

Revisión

Virus del papiloma humano y adolescencia

M.I. HIDALGO VICARIO¹, G. CASTELLANO BARCA²

¹Pediatra. Centro de Salud "Barrio del Pilar" Área 5 SERMAS. Madrid

²Pediatra. Centro de Salud "La Vega Z". Torrelavega. Cantabria

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA E IMPACTO EN LA ADOLESCENCIA

El virus del papiloma humano (VPH) es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad, y su adquisición está asociada a la actividad sexual. Actualmente está claramente establecido tanto desde el punto de vista biológico como epidemiológico que es causa de todos los cánceres de cuello uterino. También produce la mayoría de los cánceres de vagina y de ano, al igual que determinados cánceres de vulva, pene y orofaringe. Otros cánceres que se han relacionado con el VPH son el cáncer de piel no melanoma, y el cáncer de conjuntiva. Los tipos VPH 16 y 18 son los responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cervix, vagina y ano, y entre el 30-40% de los cánceres de vulva, pene y orofaringe. Los tipos 6 y 11 son los agentes causales de las verrugas genitales y de las papilomatosis respiratorias recurrentes⁽¹⁾.

El VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en los EE.UU., estimándose que unos 20 millones están actualmente infectados, y diagnosticándose más de 5,5 millones de casos nuevos al año⁽²⁾. Diferentes estudios epidemiológicos sugieren que el 75% de la población sexualmente activa llega a estar infectada en algún momento de su vida⁽³⁾.

La prevalencia del VPH en la población femenina general se sitúa entre el 10-15% a partir de los 30-35 años a nivel mundial, con importantes diferencias entre países. En España, la tasa media se sitúa alrededor del 3%⁽⁴⁾. En el conjunto de registros de cáncer internacionales, esta cifra se sitúa en la parte baja del rango⁽⁵⁾.

Las enfermedades de transmisión sexual constituyen un importante problema de salud en la población adolescente, ya que el 50% de todas ellas sucede a esta edad. Las tasas de VPH son más altas en la población adolescente con una prevalencia acumulada de hasta el 82% en grupos seleccionados⁽⁶⁾.

En estudios realizados en mujeres adolescentes que inicialmente eran negativas para el VPH, se observó que aproximadamente del 30 al 55% se positivizaron en un período de 1-3 años⁽⁷⁾, lo que indica la necesidad de realizar campañas de vacunación en niños y adolescentes antes de que inicien la actividad sexual.

Aunque en edades más jóvenes las tasas de VPH son más elevadas, la mayoría de estas infecciones desaparecerán espontáneamente sin secuelas durante el primer o segundo año⁽⁸⁾. La prevalencia de infección por VPH en jóvenes varones está peor establecida por la dificultad de obtener muestras adecuadas, estimándose que es similar a las mujeres, entre el 16-45%.

Correspondencia: Germán Castellano Barca. Centro de Salud "La Vega Z". Torrelavega. Cantabria
Correo electrónico: castellano@yconos.com

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

El cáncer de cervix es el segundo cáncer más frecuente en la mujer con más de 500.000 casos diagnosticados cada año⁽⁹⁾ y el VPH ha sido identificado en el 99,7% de todos los cánceres cervicales y con tipos de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 45^(9,1).

En España el carcinoma invasivo de cuello uterino tiene una incidencia relativamente baja, entre 3,4 y 12,2 casos por 100.000 mujeres/año⁽¹⁰⁾ y se ha mantenido constante en los últimos 15 años (1983-97)^(11,12). La tasa de mortalidad es de 2,7 por 100.000 mujeres/año (www.isciii.es/publico/cancer).

