



La vacunació contra el virus del papil·loma humà (VPH) a Catalunya: Actualització 2013

Programa de vacunacions de l'Agència de Salut Pública de Catalunya amb el suport del Comitè Tècnic de Vacunes del Consell Assessor de l'Agència de Salut Pública de Catalunya

Febrer de 2013

Punts Clau

- La vacunació enfront el virus del papil·loma humà (VPH) és la intervenció més efectiva i eficient dins de les estratègies per reduir l'impacte de càncer de cèrvix en les dones de Catalunya.
- La vacunació forma part de les estratègies globals de prevenció del càncer de cèrvix, complementari a la prevenció secundària. És molt important insistir en la importància d'utilitzar preservatiu com a mitjà de prevenció de qualsevol tipus d'infecció de transmissió sexual.
- Les vacunes actualment disponibles poden proporcionar al nostre país una protecció aproximada al voltant del 80% enfront del total de càncers invasors de coll uterí,
- Els estudis postcomercialització a nivell internacional confirmen que la vacuna del VPH és segura.
- La vacunació sistemàtica a les noies preadolescents garanteix l'equitat.
- La vacuna VPH és acceptada per la majoria de famílies amb filles en edat vacunal.
- El monitoratge de l'impacte de la vacuna i de la seva seguretat continua sent una prioritat del Departament de Salut de Catalunya.

Introducció

La vacunació contra el virus del papil·loma humà (VPH) es va incorporar en el calendari de vacunacions sistemàtiques de Catalunya l'any 2008 seguint l'estratègia consensuada amb la resta de comunitats autònomes i l'Estat al Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut (CI del SNS). En aquest



òrgan es va decidir, per unanimitat, la inclusió de la vacuna contra el VPH dins el calendari de Vacunacions de l'SNS, ratificant l'acord de la Comissió de Salut Pública que especificava que la vacuna s'havia d'administrar a les noies, en una única cohort seleccionada entre els 11 i els 14 anys d'edat, d'acord amb la informació proporcionada en el document *Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización* (1) elaborat per un grup de treball de la Ponència de Programa i Registre de Vacunacions.

A Catalunya la vacunació es va iniciar el curs 2008-2009, a sisè curs d'educació primària, que es correspon amb les noies d'entre 11 i 12 anys d'edat, seguint les recomanacions del Consell Assessor de Vacunacions del Departament de Salut.

La vacunació s'ha de considerar com un element que forma part de les estratègies globals de prevenció del càncer de cèrvix, complementari a la prevenció secundària. També és molt important insistir en la importància d'utilitzar preservatiu com a mitjà de prevenció de qualsevol tipus d'infecció de transmissió sexual.

Enguany es compleixen cinc anys de l'inici de la vacunació contra el VPH a Catalunya. L'experiència assolida, així com els nous estudis disponibles, tant en l'àmbit estatal com internacional, permeten revisar l'estat de la situació respecte a l'estratègia de vacunació, l'epidemiologia del VPH al nostre país i les característiques de les vacunes.

Epidemiologia

Destacats estudis (2, 3) realitzats pel grup d'epidemiologia de l'Institut Català d'Oncologia (ICO), referent mundial en epidemiologia del VPH, indiquen que la prevalença global d'infecció per tipus oncogènics del virus del papil·loma humà a Espanya en el grup d'edat de 18-65 anys és d'un 14,3%, i augmenta a



mesura que disminueix l'edat, de manera que entre els 18 i els 25 anys és del 29%.

D'altra banda, la conducta sexual de les dones joves espanyoles ha canviat respecte a generacions anteriors, amb un inici més precoç de les primeres relacions sexuals i un major nombre de companys sexuals. Aquestes noves conductes poden haver contribuït a l'augment de la prevalença d'infecció per VPH en dones joves.

Es disposa de dades de la distribució de genotips de VPH (causa necessària del càncer de cèrvix) trobats en els càncers invasors de coll uterí, escamosos i adenocarcinomes, en dones espanyoles en 1043 mostres de casos diagnosticats entre 1940 i 2007, de les quals en el 89,1% dels casos es va poder determinar l'ADN del VPH. Per ordre de freqüència, els tipus trobats van ser el 16, 18, 33, 31, 45, 35, 52 i 56, la suma dels dos primers representa el 72,4% de tots els positius i augmenta fins el 94% en considerar exclusivament els casos d'adenocarcinoma invasor.

