inicial

El cáncer de cuello de útero es una enfermedad/mortalidad de mujeres pobres y marginadas (en los países desarrollados), y de mujeres de países pobres. Es, casi, la primera enfermedad de pobres que interesa al mundo. Casualmente, la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), la solución que se propone, se aplicará mayoritariamente a las mujeres que no lo necesitan (educadas, clase media-alta, sin futuro ni de prostitución, ni de pobreza, ni de cárcel, ni de drogadicción). Casualmente, una enfermedad/mortalidad de pobres interesa cuando hay un gran negocio de por medio.

Hay que promover en el mundo un contrato para que las farmacéuticas que producen la vacuna (y aseguran que se trata de “el inicio del fin del cáncer de cuello de útero”, y que el efecto se mantiene más de 30 años) se hagan cargo de los costes de re-vacunación y de las reclamaciones por cáncer de cuello de útero en las vacunadas correctamente.

En el caso de que la vacuna contra el VPH tuviese los problemas que está teniendo la vacuna heptavalente contra el neumococo (multiplicación de enfermedades agresivas y graves por cepas “seleccionadas” por la

vacunación, al cambiar la ecología de la infección)^(1,2) habría que exigir a los expertos y responsables políticos y de las asociaciones que promueven la vacunación inmediata que examinasen públicamente su conducta y sus conflictos de intereses.

Se han publicado en inglés y en español textos críticos con la rápida implantación de la vacuna, pidiendo una moratoria para su implantación⁽³⁻¹⁰⁾, con poca respuesta de las autoridades públicas⁽¹¹⁾. En España varias sociedades científicas y profesionales se han sumado a la petición de una moratoria, como la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria, la Federación de Asociaciones para la Defensa de la Sanidad Pública y el Equipo CESCA. Además, varios profesionales (profesores de salud pública y clínicos) han promovido una Plataforma por la Moratoria de la Vacuna contra el VPH a la que se han sumado más de 6.500 personas (legos y profesionales sanitarios) (<http://www.caps.pangea.org/declaracion/>).

La infección por el VPH

La infección por el VPH es muy frecuen-

¹ Este texto se presentó el 30 de agosto de 2007 en el seminario “Vacunar contra el virus del papiloma humano: implicaciones de una decisión”, celebrado en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (Santander, España). Posteriormente se publicó una versión ampliada en: Gérvas J. La incierta prevención del cáncer de cuello de útero con la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Rev Port Clin Geral*. 2007;23:547-55. Un sumario se publicó en *Healthy Skepticism*: <http://healthyskepticism.org/news/2008/June08.htm>. También se publicó una carta al director en el CMAJ, respuestas electrónicas, con tres propuestas decentes: Human papillomavirus vaccines. Three decent proposals <http://www.cmaj.ca/cgi/eletters/177/12/1527#19534>

te y leve. El virus se transmite por contacto sexual (no por los fluidos sexuales), a través de piel y mucosas durante las relaciones coitales. El uso del preservativo disminuye el contagio sexual, pero no lo elimina. Algunos tipos de virus del papiloma humano tienen capacidad oncogénica, y provocan mitosis sin control, displasia, carcinoma in situ, y cáncer de cuello de útero. El virus es causa necesaria, pero no suficiente. La pobreza, el tabaquismo, y otros factores desconocidos son clave para el desarrollo de la enfermedad ^(12,13).

Las mujeres se contagian al comienzo de sus relaciones sexuales coitales, pero en la mayoría de los casos la infección se elimina por medios naturales, espontáneamente, y provoca inmunidad natural (inmunidad celular, que permite eliminar las células infectadas). Importa la infección que se mantiene por más de dos décadas. La infección permanente es lenta, pues lleva hasta diez años para producir lesiones precancerosas, y otros diez años para producir carcinoma in situ ⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Se dice que el 70% de las mujeres sexualmente activas habrá tenido infección por el virus del papiloma a lo largo de su vida, y que el 1% de ellas desarrollará cáncer in situ, pero esos cálculos llevarían a una incidencia masiva de carcinoma in situ, que no se ve ni siquiera en el país del mundo con más alta tasa de infección del mundo, Haití (no por casualidad también el más pobre del mundo). España es de los países del mundo con menor prevalencia de la infección por el virus del papiloma, en torno al 3% en mujeres de más de 30 años. Superan en mucho esa tasa las prostitutas, las mujeres encarceladas, y las mujeres con SIDA ^(13,16,18).

