

## VACUNES CONTRA EL VIRUS DEL PAPIL·LOMA HUMÀ

### Luis Urbiztondo

Secció de Prevenció de Malalties Infeccioses  
Direcció General de Salut Pública

**Paraules clau: Vacunes, càncer de cervix, virus del papil·loma humà (VPH), calendari de vacunacions.**

### Resum

El càncer de cervix és una causa important de morbiditat i mortalitat arreu del món. La prevenció secundària, mitjançant les citologies programades permet el diagnòstic precoç de lesions precursors i s'ha mostrat eficaç per disminuir la incidència de càncer invasiu, especialment quan s'aplica amb intervencions comunitàries i amplia cobertura de la població objecte.

El descobriment que els virus del papil·loma eren l'agent etiològic va impulsar el desenvolupament de vacunes que poguessin ser útils en la prevenció o el tractament. L'any 2006 es va autoritzar la primera vacuna preventiva als USA i des del 2007 hi ha dues vacunes comercialitzades a la Unió Europea. Aquest any, al Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut es va arribar a un acord sobre la incorporació de la vacunació en el calendari. En el marc d'aquest acord, a Catalunya, a finals del 2008 es va iniciar la vacunació sistemàtica amb una estratègia escolar, vacunant a les noies en sisè curs d'educació primària, amb l'objectiu d'aconseguir una ampla cobertura, que afavoreix l'equitat, i fer-ho abans de l'inici de l'activitat sexual, ja que relacionada amb aquesta es pot produir la infecció pels tipus de VPH contra els que està adreçada la vacuna que no és eficaç si la infecció ja s'ha produït.

La vacunació s'ha de contemplar dins una estratègia global de la prevenció del càncer cervical integrant la prevenció primària i la secundària per tal d'aconseguir la màxima efectivitat. La vacunació també és una bona ocasió per potenciar les activitats relacionades amb l'educació afectiva i sexual, amb especial incidència en la utilització de mesures profilàctiques per evitar el contagi d'infeccions de transmissió sexual.

### Introducció

#### **Infeccions pel virus del papil·loma humà: càncer de cervix i altres malalties**

La família *Papillomaviridae* està formada per un grup nombrós de virus sense embolcall, que posseeixen DNA de doble cadena i una nucleocàpsida proteica de simetria icosaèdrica d'uns 60 nm de diàmetre. Els papil·lomavirus es repliquen exclusivament als teixits superficials, la pell i les mucoses, ja que exploten el cycle vital de l'epiteli estratificat i la seva diferenciació per reproduir-se. Els papil·lomavirus infecten moltes espècies diferents a les quals estan molt adaptats. A més de l'adaptació d'espècie, molts tipus estan adaptats a superfícies corporals particulars; per exemple, els virus del papil·loma humà (VPH) tipus 1 i 2 tenen tendència a infectar respectivament les plantes dels peus o les mans, on causen berrugues. En els humans, s'han identificat més de 120 tipus de VPH que es diferencien per la proteïna L1 de la càpsida i que estan àmpliament difosos en totes les poblacions humanes. Uns 40 tipus de VPH poden infectar les superfícies mucoses.<sup>1-3</sup>

Els VPH es transmeten per contacte directe de persona a persona; en el cas dels tipus que afecten la superfície anogenital (zones com la pell del penis, la vulva o l'anus i els revestiments de la vagina, el coll uterí o el recte), les relacions sexuals són el principal mecanisme de transmissió.

Els VPH poden produir berrugues cutànies, berrugues genitals, alguns tipus de càncer, entre els quals destaca el càncer de cervix, i malalties menys freqüents però que poden ser greus, com la papil·lomatosi laríngia (respiratòria recurrent). No to

tes les infeccions produeixen malaltia; la majoria de vegades la infecció no produeix cap símptoma i desapareix espontàniament, les persones infectades no en són conscients, encara que poden transmetre el virus mentre la infecció està activa.

