



VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Luis Urbiztondo

Sección de Prevención de Enfermedades Infecciosas
Dirección General de Salud Pública. Generalitat de Catalunya

Resumen

El cáncer de cérvix es una causa importante de morbilidad y mortalidad en cualquier parte del mundo. La prevención secundaria, mediante las citologías programadas permite el diagnóstico precoz de lesiones precursoras y se ha mostrado eficaz por disminuir la incidencia de cáncer invasivo, especialmente cuando se aplica con intervenciones comunitarias y amplía cobertura de la población objeto.

El descubrimiento que los virus del papiloma eran los agentes etiológicos impulsó el desarrollo de vacunas que pudieran ser útiles en la prevención o el tratamiento. El año 2006 se autorizó la primera vacuna preventiva en los EEUU y desde el 2007 hay dos vacunas comercializadas en la Unión Europea. Este año, en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se llegó a un acuerdo sobre la incorporación de la vacunación en el calendario. En el marco de este acuerdo, en Catalunya, a finales del 2008 se inició la vacunación sistemática con una estrategia escolar, vacunando a las chicas en sexto curso de educación primaria, con el objetivo de conseguir una amplia cobertura, que favorece la equidad, y hacerlo antes del inicio de la actividad sexual, puesto que relacionada con ésta se puede producir la infección por los tipos de VPH contra los que está dirigida la vacuna que no es eficaz si la infección ya se ha producido.

La vacunación se debe contemplar dentro de una estrategia global de la prevención del cáncer cervical integrando la prevención primaria y la secundaria con la finalidad de conseguir la máxima efectividad. La vacunación también es una buena ocasión por potenciar las actividades relacionadas con la educación afectiva y sexual, con especial incidencia en la utilización de medidas profilácticas para evitar el contagio de infecciones de transmisión sexual.

Palabras clave: Vacunas, cáncer de cervix, virus del papiloma humano (VPH), calendario de vacunaciones.

Introducción

Infecciones por el virus del papiloma humano: cáncer de cervix y otras enfermedades

La familia *Papillomaviridae* está formada por un grupo numeroso de virus sin envoltorio, que poseen DNA de doble cadena y una nucleocápside proteica de simetría icosaédrica de unos 60 nm de diámetro. Los papilomavirus se replican exclusivamente en los tejidos superficiales, la piel y las mucosas, puesto que explotan el ciclo vital del epitelio estratificado y su diferenciación para reproducirse. Los papilomavirus infectan muchas especies diferentes a las cuales están muy adaptados. Además de la adaptación de especie, muchos tipos están adaptados a superficies corporales particulares; por ejemplo, los virus del papiloma humano (VPH) tipo 1 y 2 tienen tendencia a infectar respectivamente las plantas de los pies o las manos, dónde causan verrugas. En los humanos, se han identificado más de 120 tipos de VPH que se diferencian por la proteína L1 de la cápside y que están ampliamente difundidos en todas las poblaciones humanas. Unos 40 tipos de VPH pueden infectar las superficies mucosas.¹⁻³

Los VPH se transmiten por contacto directo de persona a persona; en el caso de los tipos que afectan la superficie anogenital (zonas como la piel del pene, la vulva o el ano y los revestimientos de la vagina, el cuello uterino o el recto), las relaciones sexuales son el principal mecanismo de transmisión.

Los VPH pueden producir verrugas cutáneas, verrugas genitales, algunos tipos de cáncer, entre los cuales destaca el cáncer de cervix, y enfermedades menos frecuentes pero que pueden ser graves, como la papilomatosis laríngea (respiratoria recurrente). No todas las infecciones producen enfermedad; la mayoría a veces la infección no produce ningún síntoma

y desaparece espontáneamente, las personas infectadas no son conscientes, aunque pueden transmitir el virus mientras la infección está activa.