La cifras de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero

En España hay unos 2.000 casos de cáncer de cuello de útero al año, y unas 600 muertes por esta causa. Es decir, el 99,7% de las mujeres que mueren en España no muere por cáncer de cuello de útero. En España la mortalidad anual es de unas 2

mujeres por cada cien mil. Hay gran variabilidad entre comunidades autónomas, con mayor incidencia en las regiones costeras e insulares turísticas, quizá por la mayor promiscuidad asociada al turismo. La mortalidad por cáncer de cuello de útero ha disminuido en España, el 0,7% anual entre 1986 y 2000. Pero en las mujeres de 20 a 39 años ha aumentado. La edad media del diagnóstico del cáncer de cuello de útero en España es de 48 años. La edad media de muerte, de 60 años. La sobrevivencia a los cinco años es del 69% ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾.

Sirven de contraste a las cifras españolas las de Costa Rica, donde se declaran cada año 392 casos nuevos, con 210 muertes (el 3% de las defunciones) y una tasa de mortalidad de 6 por cien mil mujeres ⁽²⁰⁾. Costa Rica tiene el doble de prevalencia de infección que México, y una tasa similar a la de EEUU ⁽²¹⁾. En total en los países en desarrollo se producen el 85% de las 270.000 muertes anuales mundiales por cáncer de cuello de útero ⁽²¹⁾.

El cribaje

En España es muy popular la citología, y el 75% de las mujeres se hace una al menos cada tres años. Se aplica en exceso peligroso (por los falsos positivos, especialmente) a las mujeres que menos lo necesitan (sanas, jóvenes, cultas, ricas, urbanas) ⁽¹⁶⁾. La citología de cuello de útero es el método más antiguo de cribado que existe, el primero que se implantó (en 1941). Es, también, el menos evaluado científicamente (faltan ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados) ^(22,23).

Entre las 600 muertes anuales por cáncer de cuello de útero, no se había hecho citología al 80% de las mujeres; es decir, cuatro de cada cinco mujeres muertas por cáncer de cuello de útero no tenían hecha nunca una citología ⁽²⁴⁾. La clasificación de las citologías lleva a gran confusión a las mujeres y a los médicos generales/de familia. La displasia leve (SIL de bajo grado actual, antiguamente conocido como CIN 1) es totalmente irrelevante, una variación de

la normalidad, no patológica. El SIL de alto grado agrupa los previos CIN 2 (displasia moderada) y CIN3 (displasia grave y carcinoma in situ). El primero (CIN2), es una displasia moderada que hasta en el 40% cura espontáneamente. Al diagnosticar HSIL (SIL de alto grado) se mezclan displasias de muy distinto pronóstico^(13,17).

En una población de mujeres entre 30 y 65 años con tres citologías consecutivas normales la incidencia de cáncer de cuello de útero baja a cero. Se puede esperar tan sólo un caso de displasia. Por ello, las citologías en este grupo de mujeres tienen un valor predictivo positivo de menos del 1% (en el 99% son errores los resultados anormales)⁽²⁵⁾.

Los nuevos métodos de determinación previa del ADN de virus del papiloma humano permitirían excluir de las citologías a todas las mujeres que den negativo y tengan más de 30 años. Las propuestas de cambios en el programa de cribado de cáncer de cuello de útero en el siglo XXI siguen con las mismas carencias de base experimental que en el siglo XX (no hay ensayos clínicos al respecto, sólo “consensos” y “expertos”).

La vacuna contra el VPH

La vacuna contra el virus del papiloma humano, tiene actualmente dos presentaciones, tetravalente (contra el carcinoma y contra las verrugas genitales) y bivalente (contra el carcinoma). En ambos casos se vacuna contra dos (2) de los quince (15) virus de alto poder oncogénico. Son los tipos 16 y 18, que se asocian al 70% de los carcinomas^(12,14-16).