El VPH se transmite por contacto piel-piel. En infecciones fulminantes se necesita el acceso del virus a través de microabrasiones en el epitelio mucoso o escamoso que se producen durante la relación sexual⁽¹⁾. Para la infección del cervix se cree necesaria la relación sexual, pero el VPH puede infectar otros lugares como los genitales externos. También el HPV puede transmitirse por los dedos o juguetes sexuales, y se ha detectado en mujeres que nunca han tenido coito con un hombre⁽¹³⁾; todo lo cual apoya la existencia de otras formas de transmisión. Por ello, los adolescentes, aunque no realicen el coito, si tienen otras prácticas sexuales aunque usen el preservativo, pueden adquirir la infección en la piel no cubierta por el preservativo. En casos raros se ha transmitido la infección de la madre al hijo en el momento del parto vaginal y también por cesárea produciendo la papilomatosis respiratoria recurrente.

Entre los factores de riesgo para adquirir el VPH se han observado^(9,13) el mayor número de compañeros sexuales, aunque tener solo una pareja también se ha asociado con la infección de VPH. En un estudio longitudinal realizado en mujeres adolescentes y jóvenes adultas mostró que tener una nueva pareja aumentaba diez veces el riesgo de adquirir VPH. Otros factores de riesgo incluyen historia de verrugas genitales e infección por herpes virus. La edad también parece importante, ya que la infección por HPV es mayor en las menores de 25 años, probablemente debido a conductas sexuales más arriesgadas (no uso de preservativo, más compañeros) y razones biológicas (inmadurez cervical, déficit del flujo cervical protector y ectopia cervical aumentada). La actividad sexual temprana puede acelerar el proceso de maduración cervical.

El VPH constituye la causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de cáncer de cervix. Para que una infección cervical por VPH progrese a cáncer son necesarios

otros cofactores^(9,13). Se han identificado varios cofactores, como la infección persistente por VPH de alto riesgo, la inmunosupresión, ya que en adolescentes se ha visto una mayor incidencia de infección por VPH y más tiempo para que desaparezca la infección, el consumo de tabaco, de alcohol, tener un compañero sexual sin circuncidar, el uso prolongado de anticonceptivos orales, alta paridad (más de tres embarazos) y la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Otros factores probables son la infección por *Chlamydia tracomatis*, el virus del herpes tipo 2, y determinados déficit nutricionales (dietas deficitarias en frutas y verduras). Igualmente parece que tienen importancia, aunque no han sido claramente establecidos los factores genéticos e inmunológicos del huésped, factores virales, como las variantes de tipo y la carga viral⁽¹⁾.

Aunque los preservativos no previenen todas las infecciones, parece que podrían disminuir la cantidad de virus transmitidos. Su uso parece importante para prevenir la infección persistente y aumentar la regresión de la enfermedad asociada a la infección por el VPH⁽¹³⁾.

ASPECTOS CLÍNICOS

Los adolescentes sexualmente activos estarán con muy alta probabilidad expuestos al VPH y a sus consecuencias desde la infección latente y sintomática hasta las verrugas genitales y la displasia. La mayoría de las infecciones son asintomáticas en ambos sexos. Además, para la mayor parte de ellos la infección e incluso la displasia desaparecerán por la acción del sistema inmune, pero en un pequeño porcentaje expuestos a tipos de alto riesgo la infección persistirá evolucionando a displasia y aumentando el riesgo de cáncer^(1,13).

Se conocen más de 120 tipos de VPH y unos 40 producen infección genital. Se clasifican según su potencial oncogénico en bajo o alto riesgo^(11,13).

El período de incubación para desarrollar síntomas tras la infección es muy variable: las verrugas pueden aparecer a los pocos meses tras la infección, mientras que el cáncer requiere décadas. En los sujetos sanos, más del 75% de las infecciones desaparecen a los 30 meses⁽¹⁴⁾, esto es especialmente cierto en los tipos de bajo riesgo.