La infección por los tipos de VPH de transmisión sexual es muy frecuente y cualquier persona que haya tenido contacto sexual puede haberse infectado. Posiblemente es la infección de transmisión sexual (ITS) más común entre las personas jóvenes sexualmente activas. En los EE.UU. se calcula que al menos el 80% de las mujeres la habrá contraído cuando llegue a los 50 años de edad.⁴⁻⁹

La infección por el VPH es una causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo del cáncer de cérvix. En la última década se ha demostrado que el VPH es el agente etiológico de este cáncer, pero también de una parte importante (60-80%) de otros cánceres del tracto genital de mujeres y hombres (vulva, vagina, ano y pene). Los mismos tipos de VPH están relacionados con un porcentaje menor (10-20%) de los cánceres de la cavidad oral y la orofaringe.

Algunos de los VPH que se transmiten sexualmente se pueden considerar de alto riesgo puesto que son potencialmente oncogénicos; de todas maneras, este potencial no es igual para todos los VPH de alto riesgo. Unos determinados tipos -no más de una docena- son los responsables de la mayoría de los cánceres de cérvix. Más del 50% de los casos se pueden atribuir al VPH 16; lo sigue el VPH 18, con un 16% de casos, aproximadamente. Estos dos tipos juntos superan el 70%, y junto con algunos más -que incluyen los tipos 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59 y 56- se les atribuye más del 90% de los cánceres de cérvix, en cualquier parte del mundo. Esto es así en general, aunque hay algunas variaciones geográficas que no deberían confundir a la hora de interpretar la epidemiología de esta patología.¹⁰⁻¹²

Además de los VPH de alto riesgo, hay otros, que también se transmiten por contacto sexual, que no producen patología neoplásica; estos son los clasificados como de bajo riesgo. Por ejemplo, los VPH 6 y 11 son responsables de más del 90% de los condilomas acuminados o verrugas genitales. Pueden aparecer en la vulva, la vagina, el ano o alrededor de estas zonas, en el cuello uterino, pene, escroto, ingle o en los muslos. Las verrugas pueden aparecer semanas o meses tras el contacto sexual con una persona infectada o puede que no aparezcan.¹³

Como se ha comentado antes, la mayoría de las infecciones se resuelven de manera espontánea. Aproximadamente en el 70% de las mujeres con infecciones por el VPH, la prueba del ADN del VPH resulta negativa en un año. Este porcentaje aumenta hasta el 91% en dos años. La duración mediana de las infecciones nuevas es de unos ocho meses. Las infecciones por el VPH 16 tienden a persistir más tiempo que las infecciones por otros tipos de VPH, pero la mayoría son indetectables después de dos años. Probablemente, el desarrollo gradual de una respuesta inmunitaria eficaz es el mecanismo más probable para la eliminación del ADN del VPH. De todas maneras, también es posible que el virus permanezca en un estado latente indetectable

y se reactive muchos años después. Esto puede explicar por qué el VPH se puede detectar nuevamente en mujeres mayores que han mantenido una relación de monogamia mutua prolongada. Muchas mujeres con infecciones transitorias por el VPH pueden desarrollar células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS, en la sigla inglesa) o lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LGSIL). Estas son anomalías citológicas leves que representan el efecto citopático causado por una infección por el VPH y pueden presentar una regresión espontánea. Únicamente alrededor de un 10% de las mujeres infectadas por el VPH tendrán infecciones persistentes por el VPH. Las mujeres con una infección persistente por el VPH de alto riesgo tienen más probabilidades de presentar lesiones precursoras de cáncer de cérvix de alto grado (HGSIL) y cáncer. En las mujeres que pueden contraer una infección persistente por el VPH de alto riesgo no están bien definidas las probabilidades de sufrir displasia moderada o adelantada o lesiones de neoplasia intraepitelial cervical de grado II o III (NIC II-III). Sin embargo, el riesgo es más grande que el de las mujeres de las que desaparecen espontáneamente las infecciones. Actualmente, hay datos escasos sobre la historia natural de la infección por el VPH en los hombres.