Es una vacuna “profiláctica”, no terapéutica. Se vacuna contra la cápsula, no contra las proteínas oncogénicas. No se modifica la inmunidad celular (que permite eliminar las células infectadas), tan sólo se producen anticuerpos en la sangre (que eliminan el virus por mecanismos que no conocemos)⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Se recomienda en niñas de 9 a 12 años. Se administra por inyección intramuscular (una forma de administración que podemos considerar extraña para presentar antígenos

en una infección que se contagia por contacto). Son tres dosis, con cierta flexibilidad en su calendario. Se ha demostrado su posible administración simultánea con la vacuna contra el virus de la hepatitis B. No lleva timerosal (ni mercurio, por tanto). No se ha demostrado problema alguno en casos de sobredosis. Es compatible con los anticonceptivos orales. No se ha demostrado daño en caso de embarazo, ni de lactancia, pero no se recomienda su administración en estos casos (infrecuentes, además, en las edades recomendadas)⁽²⁶⁾.

No sabemos la correlación entre las cifras de anticuerpos en sangre y la eficacia de la vacuna. Desconocemos, pues, el resultado del binomio seroconversión-protección⁽²⁷⁾. Los niveles en sangre de los anticuerpos no tienen relación con la eficacia de la vacuna; la inmunidad natural es celular, no serológica.

Su eficacia está demostrada a/ con resultados intermedios, no finales (disminución de displasias, no de cánceres de cuello de útero ni de muertes por el mismo), b/ con resultados que no distinguen entre CIN2 y CIN3, c/ en grupos muy seleccionados en ensayos clínicos, y d/ con mujeres de 16 a 26 años^(3,4,28).

No está demostrada su eficacia en el grupo de población que se propone vacunar, niñas de 9 a 12 años. En este caso sólo se ha demostrado su capacidad inmunogénica (producción de anticuerpos en sangre)^(12,14-16). No está demostrada su eficacia en niños (varones)^(4,14-16,29). Está demostrada su ineficacia en mujeres no vírgenes^(3,30). No hay datos de efectividad (en la práctica habitual, en población general)^(4,29,31).

La duración demostrada de su eficacia es de seis años. En la ficha técnica se reconocen cuatro años y medio⁽²⁶⁾. En general, se da por hecho que dura toda la vida, pero la certeza respecto a la duración es crítica. En los cálculos matemáticos sobre efectividad y coste (hechos en Canadá, con el triple de prevalencia de infección que en España) si la duración de la inmunidad no es toda la vida sino treinta años, o menos, a/ las posibilidades preventivas del cáncer de cuello

de útero bajan del 61% al 6%, b/ el número necesario de niñas a vacunar para evitar un caso (no una muerte) de cáncer de cuello de útero pasa de 324 a 9.088, y c/ el coste pasa de unos 100.000 euros a unos 3.000.000 de euros por cáncer evitado (no por muerte evitada) ⁽³¹⁾. Si la efectividad fuera del 70% y la duración de la protección menor de treinta años, su coste-eficacia sería nulo. En EEUU, donde el cáncer de cuello de útero es muchísimo más frecuente que en España, similar a Costa Rica, se ha calculado que la vacuna podría añadir al conjunto de la población de mujeres vacunadas unos cuatro días de vida ajustados por calidad ⁽³²⁾.

Cabe la posibilidad de que la inmunidad contra los virus 16 y 18 dé mayores oportunidades a otros tipos del virus, que aprovechen el “nicho vacante” ^(3,15,27,33,34). En ese sentido apunta algún dato de uno de los ensayos clínicos ^(3,30). Por otra parte, desconocemos el impacto de la vacuna en la historia natural de la infección ^(12,34).

Los efectos adversos en los ensayos clínicos fueron frecuentes y sin importancia (dolor en el punto de la inyección, por ejemplo). Pero sólo se ha empezado su aplicación generalizada, a toda la población. En EEUU, sobre 7 millones de dosis administradas en seis meses, el 30 de junio de 2007 se habían declarado 2.531 posibles efectos adversos (incluyendo siete muertas, y 13 casos de polineuritis de Guillain Barré; las primeras parecen no tener asociación con la vacuna, y sólo se han confirmado dos Guillain Barré probablemente inducidos por la vacuna). El 4% de los efectos adversos se dio en mujeres (y varones!) fuera de la población de vacunación recomendada; desde niñas de 3 meses de edad a ancianas de 77 años. Los efectos adversos fueron más graves cuando se asoció la vacuna contra el papiloma a la vacuna contra la meningitis. Existe asociación entre la vacuna y una mayor incidencia de abortos espontáneos ⁽²⁸⁾.