La infecció pels tipus de VPH de transmissió sexual és molt freqüent i qualsevol persona que hagi tingut contacte sexual pot haver-se infectat. Possiblement és la infecció de transmissió sexual (ITS) més comuna entre les persones joves sexualment actives. Als EUA es calcula que almenys el 80% de les dones l'haurà contret quan arribi als 50 anys d'edat.<sup>4-9</sup>

La infecció pel VPH és una causa necessària, però no suficient, per al desenvolupament del càncer de cèrvix. En la darrera dècada s'ha demostrat que el VPH és l'agent etiològic d'aquest càncer, però també d'una part important (60-80%) d'altres càncers del tracte genital de dones i homes (vulva, vagina, anus i penis). Els mateixos tipus de VPH estan relacionats amb un percentatge menor (10-20%) dels càncers de la cavitat oral i l'orofaringe.

Alguns dels VPH que es transmeten sexualment es poden considerar d'alt risc ja que són potencialment oncògens; de tota manera, aquest potencial no és igual per a tots els VPH d'alt risc. Uns determinats tipus –poc més d'una dotzena– són els responsables de la majoria dels càncers de cèrvix. Més del 50% dels casos es poden atribuir al VPH 16; el segueix el VPH 18, amb un 16% de casos, aproximadament. Aquests dos tipus junts superen el 70%, i juntament amb alguns més –que inclouen els tipus 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59 i 56– se'ls atribueix més del 90% dels càncers de cèrvix, arreu del món. Això és així en general, encara que hi ha algunes variacions geogràfiques que no haurien de confondre a l'hora d'interpretar l'epidemiologia d'aquesta patologia.<sup>10-12</sup>

A banda dels VPH d'alt risc, n'hi ha uns altres, que també es transmeten per contacte sexual, que no produeixen patologia neoplàstica; aquests són els classificats com de baix risc. Per exemple, els VPH 6 i 11 són responsables de més del 90% dels condilomes acuminats o berrugues genitals. Poden aparèixer a la vulva, la vagina, l'anus o al voltant d'aquestes zones, al coll uterí, al penis, a l'escrot, a l'engonal o a les cuixes. Les berrugues poden aparèixer setmanes o mesos després del contacte sexual amb una persona infectada o pot ser que no hi apareguin.<sup>13</sup>

Com s'ha comentat abans, la majoria de les infeccions es resolen de manera espontània. Aproximadament en el 70% de les dones amb infeccions pel VPH, la prova de l'ADN del VPH resulta negativa al cap d'un any. Aquest percentatge augmenta fins al 91% al cap de dos anys. La durada mitjana de les infeccions noves és d'uns vuit mesos. Les infeccions pel VPH 16 tendeixen a persistir més temps que les infeccions per altres tipus de VPH, però la majoria són indetectables al cap de dos anys. Probablement, el desenvolupament gradual d'una resposta immunitària eficaç és el mecanisme més probable per a l'eliminació de l'ADN del VPH. De tota manera,

també és possible que el virus romangui en un estat latent indetectable i es reactivi molts anys després. Això pot explicar per què el VPH es pot detectar novament en dones més grans que han mantingut una relació de monogàmia mútua perllongada. Moltes dones amb infeccions transitòries pel VPH poden desenvolupar cèl·lules escatoses atípiques de significat indeterminat (ASCUS, en la sigla anglesa) o lesions intraepiteliales escatoses de baix grau (LGSIL). Aquestes són anormalitats citològiques lleus que representen l'efecte citopàtic causat per una infecció pel VPH i poden presentar una regressió espontània. Únicament al voltant d'un 10% de les dones infectades pel VPH tindran infeccions persistents pel VPH. Les dones amb una infecció persistent pel VPH d'alt risc tenen més probabilitats de presentar lesions precursoras de càncer de cèrvix d'alt grau (HGSIL) i càncer. En les dones que poden contraure una infecció persistent pel VPH d'alt risc no estan ben definides les probabilitats de patir displàsia moderada o avançada o lesions de neoplàsia intraepitelial cervical de grau II o III (NIC II-III). No obstant això, el risc és més gran que el de les dones les infeccions de les quals desapareixen espontàniament. Actualment, hi ha dades escasses sobre la història natural de la infecció pel VPH en els homes.