Durante la infección se producen cambios patológicos en el epitelio^(1,11): *lesión escamosa intraepitelial* (SIL) que puede

ser de *bajo grado* (LSIL) o displasia leve, que equivale a neoplasia intraepitelial cervical CIN-1, y (2) de alto grado (HSIL) donde se incluye las displasia moderada CIN-2 o carcinoma *in situ* CIN-3. La mayoría regresan espontáneamente. En un estudio realizado en mujeres adolescentes se observó que las lesiones LSIL regresaron en el 92-94% de los adolescentes en un período de 3 años; solamente el 3% evolucionó a lesiones precancerosas más avanzadas⁽¹³⁾. Estos datos son muy distintos de los observados en mujeres adultas, donde se ha visto que entre el 20-30% de LSIL progresan a HSIL y solamente regresan el 60% de los LSIL⁽¹¹⁾. No hay datos del % de regresiones HSIL en adolescentes, aunque también parece que es alto. Para el desarrollo de HSIL se precisa infección VPH persistente. La infección con múltiples tipos VPH predice persistencia de la infección y tiene menos probabilidades de que las lesiones LSIL regresen a la normalidad⁽¹³⁾. Se estima que el período de incubación desde el inicio de la infección al carcinoma *in situ* puede ser de 7-12 años⁽¹³⁾.

El cribado rutinario de cáncer cervical puede detectar la mayoría de las lesiones preinvasoras antes de que progresen a cáncer. El seguimiento por citología o test ADN para el VPH, pueden provocar alteraciones psicológicas de ansiedad para la mujer e interferir en el seguimiento y en el tratamiento adecuado^(11,13). El tratamiento de la enfermedad asociada a VPH conlleva una importante carga para el profesional y también de coste para el sistema sanitario.

Los *condilomas acuminados o verrugas genitales*, constituyen un problema más inmediato en los jóvenes. Afectan a genitales internos y externos (pene, vulva, vagina, cérvix, perianal y perineo) y suele coexistir con otras infecciones de transmisión sexual, como *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. En los EE.UU. lo presentan el 1% de la población sexualmente activa⁽¹³⁾. Aunque son procesos benignos y no presenta riesgo de malignizarse, produce problemas psicológicos de ansiedad y vergüenza. El tratamiento que es doloroso, requiere varias visitas al profesional y puede recidivar^(13,14).

La *papilomatosis respiratorias recurrentes* (PPR) se cree que tiene una prevalencia baja en nuestro país, quizás por que no se registra⁽¹⁵⁾. Es una enfermedad de curso tórpido, causada por los tipos 6 y 11, el tratamiento todavía no está resuelto y el pronóstico es grave. Datos de EE.UU. estiman que un recién nacido de cada 500 partos en mujeres VPH + desarrollan la enfermedad.

PREVENCIÓN

Aunque el cribado del cáncer de cérvix ha reducido significativamente la mortalidad en los países desarrollados, la detección y el tratamiento son costosos y, muchas veces, ineficaces, ya que muchas mujeres no tienen acceso a los programas de cribado. Hemos visto el riesgo que la infección por el VPH supone para la población adolescente; y los profesionales deben conocer que la LSIL es, en los adolescentes, generalmente transitorio y que es necesario la observación y seguimiento mediante citologías repetidas o el test ADN para el VPH. Los pacientes comprometidos inmunológicamente tienen mayor riesgo y deben ser controlados más estrechamente. Por todo ello, la **prevención primaria** con la vacunación y una adecuada educación para la salud debe ser siempre preferible al cribado y al tratamiento. A las mujeres adolescentes sexualmente activas se les debe aconsejar el seguimiento ginecológico, al objeto de detectar infecciones de transmisión sexual y cáncer. Igualmente todos los adolescentes deben ser educados sobre el VPH y los riesgos asociados a su infección. Se recomendará a todos los adolescentes sexualmente activos el uso de preservativo, ya que es importante en el control de la infección y en la progresión de la enfermedad por el VPH.