La efectividad de la vacuna y las estrategias de su aplicación dependen de sus objetivos. Se puede pretender: 1/ evitar la infección en las vacunadas, 2/ erradicar la infección en la población (exigiría vacunar

a los varones), 3/ evitar las displasias, 4/ evitar el cáncer invasivo, y/o 5/ evitar la mortalidad por cáncer de cuello de útero. Es esencial determinar el objetivo con precisión. No bastan las declaraciones vagas tipo “queremos hacer desaparecer el cáncer de cuello de útero como causa de muerte”.

En España y en los países desarrollados de la OCDE el gasto público en salud pública es apenas el 2% del total, incluyendo las vacunas ^(36,37). Si se introduce la nueva vacuna contra el virus del papiloma humano, a unos 300 euros las tres dosis, habrá que destinar la mitad de dicho 2% para su compra (sin contar los gastos de organización y tiempo de profesionales clínicos). Por ejemplo, en Cataluña (España) las 11 vacunas incluidas en el calendario vacunal cuestan en conjunto 235 euros ⁽³⁸⁾. Si los políticos deciden añadir ese gasto, no restarlo, en el futuro la salud pública verá muy mermada las posibilidades de mejora en su financiación (“¡ya ha aumentado su presupuesto en el 50%, ¿cómo se puede pedir más?!”). Además, en estos cálculos no se incluyen los propios de la introducción de la nueva vacuna y su carga de organización y trabajo sobre el sistema sanitario.

Otras cuestiones

Cada vez más la salud pública interfiere con la vida privada, lo que se justifica con un cierto moralismo poco científico ^(39,40). Pero en este caso es la primera que se refiere a una conducta personal sexual. No sabemos en qué forma afectará a la percepción del riesgo en ambos sexos y en las distintas formas de sexualidad humana ^(4,15,21,41,42).

La mortalidad por cáncer de cuello de útero no es un problema mayor, ni un problema de salud pública; es un problema porque se ha “inflado”. El impacto esperable en salud es menor, por la baja mortalidad por cáncer de cuello de útero. Por ejemplo, es seis veces más probable morir por ingesta diaria de aspirina, o por ir en coche, lo que mucha gente desconoce ⁽⁴³⁾.

Llama la atención el entusiasmo y el apoyo a favor de la vacuna de organiza-

ciones políticas de derechas (el Partido Popular en España, y los grupos que le apoyan, siendo banderín la Comunidad de Madrid, cuyo entonces consejero de sanidad, Lamela, ya anunció en marzo de 2007 que se incluiría la vacuna en el calendario cuando se aprobase), ante una vacuna que tiene que ver con conductas sexuales que habitualmente rechazan o reprueban (ni las mujeres vírgenes ni las que tengan pareja monógama perfecta se infectarán nunca). La vacunación reconoce, *de facto*, que la promiscuidad sexual es la norma, no la excepción⁽¹²⁾. También sorprende el interés de grupos políticos no relacionados con la salud, que han promovido la comercialización y aplicación de la vacuna. Por ejemplo, la Comisión Mixta Congreso-Senado sobre Derechos de la Mujer e Igualdad de Oportunidades, que al inicio de 2007 instó por unanimidad al Gobierno a favor de la vacuna y de su comercialización⁽¹⁶⁾. En EEUU ha sido muy comentado el caso del gobernador del estado de Tejas, republicano, que ordenó la vacunación obligatoria⁽⁴¹⁾. Se demostró posteriormente su conflicto de interés con la industria farmacéutica productora de la misma. Esa misma industria financia un grupo de legisladoras de todos los estados estadounidenses, *Women in Government*⁽⁴⁴⁾.

En otros muchos países sobre estas cuestiones no sabemos nada, pero es de suponer que los intereses políticos y comerciales se mezclarán en forma similar.