A nivel mundial, el cáncer de cérvix es el segundo tumor maligno en las mujeres tanto con respecto a la frecuencia como la mortalidad. Es, pues, la patología de mayor magnitud causada por el VPH y el motivo que impulsó el desarrollo de vacunas. Hay variaciones geográficas importantes en la incidencia, que dependen de múltiples factores, pero hay dos que explican gran parte de las diferencias observadas: por un lado, los comportamientos sexuales que condicionan la difusión de los virus, y por otro, el acceso a la prevención secundaria, que puede evitar el desarrollo de la mayoría de los casos si se efectúa correctamente. Por estos motivos el cáncer de cérvix es mucho más frecuente en los países en vías de desarrollo -donde sólo una minoría privilegiada tiene acceso a los cribados- que en los países de nuestro entorno, especialmente si hay programas poblacionales con financiación pública.

Vacunas disponibles

La infección por los VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 se puede prevenir con vacunas. Los tipos 16 y 18 producen conjuntamente más del 70% de los cánceres de cérvix y los tipos 6 y 11 son los causantes de aproximadamente el 90% de los condilomas acuminados. Las vacunas contra el VPH son inactivadas y están constituidas por partículas no infecciosas similares a virus (VLP, en la sigla inglesa) producidas mediante el autoensamblaje de las proteínas L1 de la cápside de los diferentes tipos de virus del papiloma humano, y obtenidas por técnicas de recombinación genética. Actualmente hay dos vacunas profilácticas, las dos comercializadas en nuestro país:

Gardasil®, vacuna tetravalente que incluye VLP de los tipos 6 (20 mcg), 11 (40 mcg), 16 (40 mcg) y 18 (20 mcg) expresadas en células de levadura *Saccharomy-*

ces *cerevisiae* CANADE 3C-5 (cepa 1895). Usa como adjuvante hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo.

Cervarix®, vacuna bivalente que incluye VLP de los tipos 16 (20 mcg) y 18 (20 mcg) expresadas en baculovirus, que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*. Usa como adjuvante el AS04, una formulación compuesta por un lipopolisacárido des-toxicado de *Salmonella minnesota* y hidróxido de aluminio.

El objetivo de la vacunación es la prevención primaria de la infección por el virus del papiloma humano de los tipos contenidos en las vacunas. Las indicaciones terapéuticas de la vacuna bivalente son la prevención de las lesiones cervicales pre-malignas (NIC II-III) y el cáncer de cérvix, relacionados causalmente con los VPH tipos 16 y 18. La vacuna tetravalente comparte las indicaciones terapéuticas de la otra vacuna y también está indicada para la prevención de las lesiones displásicas escamosas vulvares y vaginales de alto grado (VIN II-III y VAIN II-III), relacionadas causalmente con los VPH tipos 16 y 18, y los condilomas acuminados, relacionados causalmente con los VPH tipos 6 y 11.

Las indicaciones se basan en la demostración de la eficacia en mujeres (entre 15 y 25 años para la vacuna bivalente y 15 y 26 años para la tetravalente) y la inmunogenicidad en chicas y mujeres (entre 10 y 25 años para la vacuna bivalente y 9 y 26 años para la tetravalente).¹⁴⁻²⁰

Posología y forma de administración

La vacunación tiene que hacerse por vía intramuscular, preferentemente en la zona deltoidal o en la cara anterolateral del muslo. El esquema de vacunación recomendado consiste en tres dosis en los meses 0, 1 y 6, para la vacuna bivalente, y en los meses 0, 2 y

6, para la vacuna tetravalente. Por motivos de planificación, las dos vacunas se pueden administrar con esquemas de 0, 1-2 y 6 meses. No se ha establecido la necesidad de dosis de recuerdo.²¹

Tampoco se ha demostrado que las dos vacunas sean intercambiables. Toda la pauta vacunal se debe realizar con el mismo preparado.