A nivell mundial, el càncer de cèrvix és el segon tumor maligne en les dones tant pel que fa a la freqüència com a la mortalitat. És, doncs, la patologia de més magnitud causada pel VPH i el motiu que va impulsar el desenvolupament de vacunes. Hi ha variacions geogràfiques importants en la incidència, que depenen de múltiples factors, però n'hi ha dos que expliquen gran part de les diferències observades: d'una banda, els comportaments sexuals que condicionen la difusió dels virus, i de l'altra, l'accés a la prevenció secundària, que pot evitar el desenvolupament de la majoria dels casos si s'efectua correctament. Per aquests motius el càncer de cèrvix és molt més freqüent en els països en vies de desenvolupament –on només una minoria privilegiada té accés als cribratges– que en els països del nostre entorn, especialment si hi ha programes poblacionals amb finançament públic.

## Vacunes disponibles

La infecció pels VPH dels tipus 6, 11, 16 i 18 es pot prevenir amb vacunes. Els tipus 16 i 18 produeixen conjuntament més del 70% dels càncers de cèrvix i els tipus 6 i 11 són els causants d'aproximadament el 90% dels condilomes acuminats. Les vacunes contra el VPH són inactivades i estan constituïdes per partícules no infeccioses similars a virus (VLP, en la sigla anglesa) produïdes mitjançant l'autoassemblatge de les proteïnes L1 de la càpsida dels diferents tipus de virus del papil·loma humà, i obtingudes per tècniques de recombinació genètica. Actualment hi ha dues vacunes profilàctiques, totes dues comercialitzades al nostre país:

Gardasil®, vacuna tetravalent que inclou VLP dels tipus 6 (20 µg), 11 (40 µg), 16 (40 µg) i 18 (20 µg) expressades en cèl·lules de llevat *Saccharomyces ce*

*revisiae* CANADE 3C-5 (soca 1895). Fa servir com a adjuvant hidroxifosfat sulfat d'alumini amorf.

Cervarix®, vacuna bivalent que inclou VLP dels tipus 16 (20 µg) i 18 (20 µg) expressades en baculovirus, que utilitza cèl·lules Hi-5 Rix4446 derivades de *Trichoplusia ni*. Fa servir com a adjuvant l'AS04, una formulació composta per un lipopolisacàrid destoxicat de *Salmonella minnesota* i hidròxid d'alumini.

L'objectiu de la vacunació és la prevenció primària de la infecció pel virus del papil·loma humà dels tipus continguts a les vacunes. Les indicacions terapèutiques de la vacuna bivalent són la prevenció de les lesions cervicals premalignes (NIC II-III) i el càncer de cèrvix, relacionats causalment amb els VPH tipus 16 i 18. La vacuna tetravalent comparteix les indicacions terapèutiques de l'altra vacuna i també està indicada per a la prevenció de les lesions displàstiques escatoses vulvars i vaginals d'alt grau (VIN II-III i VAIN II-III), relacionades causalment amb els VPH tipus 16 i 18, i els condilomes acuminats, relacionats causalment amb els VPH tipus 6 i 11.

Les indicacions es basen en la demostració de l'eficàcia en dones (entre 15 i 25 anys per a la vacuna bivalent i 15 i 26 anys per a la tetravalent) i la immunogenicitat en noies i dones (entre 10 i 25 anys per a la vacuna bivalent i 9 i 26 anys per a la tetravalent).<sup>14-20</sup>

## Posologia i forma d'administració

La vacunació ha de fer-se per via intramuscular, preferentment en la zona deltoïdal o bé en la cara anterolateral de la cuixa.