Las vacunas son un tesoro sanitario, lo que más ha hecho por la salud de la población tras la educación general obligatoria y el suministro y depuración del agua potable. Las primeras tenían una eficacia y efectividad asombrosa. Por ejemplo, ante la difteria, que podía matar a uno de cada cinco pacientes en las epidemias. O ante el sarampión, con sus cientos de miles de casos anuales, y una muerte por cada 2.500 pacientes, y una encefalitis cada 1.000⁽⁴⁵⁾. La vacuna contra el virus del papiloma humano es bien distinta^(12,16,45,46). Su bajo impacto en salud puede contribuir al desprestigio de las vacunas en general. En

los países desarrollados el movimiento en contra de las vacunas en general es cada vez más fuerte. Ya hay problemas reales con las vacunas como la de la gripe (Guillain Barré), la triple vírica (trombocitopenia), la anti-neumocócica (selección de nuevos serotipos agresivos) y la inyección de mercurio (por el uso de timerosal como conservante; hasta 37 microgramos con el calendario vacunal en conjunto)^(1,2,4,48-54). Y hay problemas “imaginarios”, pero graves, como la asociación del autismo con la triple vírica, o la esclerosis múltiple con la de la hepatitis B, o la colitis ulcerosa con la vacuna contra el sarampión⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Conviene ser cautos y prudentes con las nuevas vacunas, para no perder “el tesoro” sanitario que representa el conjunto previo.

Por otra parte, sorprende que una vacuna del siglo XXI se aplique mediante inyección, cuando las inyecciones han prácticamente desaparecido en atención primaria. Necesitamos nuevas vías de administración menos traumáticas, como la oral o la nasal. También necesitamos calendarios vacunales más científicos, basados en la efectividad probada, y al menos “europeos” (una recomendación de la Unión Europea acerca de calendario, agrupación de vacunas y demás, basado en hechos, en conocimientos empíricos)⁽⁴⁵⁾. Además, precisamos de estudios de investigación de servicios para conocer el impacto de los calendarios vacunales en el trabajo y organización de la práctica clínica diaria. Sobre ello apenas sabemos nada. Por supuesto, es necesario un sistema de monitorización de la vacunación y de sus efectos adversos⁽³⁵⁾.

Un grave problema que conlleva la introducción de la vacuna es la focalización de la sexualidad en lo coital, y en las enfermedades de transmisión sexual. Es urgente mejorar la política global en torno a los problemas que conlleva la sexualidad (enfermedades asociadas, violencia, embarazos no deseados y abortos, por ejemplo).

Es muy imprudente hablar de “vacuna contra el cáncer”, o “contra el cáncer de útero”, o “contra el cáncer del cuello de útero”, como se hace. Es falso. Es la vacuna contra el virus

del papiloma humano (contra una proteína de su cápsula, para ser exactos). Si las autoridades de salud pública, las asociaciones científicas médicas y algunos profesionales abren la puerta a las “vacunas contra el cáncer” están abriendo las puertas a esas vacunas de charlatanes que se venden y difunden por Internet y otros medios alternativos (para enfermos terminales, por ejemplo). De paso se desprestigia el verdadero esfuerzo contra el cáncer a través de vacunas, como es el caso en el melanoma ⁽⁵⁵⁾.

El mercado vacunal ha pasado en apenas unos años del abandono, por su escaso rendimiento comercial (hemos llegado al desabastecimiento, tanto en España como en EEU y en otros países), a una actividad febril, especialmente en torno al cáncer y a las vacunas personalizadas. En los seis primeros meses del 2007 Merck, la compañía fabricante de la primera vacuna (tetraivalente) autorizada y aplicada ha tenido beneficios en este campo de 2.000 millones de dólares, equivalente al total de 2006, y casi el doble que en todo 2005.

Resultan científicamente inentendibles las decisiones de los gobiernos de los países desarrollados, con sus prisas para introducir la vacuna en el calendario vacunal ⁽⁵⁻¹⁰⁾. También resultan sorprendentes las declaraciones y “consensos” de asociaciones científicas médicas. Algunas veces son increíbles por su sobre-simplificación y banalización (por ejemplo, que siempre hablen de la incidencia mundial, más de medio millón de casos anuales, y de la mortalidad mundial, más de un cuarto de millón de casos anuales, como si nos quisieran asustar pues se refieren a países pobres, donde reside la mayoría de la población mundial, que ni siquiera tiene para comer ni para las vacunas básicas, aunque allí tendría gran efectividad la vacuna contra el virus del papiloma) ^(5,21).