Cal tenir en compte que la distribució de genotips del VPH varia en els diferents estadis de la història natural de la malaltia, de manera que la freqüència relativa dels genotips més oncogènics va augmentant progressivament.

Protecció creuada davant genotips no vacunals

Després de l'autorització inicial de les vacunes tetravalent i bivalent contra les infeccions pel papil·lomavirus humà han aparegut dades relatives a la protecció que ofereixen per a les infeccions i lesions precanceroses causades per genotips no inclosos en les vacunes (4-9).

La prevenció de les lesions cervicals precanceroses causades per tipus diferents del virus demostra que les vacunes tenen una eficàcia protectora creuada i, en conseqüència, confereixen protecció addicional enfront de les lesions precursors del càncer de coll d'úter causat per aquests tipus de virus



sobre els quals la vacuna no actua directament. Per tant, les vacunes actualment disponibles poden proporcionar al nostre país una protecció aproximada al voltant del 80% enfront del total de càncers invasors de coll uterí, dels quals un 72,4% correspondrien als causats pels genotips 16 i 18 i la resta per tipus no inclosos a les vacunes però davant dels quals proporcionen cert grau de protecció creuada.

Persistència de la protecció

L'evidència científica disponible fins ara dóna suport a la tesi que la inducció d'anticossos neutralitzats enfront de les proteïnes L1 és el mecanisme d'acció de les vacunes contra el VPH (10).

Una de les limitacions més importants per establir la durada de la protecció de les vacunes contra el VPH és que encara no s'ha pogut establir un paràmetre subrogat de protecció enfront de la infecció/malaltia pel VPH. L'absència d'aquest paràmetre es deu al baix nombre d'infeccions/malalties en dones vacunades registrades en els assajos clínics, la qual cosa evidentment és atribuïble a l'alta eficàcia vacunal (11).

Les dades disponibles permeten pensar que aquesta protecció serà duradora. En primer lloc, s'ha comprovat una durada de l'efectivitat de fins a 9,4 anys, sense que se'n produeixi una disminució de la mateixa durant tot el període de seguiment (12). En segon lloc, els estudis de seguiment de la immunogenicitat vacunal disponibles fins al moment han aportat dades molt positives amb una protecció prevista en models matemàtics de la cinètica d'anticossos no inferior a 20 anys i potser de caràcter permanent (13, 14).

La publicació de l'augment de les taxes de dones seronegatives enfront del serotip 18 durant el seguiment posterior a la immunització amb vacuna tetravalent va causar certa preocupació i va qüestionar la necessitat de dosis de reforç per mantenir la protecció. De tota manera, quan s'utilitzen tècniques



més sensibles es pot detectar un manteniment de la seropositivitat (15, 16). A més, cal destacar que aquest descens en la immunogenicitat no s'ha acompanyat d'una disminució de l'efectivitat de la vacuna contra aquest serotipus (17, 18).

Finalment, el fet que durant el període d'estudi encara no s'hagi pogut demostrar un descens en la protecció creuada és també una dada que dóna suport a la llarga persistència de la protecció directa, ja que les concentracions d'anticossos als quals s'atribueix aquesta protecció creuada són molt inferiors (1%) als que produeix la vacuna enfront dels serotips que hi estan inclosos (19).

Absència de reemplaçament dels tipus vacunals

Després de vuit anys de seguiment de les cohorts vacunades al nord d'Europa (20) i a Austràlia (21) es disposa d'informació que suporta la hipòtesi de l'absència del fenomen de reemplaçament, tal com apuntava la mateixa naturalesa d'un virus ADN i la seva secular estabilitat (22). Per tant, una incògnita que podia enfosquir els beneficis dels programes de vacunació, el possible reemplaçament dels tipus vacunals per altres tipus oncogènics, sembla que no és sostenible amb les dades actuals.

Seguretat

Les vacunes contra el VPH es van autoritzar a diversos països del món el 2006, i es van començar a fer els preceptius estudis postcomercialització de seguiment de la seguretat i efectivitat una vegada es van introduir en els calendaris de vacunacions sistemàtiques. Des de llavors els milions de dosis de vacuna administrades a tot el món han fet generar abundant informació que confirma la pràctica absència d'efectes adversos greus associats causalment a la vacunació (23 - 25).