L'esquema de vacunació recomanat consisteix en

tres dosis en els mesos 0, 1 i 6, per a la vacuna bivalent, i en els mesos 0, 2 i 6, per a la vacuna tetravalent. Per motius de planificació, les dues vacunes es poden administrar amb esquemes de 0, 1-2 i 6 mesos. No s'ha establert la necessitat de dosis de record.<sup>21</sup>

Tampoc no s'ha demostrat que les dues vacunes siguin intercanviables. Tota la pauta vacunal s'ha de realitzar amb el mateix preparat.

En cas d'incompliment o interrupció, no cal tornar a iniciar la pauta de vacunació; les dosis endarrerides s'hauran d'administrar al més aviat possible, preferiblement dins el termini d'un any. Per a la vacuna tetravalent l'interval mínim entre la primera dosi i la segona és d'un mes, i entre la segona i la tercera, de tres mesos (i de sis mesos entre la primera i la tercera). L'interval entre la primera i la segona dosi de la vacuna bivalent ha de ser d'un mes a dos mesos i mig, i entre la segona i la tercera, de tres mesos. No s'han de comptabilitzar les dosis de vacunes que no respectin els intervals mínims ni les que hagin estat administrades abans de l'edat mínima recomanada.<sup>22</sup>

Com que són vacunes inactivades, és presumible que no hi hagi incompatibilitat si s'administren simultàniament amb altres vacunes, encara que només està demostrada la manca d'interferència entre la vacuna tetravalent i l'antihepatitis B recombinant.

## Immunogenicitat i eficàcia clínica de les vacunes

Les vacunes actuals són profilàctiques: el seu mecanisme d'acció es basa en la inducció de la producció d'anticossos neutralitzants específics que impedeixen la infecció pels VPH dels tipus presents a

**Taula 1. Eficàcia preventiva de les vacunes del VPH contra la infecció persistent i les lesions relacionades amb els tipus de VPH vacunals.** (Modificat de J.T. Schiller et al. / Vaccine 26S (2008) K53-K61)

Vacuna	Estudi	Nombre de participants	Parametres de protecció	Eficàcia vacunal (IC 95%) AAP	IDTM
Gardasil	Merck 007	468	Persistència de VPH (4 mesos)	96 (83-100)	94 (83-98)
Gardasil	Merck 007	468	Lesions genitals externes	100 (<0-100)	100 (<0-100)
Gardasil	Merck 007	468	CIN1+, AIS	100 (<0-100)	100 (31-100)
Gardasil	FUTURE I	4499	CIN1+, AIS	100 (94-100)	98 (92-100)
Gardasil	FUTURE I	4499	Lesions genitals externes	100 (94-100)	95 (87-99)
Gardasil	FUTURE II	12167	CIN2+, AIS	98 (86-100)	95 (85-99)
Cervarix	GSK 001/007	799	Persistència de VPH (6 mesos)	96 (75-100)	94 (78-99)
Cervarix	GSK 001/007	799	Persistència de VPH (12 mesos)	100 (52-100)	94 (61-100)
Cervarix	GSK 001/007	866	CIN1+	NC	100 (42-100)
Cervarix	GSK 001/007	866	CIN2+	NC	100 (-8-100)
Cervarix	PATRICIA	12746	Persistència de VPH (6 mesos)	NC	80 (70-87)
Cervarix	PATRICIA	6823	Persistència de VPH (12 mesos)	NC	76 (48-90)
Cervarix	PATRICIA	15626	CIN1+	NC	89 (59-99)
Cervarix	PATRICIA	15626	CIN2+	NC	90 (53-99)

AAP: Acord amb protocol; AIS: adenocarcinoma in situ; CIN: Neoplasia cervical intraepitelial (cervical intraepithelial neoplasia); CIN1+: CIN grau 1 o pitjor; CIN2+: CIN grau 2 o pitjor; IDTM: Intenció de tractar modificat; IC 95%: interval de confiança, del 95%, excepte interval de confiança de 97.9% en l'estudi PATRICIA

les vacunes; no són terapèutiques i no influeixen sobre el curs de la infecció si aquesta ja s'ha produït abans de la vacunació.