Para terminar, conviene que los profesionales de atención primaria “protejamos” a las niñas y adolescentes, hasta ahora sanas y no necesitadas de más cuidados que el verlas crecer. La medicalización anexa a su vacunación “contra el cáncer del cuello de

útero” puede dar pie a la implantación de “unidades de menarquia”. Es un aviso para navegantes que ya di hace una década y que ahora sobrevuela como realidad muy cercana y amenazante (56). Además, dada la edad de las niñas, nada impide que se solicite su “consentimiento informado” ^(41,42,57).

Conclusiones

No hay datos publicados que avalen la efectividad de la vacunación contra el virus del papiloma humano. No hay razones científicas que avalen las prisas por vacunar. No se han definido los objetivos de la vacunación. Desconocemos mucho, y esencial, sobre la historia natural del cáncer de cuello de útero. No sabemos el impacto sobre la percepción del riesgo de enfermedades de transmisión sexual. Vamos de extrapolación en extrapolación (de grupos de edad en grupos de edad, de seroconversión a eficacia, de resultados intermedios a resultados finales, de duración probada del efecto a supuestos de por vida) y con ello se pierde en seguridad y en ciencia. Conviene la prudencia. Si las autoridades políticas introducen la vacunación, es necesario que los profesionales y la población conozcan sus beneficios y riesgos. En último término, cabría plantear el consentimiento informado a las adolescentes. Tampoco conviene olvidar la necesidad de estudios que permitan valorar el impacto y la seguridad de tal decisión.

Conflicto de intereses y otras cuestiones

Ningún conflicto de interés, más allá del deseo de ofrecer lo mejor a mis pacientes de Canencia de la Sierra, Garganta de los Montes y El Cuadrón (Madrid) y a mis alumnos de Salud Internacional (de la Escuela Nacional de Sanidad, Madrid) y de Salud Pública (de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid), España.

He manejado la mejor información publicada y accesible del mundo, tanto en España como en EEUU, Canadá y otros países. Pudiera haber algún error menor,

pues soy médico general, no especialista en vacunas. Cualquier error estoy presto a corregirlo, pero puedo sostener y sostengo que no hay errores mayores.

En 2001 organicé y mantuve en España una campaña sobre la vacuna anti-neumocócica, que se pretendía introducir sin base científica. Con cierto éxito. En 2007 y 2008 los resultados en Barcelona, Navarra y otros lugares confirman lo oportuno de mi campaña, pues la comercialización de dicha vacuna ha cambiado el patrón de serotipos (la ecología, el “nicho” bacteriano), y no se ha conseguido el descenso

esperado en las enfermedades invasivas por neumococos^(1,2,50). Un fracaso pues. Un fracaso anunciado, caro y a costa de la salud de los niños y del descrédito de las vacunas. No es lo peor el dinero tirado, ni la salud perdida, sino la minusvaloración de las vacunas, con su impacto a largo plazo. La prevención tiene ventajas, pero conviene no sobrepasar sus límites para no caer en el descrédito^(40,60). Los datos más recientes confirman el fundamento de una moratoria en la aplicación de la vacuna contra el virus del papiloma humano⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾.