En caso de incumplimiento o interrupción, no hace falta volver a iniciar la pauta de vacunación; las dosis atrasadas se tendrán que administrar con la mayor brevedad posible, preferiblemente dentro del plazo de un año. Para la vacuna tetravalente el intervalo mínimo entre la primera dosis y la segunda es de un mes, y entre la segunda y la tercera, de tres meses (y de seis meses entre la primera y la tercera). El intervalo entre la primera y la segunda dosis de la vacuna bivalente ha de ser de un mes a dos meses y medio y entre la segunda y la tercera, de tres meses. No se deben contabilizar las dosis de vacunas que no respeten los intervalos mínimos ni las que hayan sido administradas antes de la edad mínima recomendada.²²

Como que son vacunas inactivadas, es presumible que no haya incompatibilidad si se administran simultáneamente con otras vacunas, aunque sólo está demostrada la carencia de interferencia entre la vacuna tetravalente y la antihepatitis B recombinante.

Immunogenicitat y eficacia clínica de las vacunas

Las vacunas actuales son profilácticas: su mecanismo de acción se basa en la inducción de la producción de anticuerpos neutralizantes específicos que impiden la infección por los VPH de los tipos presentes a las vacunas; no son terapéuticas y no influyen sobre el curso de la infección si esta ya se ha producido antes de la vacunación.

Tabla 1. Eficacia preventiva de las vacunas del VPH contra la infección persistente y las lesiones relacionadas con los tipos de VPH vacunales. (Modificado de J.T. Schiller et. al. / Vaccine 26S (2008) K53-K61)

Vacuna	Estudio	Número de participantes	Parametros de protección	Eficacia 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: Acuerdo con protocolo; AIS: adenocarcinoma in situ; CIN: Neoplasia cervical intraepitelial (cervical intraepithelial neoplasia); CIN1+: CIN grado 1 o peor; CIN2+: CIN grado 2 o peor; IDTM: Intención de tratar modificado; IC 95%: intervalo de confianza, del 95%, excepto intervalo de confianza de 97.9% en el estudio PATRICIA

Las dos vacunas son muy inmunógenas y la concentración de anticuerpos que se logra tras la vacunación es muy superior a la que se produce con la infección natural, lo cual es normal puesto que, en la infección, la expresión de las proteínas L1 se produce a un nivel muy externo, mientras que la vacunación se hace por vía parenteral.

Por razones metodológicas y éticas la Organización Mundial de la Salud estableció la infección persistente y NIC II-III histológicamente documentado como variables subrogadas de eficacia, puesto que las mujeres en que se detectan estas anomalías deben ser tratadas y no pueden continuar los ensayos.²³

En los ensayos clínicos, las variables específicas de las poblaciones estudiadas y los criterios de selección, más o menos restrictivos, influirán en los resultados de la eficacia de las vacunas. La comprensión de los resultados de los ensayos clínicos publicados puede ser difícil para las personas no especializadas, puesto que incluyen diferentes tipos de análisis (“por protocolo”, “por intención de tratar” y “por intención de tratar modificado”); las características de los participantes seleccionados varían entre los estudios, de forma que los escenarios pueden ser mejores o peores para la efectividad de la intervención.

Cuando se valoran los resultados en las personas vacunadas que no estaban infectadas por el VPH de los tipos vacunales y que cumplieron los protocolos, la eficacia de las dos vacunas es extraordinariamente elevada. Las dos vacunas han mostrado una eficacia superior al 99% por prevenir las lesiones precancerosas asociadas a los VPH 16 y 18 en mujeres jóvenes.²¹

En una revisión de actualización de los resultados de cinco ensayos clínicos, en el análisis por protocolo, se destaca que la eficacia profiláctica, con respecto a los diversos objetivos rebuscados (desde la infección persistente hasta los diferentes grados de la enfermedad genital asociada con los VPH de los tipos vacunales), fue superior al 95% en todos los resultados comunicados.²⁴

Los estudios hechos hasta ahora indican que la protección se mantiene como mínimo seis años. Basándose en la respuesta inmunitaria inducida, se piensa que la protección se mantendrá en el futuro. De todas maneras, todavía no se conoce la concentración de anticuerpos mínima asociada con la protección y tampoco se sabe si serán necesarias dosis de refuerzo por mantener un título protector a largo plazo. El que se ha demostrado es el efecto de refuerzo (incremento muy importante del título de anticuerpos) de una dosis administrada años tras la primovacuna.