Les dues vacunes són molt immunògenes i la concentració d'anticossos que s'assoleix després de la vacunació és molt superior a la que es produeix amb la infecció natural, la qual cosa és normal ja que, en la infecció, l'expressió de les proteïnes L1 es produeix a un nivell molt extern, mentre que la vacunació es fa per via parenteral.

Per raons metodològiques i ètiques l'Organització Mundial de la Salut va establir la infecció persistent i el NIC II-III histològicament documentat com a variables subrogades d'eficàcia, ja que les dones en què es detecten aquestes anomalies han de ser tractades i no poden continuar els assaigs.<sup>23</sup>

En els assaigs clínics, les variables específiques de les poblacions estudiades i els criteris de selecció, mes o menys restrictius, influiran en els resultats de l'eficàcia de les vacunes. La comprensió dels resultats dels assaigs clínics publicats pot ser difícil per a les persones no especialitzades, ja que inclouen diferents tipus d'anàlisis ("per protocol", "per intenció de tractar" i "per intenció de tractar modificat"); les característiques dels participants seleccionats varien entre els estudis, de manera que els escenaris poden ser millors o pitjors per a l'efectivitat de la intervenció.

Quan es valoren els resultats en les persones vacunades que no estaven infectades pel VPH dels tipus vacunals i que van complir els protocols, l'eficàcia de les dues vacunes és extraordinàriament elevada. Totes dues vacunes han mostrat una eficàcia superior al 99% per prevenir les lesions precanceroses associades als VPH 16 i 18 en dones joves.<sup>21</sup>

En una revisió d'actualització dels resultats de cinc assaigs clínics, en l'anàlisi per protocol, es destaca que l'eficàcia profilàctica, pel que fa als diversos objectius estudiats (des de la infecció persistent fins als diferents graus de la malaltia genital associada amb els VPH dels tipus vacunals), va ser superior al 95% en tots els resultats comunicats.<sup>24</sup>

Els estudis fets fins ara indiquen que la protecció es manté com a mínim sis anys. Basant-se en la resposta immunitària induïda, es pensa que la protecció es mantindrà en el futur. De tota manera, encara no es coneix la concentració d'anticossos mínima associada amb la protecció i tampoc no se sap si seran necessàries dosis de reforç per mantenir un títol protector a llarg termini. El que s'ha demostrat és l'efecte de reforç (increment molt important del títol d'anticossos) d'una dosi administrada anys després de la primovacunació.

És probable que l'efectivitat de la vacunació s'incrementi a causa de la protecció que poden proporcionar les vacunes contra altres tipus de

VPH filogenèticament propers als tipus vacunals. S'ha comunicat un cert grau de protecció de les dues vacunes contra diversos tipus de VPH.

## Seguretat de les vacunes

Les vacunes, tal com s'ha comentat en l'apartat "vacunes disponibles", estan constituïdes per partícules no infeccioses similars als virus (VLP), no contenen material genètic i no poden produir infecció. Les dues vacunes tenen un bon perfil de seguretat i generalment són ben tolerades. Les reaccions observades amb més freqüència són reaccions locals lleus en el lloc d'inoculació (dolor, envermelliment i inflamació), cefalea i, amb menys freqüència, febre moderada. En general, són de gravetat moderada o lleu i no tenen una durada perllongada. En els assaigs clínics, els efectes adversos posteriors a les vacunes són significativament superiors als placebos que contenen compostos d'alumini.

La freqüència dels efectes adversos de la vacuna bivalent respecte del control és: dolor en el lloc d'inoculació (78% / 53%), eritema (30% / 11%) i edema (26% / 8%).

La freqüència dels efectes adversos de la vacuna tetravalent respecte del control és: dolor en el lloc d'inoculació (81% / 75%), eritema (24% / 18%) i edema (24% / 16%).

Les úniques contraindicacions absolutes de les vacunes contra el VPH són una reacció anafilàctica després d'una dosi prèvia de vacuna o antecedents d'anafilaxi provocada per algun component vacunal (la vacuna tetravalent pot contenir traces de proteïnes de llevat).