Bibliografía

1. Singleton RJ, Hennessey TW, Bulkow LK et al. Invasive pneumococcal disease caused by non vaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007;297:1784-92.
2. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García J, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by non-invasive serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174-82.
3. Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination: more answers more questions. *N Engl J Med*. 2007;356:1991-3.
4. Lippman A, Melnichuk R, Shimmin C, Boscope M. Human papilloma virus vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ*. 2007;177:484-7.
5. Gérvas J. La incierta prevención del cáncer de cuello de útero con la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Rev Port Clin Geral*. 2007;23:547-55.
6. Lippman A, Boscoe M, Scurfield C. Do you approve of spending \$300 on HPV vaccination? No. *Can Family Phys*. 2008;54:175-7.
7. Minnesota Department of Health. Human papillomavirus vaccine. Report to the Minnesota Legislature 2008. <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/dtopics/vpds/hpv/hpvreport.pdf>
8. Marquéz-Calderón S. Vacuna contra el virus del papiloma humano: reflexiones acerca del proceso de difusión, las evidencias científicas y las incertidumbres. *Enferm Clín*. 2008;18:55-8.
9. Alameda-González C, Lorenzo-Cáceres A. Vacuna contra el papiloma humano: actitud ante una consulta sobre una novedad terapéutica. *Aten Primaria*. 2008;40:205-8.
10. Hernández-Aguado I, Porta M. Vacunar contra el virus del papiloma humano: análisis de una decisión pública. *FMC*. 2008;15:119-21.
11. EuVac.Net. <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/vaccination.html>. Consultado el 10/06/2008.
12. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chessm H, Unger E for the ACIP. Quadrivalent human papilloma virus vaccine. *MMWR*. 2007;56(RR02): 1-24.
13. Amo J, González C, Losana J. La infección por virus del papiloma humano (VPH) en poblaciones de alto riesgo de cáncer de cuello uterino en España. En: San José S, García A (coordinadoras). Madrid: Sociedad Española de Epidemiología (4ª Monografía); 2006. p. 71-87.
14. Navarro JA, Bernal PJ, Pérez JJ. Interrogantes en la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano en los calendarios sistemáticos. *Med Clín (Barc)*. 2007;129:55-60

15. Fusté P, Carreras R, López MT. Vacunas preventivas frente al virus del papiloma humano y cáncer de cervix. *Med Clí (Barc)*. 2007;128:735-40.
16. Grupo de Trabajo Ponencia de Programas y Registros de Vacunaciones. Virus del Papiloma Humano. Situación actual, vacunas y perspectiva de su utilización. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
17. Galceran J, Marcos R, Izquierdo A, Borrás J. Carcinoma invasor y lesiones premalignas del cuello uterino en los registros poblacionales: utilidad y limitaciones. En: Sanjosé S, García A (coordinadoras). Madrid: Sociedad Española de Epidemiología (4ª Monografía); 2006. p. 15-29
18. Sanjosé S, Díaz M, Castellidagné X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453-9.
19. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
20. Aparicio Llanos, A, Morera Salas, M. Análisis geográfico y temporal de la mortalidad evitable por cáncer cervicouterino en Costa Rica. *Acta Méd Costarricense*. 2007;49:154-160.
21. Kaiser J. Price is the main barrier to wider use of papillomavirus vaccine. *Science*. 2008;320:860.
22. Pérez Fernández M, Gervas J. Encarnizamiento diagnóstico y terapéutico con las mujeres. *SEMERGEN*. 1997;25:239-43.
23. Spagnolo E, Segura A, Vila R, Andrés J, Sans S. Importancia del cáncer de cervix en Cataluña. Consideraciones sobre un eventual programa de cribaje. *Med Clí (Barc)*. 1984;82:83-6.
24. Sanjosé S, Alejo M, Combalia N, Culubret M, Tarroch J, Badal JM et al. Historia del cribado en mujeres con cáncer infiltrante de cuello uterino. *Gac Sanit*. 2006;20:166-70.
25. Sawaya GF. Papanicolau testing: when does become less? *Am J Med*. 2005;118:159-60.
26. EMEA. EPARS for authorised medicinal products. Gardasil. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>. Consultado el 13 de octubre de 2007.
27. Franco EL, Burch FX, Cuzick J, Schiller J, Garnett GP, Meheus A, Wright T. Knowledge gaps and priorities for research on prevention of HPV infection and cervical cancer. *Vaccine*2006;24S3:242-9.
28. Kahn JA, Burk RD. Papillomavirus vaccines in perspective. *Lancet*. 2007;369:2135-7.
29. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007;177:469-79.
30. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
31. Brisson M, Velde N, Wals P, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2007;175:464-8.
32. Sanders GD, Taira AL. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:37-48.
33. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiol*. 2002;13: 361-9.
34. Newall AT, Beutela P, Wood JG, Edmunds WJ, Melntyre CR. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:289-96.
35. National Vaccine Information Center. Human papilloma virus vaccine safety. Aug 14, 2007 (revised 08/15/07). www.nvic.org. Consultado el 13 de octubre de 2007.
36. Cuentas Satélite del Gasto Sanitario Público. Gasto Sanitario Territorializado por Comunidades Autónomas. Ministerio de Sanidad y Consumo. http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/GASTO_TERRITORIAL.xls#'contenido!A1 Consultado el 13 de octubre de 2007.
37. Organization for Economic Cooperation and Development: OECD Health Data 2004. A comparative analysis of 30 countries. CD ROM and User's Guide, Paris 2004.
38. Segura A. Los pros y los contras de una vacuna. *El País*, 11 de octubre de 2007.
39. Smith GD. Reflections on the limitations to epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:325-31.