Com és inevitable, quan es vacunen milions de persones s'observen esdeveniments adversos i, fins i tot, morts associades temporalment amb la vacunació, però no causades per ella, de la mateixa manera que poden aparèixer en les persones no vacunades (26, 27), ja que la vacuna no fa invulnerables les vacunades.

Després de l'administració de desenes de milions de dosis de vacuna a tot el món (3,5 milions a Espanya) s'ha pogut constatar l'excel·lent perfil de seguretat mostrat en els assaigs clínics. Aquesta seguretat s'ha posat de manifest després de l'anàlisi de les grans bases de dades de vigilància postcomercialització (28, 29) a Europa i l'Amèrica del Nord, la qual cosa no ha evitat l'aparició periòdica de veus que clamen per una associació causal entre les vacunes, siguin o no les de papil·lomavirus, i les més diverses patologies.

L'any 2012 es va publicar un article que descriu la presència de proteïnes L1 del VPH 16 en la paret dels vasos sanguinis cerebrals de dues noies que van morir després d'haver estat vacunades contra el VPH (30). Segons els autors això suggereix que la vacunació pot desencadenar una vasculitis cerebral autoimmune que podria haver estat la causa de la mort. Aquest estudi ha estat molt criticat pel *Clinical Immunization Safety Assessment* dels *Centers for Disease Control and Prevention* dels Estats Units, respecte a la validesa diagnòstica de la vasculitis, els qüestionables mètodes diagnòstics histoquímics, les interpretacions esbiaixades d'aquests mètodes i la falta d'informació de les causes alternatives de les morts. Aquest organisme conclou que no hi ha evidències que donin suport que la vacuna del VPH estigui associada a la vasculitis cerebral (31). A més d'això, estudis observacionals postcomercialització no han trobat fins ara evidències consistents respecte a l'existència d'un risc incrementat d'aparició de fenòmens autoimmunes associats a la vacunació (32).

En tot cas, és essencial continuar estudiant i monitorant la seguretat de la vacuna contra el virus del papil·loma humà per poder conèixer amb més profunditat qualsevol esdeveniment advers i també per contrarestar les veus



interessades que periòdicament irrompen en els mitjans de comunicació i causen la comprensible inquietud en la població.

Altres idees clau i conclusions

A causa de la història natural del càncer de cèrvix, la incidència de la malaltia reflecteix el risc d'infecció per VPH oncogènics existents amb diverses dècades d'antelació.

Malgrat la relativa baixa incidència i mortalitat per càncer de cèrvix a Catalunya i Espanya respecte d'altres països del nostre entorn, el nombre absolut de casos és elevat. Segons les darreres dades de l'Institut Català d'Oncologia disponibles per a Catalunya de l'any 2007, es produeixen anualment 350 casos i 100 morts. A més, s'ha comprovat que el comportament sexual i, per tant, el risc d'infecció de les dones joves és molt diferent del de les seves mares i àvies (1).

Els nous coneixements generats en els darrers anys aconsellen continuar amb l'estratègia de vacunació que es va triar a Catalunya (vacunació de les noies a sisè de primària), ja que es considera que és la més efectiva per ser la que permet assolir millors cobertures de vacunació i també més equitativa en facilitar l'accés a la vacunació a totes les noies abans de l'inici de les relacions sexuals. En aquest sentit les cobertures assolides a Catalunya són superiors al 80% (del 84,3% al darrer curs escolar 2011-2012).

Si bé és cert que encara hauran de transcórrer alguns anys fins que es facin evidents els beneficis de la vacuna respecte del descens del càncer cervical en les poblacions immunitzades, no és menys cert que els estudis de postcomercialització a gran escala ja han estat capaços de demostrar una disminució de les lesions preneoplàsiques d'alt grau (CIN2 +) (33, 34). Aquestes lesions no sols precedeixen al càncer sinó que generen en les dones



afectades angoixa, patiment, intervencions agressives, esterilitat i una important despesa econòmica per al sistema sanitari.

Aquests mateixos estudis també han mostrat una alta efectivitat pel que fa a la reducció en la prevalença d'infeccions cervicals, no solament en les causades per tipus vacunals de VPH, sinó també en les causades per altres tipus no continguts en la vacuna (35, 36). En aquest sentit, una dada addicional que atorga valor afegit als programes de vacunació i que es desconeixia fa un lustre és la demostració que la vacuna també proporciona protecció comunitària en dones no vacunades com a conseqüència de la menor transmissió vírica per via sexual per part de les vacunades (37).