Les vacunes s'han de fer servir amb precaució en persones amb alteracions del sistema immunitari. Les dades disponibles són limitades però, com que no són vacunes vives, la preocupació que generen se centra en una possible disminució de l'eficàcia.

Les embarassades no s'han de vacunar. De tota manera, les dones que van participar en els assaigs clínics sense saber que estaven embarassades van seguir la pauta normal. La vacunació no es considera una indicació per interrompre l'embaràs però, si no s'ha completat la pauta, les dosis pendents es posposaran fins després del part. La vacuna pot administrar-se durant la lactància.<sup>25</sup>

## Recomanacions per a la vacunació

Cal tenir en compte múltiples factors i les interaccions de les vacunes, que condicionen les recomanacions per a la vacunació.

En primer lloc, l'objectiu principal de la vacunació, el càncer de cèrvix, té una història natural amb

unes característiques que han possibilitat, en els països del nostre entorn socioeconòmic, la implementació d'estratègies de prevenció secundària que no poden ser reemplaçades per la vacunació, ja que les vacunes actuals no cobreixen tots els tipus de VPH oncògens i, per tant, aproximadament un 30% dels càncers de cèrvix no es poden prevenir. La vacunació no pot substituir la prevenció secundària que caldrà fer també en les dones vacunades.

D'altra banda, l'epidemiologia de la infecció pel VPH fa que, a partir de l'inici de les relacions sexuals, l'efectivitat de la vacunació en la població disminueixi de manera paral·lela a l'edat d'administració.

També s'han de considerar les potencialitats de cobertura, accessibilitat i equitat de les diferents estratègies de vacunació (vacunació sistemàtica o a demanda).

D'altra banda, no es pot passar per alt el preu elevat que tenen actualment les vacunes, la qual cosa, sens dubte, en condiona la utilització en un marc d'actuació amb recursos limitats. El cost de la vacunació pot influir en la decisió individual de vacunar-se, que s'ha de prendre consensuadament entre la pacient i el seu metge, però sobretot determina les recomanacions adreçades a la població general amb finançament de la sanitat pública, que han de ser establertes amb criteris d'eficiència i efectivitat. Per això, la vacunació sistemàtica està indicada principalment en les noies abans de l'inici de l'activitat sexual, ja que la vacuna no té efecte terapèutic i no modifica la història natural de la infecció per un tipus de VPH dels inclosos a les vacunes si aquesta ja s'ha produït.

Una qüestió que ha provocat un ampli debat és si s'ha de donar prioritat a la vacunació o al cribratge. La resposta és que les dues eines són necessàries i complementàries. Afortunadament, la prevenció primària, mitjançant vacunes, i la secundària, mitjançant cribratges, no són incompatibles, i la incorporació de la primera, amb modificacions adequades de la segona, serà amb tota probabilitat l'estratègia d'elecció en les properes dècades.<sup>26</sup>

L'acord al qual es va arribar per unanimitat el 10 d'octubre de 2007, al Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut (SNS), segueix aquesta línia i estableix el marc de referència per a la inclusió de la vacuna contra el virus del papil·loma humà dintre del calendari de vacunacions de l'SNS. L'acord especifica que la vacuna s'ha d'administrar a les noies d'entre 11 i 14 anys d'edat en una única cohort i que la vacunació s'implantarà abans de 2010, segons les necessitats, les prioritats i la logística de cada comunitat autònoma. L'acord també ressalta que aquesta mesura forma part de les estratègies de prevenció del càncer de cèrvix, les quals inclouen esfo-

ços de detecció precoç mitjançant el cribratge sistemàtic i les polítiques d'educació sanitària i sexual, amb especial incidència en la utilització de mesures profilàctiques per evitar el contagi d'infeccions de transmissió sexual.