40. Gérvas J, Starfield B, Heath I. Caution in clinical prevention. *Lancet*. 2008 [in press].
41. Udesky L. Push to mandate HPV vaccine triggers backlash in USA. *Lancet*. 2007;369:979-80.
42. Charo RT. Politics, parents and prophylaxis. Mandatory HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2007;356:1905-8.
43. Cohen JT, Neumann PJ. What's more dangerous, your aspirin or your car? Thinking rationally about drug risks (and benefits). *Health Affairs*. 2007;26:636-46.
44. Wolfe SM. Q&A on the human papilloma virus vaccine Gardasil. *Health Letter (Public Citizen Health Research Group)*. 2007;23:1-3.
45. Pollard AJ. Childhood immunisation: what is the future? *Arch Dis Child*. 2007;92:426-33.
46. Navarro JA. La vacunología en los albores del siglo XXI (I). *Aten Primaria*. 2002;29:569-74.
47. Lambert PH, Siegrist CA. Science, medicine and the future: vaccines and vaccination. *BMJ*. 1997;315:1595-8.
48. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet*. 2003;15:1659-65.
49. Gérvas J. Vacuna anti-neumocócica y calendario vacunal. *Diario Médico*, 15 de octubre de 2001.
50. Barricarte A, Gil A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la población menor de 5 años (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada. *Med Clín (Barc)*. 2007;129:41-5.
51. Segura M, Catalá RM, Huerta C. Evaluación de la seguridad de las vacunas por su contenido en timerosal. *Pharm Care Esp*. 2000;2:432-9.
52. Gellin B, Schaffner W. The risk of vaccination. The importance of "negative" studies. *N Engl J Med*. 2001;344:372-3.
53. Hilton S, Hunt K, Petticrew M. MMR: marginalised, misrepresented and rejected? Autism: a focus group study. *Arch Dis Child*. 2007;92:322-7.
54. Seagroatt V, Goalacre MJ. Crohn's disease, ulcerative colitis, and measles vaccine in an English population, 1979-1998. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:883-7.
55. Berzofsky JA, Terabe M, Oh S, Belyakov IM, Ahiers JD, Jank JE, Morris JC. Progress on new vaccines strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. *J Clin Investigation*. 2004;113:1515-25.
56. Gérvas J. Menarquia. *El Médico*. 1999;706:14.
57. Lo B. HPV vaccine and adolescents' sexual activities. *BMJ*. 2006;332:1106-7.
58. Gérvas J. Vacuna antineumocócica: el Ministerio ha movido pieza. *Rev Calidad Asistencial*. 2001;16:748-9.
59. El Ministerio no recomienda generalizar la vacuna contra el neumococo. Hemos leído (Noticias terapéuticas y de prescripción). 2006;1(6):1.
60. Gervas J, Pérez Fernández M, González de Dios J. Problemas prácticos y éticos de la prevención secundaria. A propósito de dos ejemplos en pediatría. *Rev Esp Salud Pública*. 2007;81:345-52.
61. Haug CJ. Human papillomavirus vaccination. Reasons for caution. *N Engl J Med*. 2008;359:861-2.
62. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV in the United States. *N Engl J Med*. 2008;359:821-32.
63. González-Bosquet E, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Ferrer P, Pérez M, Lailla JM. Identification of vaccine human papillomavirus genotypes in squamous intraepithelial lesions (CIN2-3). *Gynecol Oncol*. 2008; doi 10.1016/j.ygyno.2008.06.012.
64. Lippman A. Human papillomavirus (HPV) vaccination and the development of public policies. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62:570-1.