Es probable que la efectividad de la vacunación se incremente debido a la protección que pueden proporcionar las vacunas contra otros tipos de VPH filogenéticamente próximos a los tipos vacunales. Se ha comunicado un cierto grado de

protección de las dos vacunas contra varios tipos de VPH.

Seguridad de las vacunas

Las vacunas, tal y como se ha comentado en el apartado “vacunas disponibles”, están constituidas por partículas no infecciosas similares a los virus (VLP), no contienen material genético y no pueden producir infección. Las dos vacunas tienen un buen perfil de seguridad y generalmente son bien toleradas. Las reacciones observadas con más frecuencia son reacciones locales leves en el lugar de inoculación (dolor, enrojecimiento e inflamación), cefalea y, con menos frecuencia, fiebre moderada. En general, son de gravedad moderada o leve y no tienen una duración prolongada. En los ensayos clínicos, los efectos adversos posteriores a las vacunas son significativamente superiores a los placebos que contenían compuestos de aluminio.

La frecuencia de los efectos adversos de la vacuna bivalente respecto del control es: dolor en el lugar de inoculación (78% / 53%), eritema (30% / 11%) y edema (26% / 8%).

La frecuencia de los efectos adversos de la vacuna tetravalente respecto del control es: dolor en el lugar de inoculación (81% / 75%), eritema (24% / 18%) y edema (24% / 16%).

Las únicas contraindicaciones absolutas de las vacunas contra el VPH son una reacción anafiláctica después de una dosis previa de vacuna o antecedentes de anafilaxia provocada por algún componente vacunal (la vacuna tetravalente puede contener trazas de proteínas de levadura).

Las vacunas se deben usar con precaución en personas con alteraciones del sistema inmunitario. Los datos disponibles son limitados pero, como que no son vacunas vivas, la preocupación que generan se centra en una posible disminución de la eficacia.

Las embarazadas no se deben vacunar. De todas maneras, las mujeres que participaron en los ensayos clínicos sin saber que estaban embarazadas siguieron la pauta normal. La vacunación no se considera una indicación para interrumpir el embarazo pero, si no se ha completado la pauta, las dosis pendientes se pospondrán hasta el parto. La vacuna puede administrarse durante la lactancia²⁵

Recomendaciones para la vacunación

Hace falta tener en cuenta múltiples factores y las interacciones de las vacunas, que condicionan las recomendaciones para la vacunación.

En primer lugar, el objetivo principal de la vacunación, el cáncer de cérvix, tiene una historia natural

con unas características que han posibilitado, en los países de nuestro entorno socioeconómico, la implementación de estrategias de prevención secundaria que no pueden ser reemplazadas por la vacunación, puesto que las vacunas actuales no cubren todos los tipos de VPH oncógenos y, por lo tanto, aproximadamente un 30% de los cánceres de cérvix no se pueden prevenir. La vacunación no puede sustituir la prevención secundaria que será necesario hacer también en las mujeres vacunadas.

Por otro lado, la epidemiología de la infección por el VPH hace que, a partir del inicio de las relaciones sexuales, la efectividad de la vacunación en la población disminuya de manera paralela a la edad de administración.

También se deben considerar las potencialidades de cobertura accesibilidad y equidad de las diferentes estrategias de vacunación (vacunación sistemática o a demanda).