A Catalunya, la vacunació contra el VPH es va incorporar al calendari de vacunacions sistemàtiques a l'octubre de 2008. La vacunació es du a terme en l'àmbit escolar, a 6è curs d'educació primària, al qual assisteixen habitualment les noies que compleixen 11 anys d'edat l'any d'inici del curs. La vacuna és finançada públicament només per a la població objecte i en l'àmbit escollit.

A nivell internacional, la vacuna s'ha incorporat amb estratègies similars en una gran part dels països desenvolupats i s'està avançant força per incorporar-la en els països de les regions d'Amèrica del Sud i el Carib i d'Àsia-Pacífic. Les diferències principals de l'aplicació de la vacuna entre els països es poden classificar en quatre apartats: l'edat recomanada per a la vacunació sistemàtica; l'aplicació mitjançant intervencions en l'àmbit escolar o el sanitari; la possible ampliació de la vacunació a les cohorts de dones més joves mitjançant programes de captació (*catch up*), i el tipus de finançament. Com és lògic, cada país ha de planificar-ne l'estratègia segons les seves característiques i possibilitats. En línies generals, la vacunació sistemàtica de les preadolescents mitjançant intervencions escolars es considera la millor estratègia i la menys costosa.<sup>27-28</sup>

## Bibliografia

1. CDC. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007;56(No.RR2):1-24. Disponible a: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5602.pdf>
2. Baseman JG, Koutsky LA. The Epidemiology of Human Papillomavirus Infections. J Clin Virol 2005;32 supl 1:S16-24.
3. Vacunas profilácticas frente al VPH. Documento de Consenso 2008 de las Sociedades Científicas Españolas. Disponible a: [http://www.vacunasaeop.org/pdf/2008/vph\\_consenso\\_2008\\_sociedades.pdf](http://www.vacunasaeop.org/pdf/2008/vph_consenso_2008_sociedades.pdf)
4. Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006;24 supl 3:S3/52-61.
5. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007;297(8):813-9.
6. Revzina NV, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. Int J STD AIDS 2005;16:528-37.
7. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: implications for developing a vaccination strategy. Sex Transm Dis 2006;33:502-8.
8. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, Woodman CB. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. Bjog 2002;109(1):96-8.
9. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. J Infect Dis 1999;180:1415-23.
10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189(1):12-9.
11. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55(4):244-65.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348(6):518-27.
13. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine 2006;24 supl 1:S1-15.
14. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. J Clin Invest 2006;116(5):1167-73.
15. Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. Rev Med Virol 2006;16(3):139-49.

16. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24 supl 1:S16-22.

17. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1757-65.

18. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-8.

19. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):18-27.

20. 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.

21. Department of Health (2006). Immunisation against infectious disease: the Green Book. Department of Health, London. Disponible a: <http://www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/HealthProtection/Immunisation/Greenbook/>

22. Recommended Immunization Schedules for persons aged 0-18 years. United States, 2007. CDC. *MMWR* 2007;55(51):Q1-4. Disponible a: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm551a7.htm>

23. Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23:569-78.

24. Schiller JT, Castellsagué X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 2008;26 supl 10:K53-61.

25. Human Papillomavirus a: The Australian Immunisation Handbook 9th Edition. Australian Government. Department of Health and Ageing. 2008:164-74. Disponible a: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-home>

26. Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008;98(1):15-21.

27. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for the introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union countries. 2008. Disponible a: [http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/0801\\_HPV\\_guidance.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/0801_HPV_guidance.pdf)

28. Organización Mundial de la Salud. Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano. Orientaciones normativas y programáticas para los países. 2006. Disponible a: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/hpvvaccines/text.pdf>

FITXA TÈCNICA DE GARDASIL®  
Disponible a: [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf)

FITXA TÈCNICA DE CERVARIX®  
Disponible a: [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-es.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-es.pdf)

Visiteu el web:

[www.cedimcat.info](http://www.cedimcat.info)



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

**CedimCat** ■  
Centre d'informació de  
medicaments de Catalunya

Data de redacció: **Març 2009**

En el proper número: **Ús de plantes medicinals en el perioperatori**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director:** David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrdejos, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>