Encara que ja en el moment de la inclusió de la vacuna en els calendaris de vacunacions sistemàtiques les avaluacions econòmiques analitzades eren favorables (38), les dades actualment disponibles demostren una millora substancial de l'eficiència de la vacunació (39), tenint en compte factors com el preu de la vacuna en les condicions d'utilització de calendari –molt inferior al preu de venda al públic- la protecció comunitària, la protecció creuada i la protecció enfront d'altres tipus de càncers genitals i extragenitals, i també, en el futur proper, la possibilitat de nous esquemes d'immunització. Per tant, es confirma amb més intensitat que la inclusió de la vacunació VPH en les cohorts de noies preadolescents era i continua essent una estratègia altament eficient, de manera que la raó cost-efectivitat incremental de la vacuna se situa en el llindar en el qual es considera que una tecnologia sanitària és eficient a Espanya (40), i encara millorarà substancialment si es tenen en compte els aspectes comentats anteriorment.

Tanmateix, i malgrat els grans beneficis esperats de la vacunació, s'ha de seguir avançant en la universalització de la prevenció secundària del càncer de coll uterí mitjançant l'extensió poblacional no oportunista dels programes de cribratge de càncer de cèrvix, en la prevenció de les infeccions de transmissió sexual com a complement a la vacunació, així com en el seguiment virològic i histològic de les cohorts vacunades, amb l'objectiu de disposar de dades



pròpies del nostre país, fonamentals per monitorar i avaluar l'impacte en salut de les estratègies de vacunació.

Cal prosseguir amb les estratègies d'informació a la població diana i, més concretament pel que fa a les mesures de prevenció primària del càncer de coll uterí i a la prevenció de les infeccions de transmissió sexual. Cal continuar amb el monitoratge i l'avaluació de l'impacte de la vacunació. En aquest sentit a Catalunya es desenvolupa des de l'inclusió de la vacuna del VPH al calendari vacunal una estratègia de monitoratge i avaluació de l'impacte coordinada des de Salut Pública del Departament de Salut i portada a terme en col·laboració amb l'Institut Català d'Oncologia.

Finalment no s'ha d'oblidar que s'han d'incrementar els esforços per mantenir i millorar les cobertures actuals. Per la qual cosa cal intensificar la tasca divulgativa adreçada tant a professionals sanitaris com a la població en general.

En conclusió, el Programa de Vacunacions de l'Agència de Salut Pública amb el suport del *Comitè Tècnic de Vacunes del Consell Assessor de l'Agència de Salut Pública de Catalunya*, considera que la introducció de la vacunació del VPH en el calendari de vacunacions va ser una decisió adequada i que continua sent l'intervenció més efectiva i eficient dins de les estratègies per reduir l'impacte de càncer de cèrvix en les dones de Catalunya.

Referències

1. 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
2. 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
3. Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch A, Lloveras B, Lerna E et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol* 2012;124:512-51
 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_HPV_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. Stanley M. HPV-immune response to infection and vaccination. *Infect Agents Cancer* 2010;5:19
 11. Roteli-Martins C, Naud P, De Borja 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
 12. Naud P, Roteli-Martins C, De Carvalho N, Teixeira J, Borja 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
13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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



21. 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
22. 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
23. Omer S. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012;271:177-178
24. 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
25. MHRA. Human papillomavirus vaccine Cervarix: safety review balance of risks and benefits remains clearly positive. *Drug Safety Update* 2012;6:H2
26. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Nov;26(11):979-84.
27. Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun MM, Chen RT. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Apr;23(4):287-94.
28. European Medicines Agency. Eudravigilance. Base de dades europea de informes de presunes reaccions adverses. Gardasil. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20121008/product/GARDASIL.pdf>
29. European Medicines Agency. Eudravigilance. Base de dades europea de informes de presunes reaccions adverses. Cervarix. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20121008/product/CERVARIX.pdf>
30. Tomljenovic 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
31. 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

32. 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
33. 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
34. 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
35. Hariri S, Markowitz L. Monitoring HPV vaccine impact: early results and ongoing challenges. *J Infect Dis* 2012;206:1633-1635
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. Sacristán JA. et al. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16:334-43