Por otro lado, no se puede pasar por alto el precio elevado que tienen actualmente las vacunas, lo cual, sin duda, condiciona la utilización en un marco de actuación con recursos limitados. El coste de la vacunación puede influir en la decisión individual de vacunarse, que se debe tomar consensuadamente entre la paciente y su médico, pero sobre todo determina las recomendaciones dirigidas a la población general con financiación de la sanidad pública, que deben ser establecidas con criterios de eficiencia y efectividad. Por esto, la vacunación sistemática está indicada principalmente en las chicas antes del inicio de la actividad sexual, puesto que la vacuna no tiene efecto terapéutico y no modifica la historia natural de la infección por un tipo de VPH de los incluidos en las vacunas si esta ya se ha producido.

Una cuestión que ha provocado un amplio debate es si se debe dar prioridad a la vacunación o al cribado. La respuesta es que las dos herramientas son necesarias y complementarias. Afortunadamente, la prevención primaria, mediante vacunas, y la secundaria, mediante cribados, no son incompatibles, y la incorporación de la primera, con modificaciones adecuadas de la segunda, será con toda probabilidad la estrategia de elección en las próximas décadas.²⁶

El acuerdo al cual se llegó por unanimidad el 10 de octubre de 2007, al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), sigue esta línea y establece el marco de referencia para la inclusión de la vacuna contra el virus del papiloma humano dentro del calendario de vacunaciones del SNS. El acuerdo especifica que la vacuna se tiene que administrar a las chicas de entre 11 y 14 años de edad en una única cohorte y que la vacunación se implantará antes de 2010, según las necesidades, las prioridades y la logística de cada comunidad autónoma. El acuerdo también resalta que esta medida forma parte de las estrategias de preven-

ción del cáncer de cérvix, las cuales incluyen esfuerzos de detección precoz mediante el cribado sistemático y las políticas de educación sanitaria y sexual con especial incidencia en la utilización de medidas profilácticas por evitar el contagio de infecciones de transmisión sexual.

En Catalunya, la vacunación contra el VPH se incorporó al calendario de vacunaciones sistemáticas en octubre de 2008. La vacunación se lleva a término en el ámbito escolar, a 6º curso de educación primaria, al cual asisten habitualmente las chicas que cumplen 11 años de edad el año de inicio del curso. La vacuna es financiada públicamente sólo para la población objeto y en el ámbito escogido.

A nivel internacional, la vacuna se ha incorporado con estrategias similares en una gran parte de los países desarrollados y se está adelantando fuerza por incorporarla en los países de las regiones de América del Sur y el Caribe y de Asia-Pacífico. Las diferencias principales de la aplicación de la vacuna entre los países se pueden clasificar en cuatro apartados: la edad recomendada para la vacunación sistemática; la aplicación mediante intervenciones en el ámbito escolar o el sanitario; la posible ampliación de la vacunación a las cohortes de mujeres más jóvenes mediante programas de captación (catch up), y el tipo de financiación. Cómo es lógico, cada país debe planificar la estrategia según sus características y posibilidades. En líneas generales, la vacunación sistemática de las preadolescentes mediante intervenciones escolares se considera la mejor estrategia y la menos costosa.²⁷⁻²⁸

Bibliografía

1. CDC. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007;56(No. RR2):1-24. Disponible en: <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 en: 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 YA, 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 LO. 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 suppl 1:S16-22 .
17. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Férreos 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 CAN, 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 off 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 en: <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 en: <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 off prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. Vaccine 2008;26 suppl 10:K53-61 .
25. Human Papillomavirus a: The Australian Immunisation Handbook 9th Edition. Australian Government. Department of Health and Ageing. 2008:164-74. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbookhome> 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 off human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union countries. 2008. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/0801HPVguidance.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 en: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/se/hpvvaccines/texto.pdf>

FICHA TÉCNICA DE GARDASIL®

Disponible en: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PINO-se.pdf

FICHA TÉCNICA DE CERVARIX®

Disponible en: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-es.pdf

Visiteu el web:

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

Fecha de redacción: **Marzo 2009**

En el próximo número: **Uso de plantas medicinales en el perioperatorio**

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^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Antònia Mangues, 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>



www.gencat.net/salut