Cribado cervical

La Sociedad Americana del Cáncer en 2003 recomendó que las mujeres comiencen el cribado cervical a los 3 años de iniciar las relaciones coitales o a los 21 años si empiezan antes⁽¹⁶⁾. El cribado se deberá realizar anualmente con la citología tradicional (test Papanicolaou). Tras tres negativos se puede realizar cada 2 años. A los 30 años se puede reducir a cada 2-3 años si no hay otros factores de riesgo. La prueba de detección de ADN para PVH, se utiliza en mujeres a partir de los 30 años y tiene una utilidad limitada para la población adolescente, porque a esta edad muchas tendrán un test positivo para el VPH. Se recomienda en todas las edades la detección de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) "*triage*", con detección del HPV de alto riesgo; algunos autores encuentran baja relación coste beneficio en los adolescentes a causa de la alta proporción de infección por VPH y la baja proporción de HSIL⁽¹³⁾.

La **actitud a seguir con un adolescente con LSIL** es repetir la citología a los 6 meses o el test de detección de DNA del VPH a los 12 meses.

Si la citología es normal se repite otra a los 6 meses y si es negativa se sigue el cribado rutinario. Si se aprecia ASC-US en cualquiera de las citologías se realizara una colposcopia/biopsia. Si el ADN para el VPH es positivo se realizará colposcopia/biopsia y si es negativo se realizará un test de Papanicolaou a los 12 meses.

En general, se considera que si se detecta la infección un año después, será la misma infección que la inicial con LSIL y que la infección es persistente. Sin embargo si hay múltiples compañeros sexuales es posible que la infección al año fuera por un tipo diferente. Es importante explicar a los adolescentes el significado de un test positivo para el VPH y que muchas infecciones son transitorias y no producirán cáncer. Se ha observado que la escisión electro quirúrgica con láser aumenta el riesgo de parto pretérmino posterior y se deben considerar otros tratamientos.

Vacunación

Se espera que las vacunas reduzcan la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el VPH y proporcionen un mayor beneficio en salud publica si se administran antes de que el paciente tenga contacto con el virus e inicie la actividad sexual.

Los virus del VPH son pequeños virus ADN tumorales provistos de un genoma circular de aproximadamente 8.000 pares de bases y una cápside viral icosaédrica compuesta por 2 proteínas L1 y L2. La inmunogenicidad se basa en la presentación al sistema inmune de epítopes de las cápsides virales compuestas por la proteína L1 y vacías del VPH llamadas *virus-like particles* (VLP) con capacidad de producir títulos elevados de anticuerpos.

Existen actualmente dos vacunas que se van a introducir próximamente en nuestro país^(15,17,18) para la prevención del cáncer de cuello uterino escamoso y glandular, así como para las verrugas genitales:

1. **Gardasil**[®], desarrollada y comercializada por Merck Research Laboratories y en Europa por Sanofi Pasteur MSD, que incluye VLP de los tipos 6, 11, 16 y 18. Utiliza una sal de aluminio como adyuvante. El esquema de vacunación recomendado incluye tres dosis intramusculares a los 0; 2 y 6 meses a niñas de 11-12 años. Se han presentado datos prometedores de reactividad cruzada para los tipos 45, 31, 52 y 58 del VPH filogenéticamente próximos a los cubiertos por la vacuna.

Se ha observado a los 5 años de seguimiento una eficacia del 96% para la infección persistente por el VPH y una protección del 100% frente a CIN 1 y CIN 2-3 con confirmación histológica. Los resultados de los estudios de inmunogenicidad de la vacuna tetravalente también demuestran que la respuesta inmunitaria de niños y niñas de 9 a 15 años es significativamente superior a la de las mujeres adultas jóvenes (16 a 23 años).

2. **Cervarix**[®], desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline, incluye VLP de los tipos 16 y 18. Utiliza como adyuvante AS04, una sal compuesta de aluminio y MPL, un lipopolisacárido, al que se ha atribuido un incremento de la respuesta inmunogénica. La pauta de vacunación recomendada incluye tres dosis intramusculares a los 0; 1 y 6 meses. Se ha sugerido un cierto grado de protección cruzada frente a la infección por los tipos 31 (54,5% de eficacia) y -45 (94,2% de eficacia) del VPH. Los resultados a los 4-5 años de seguimiento, refieren una eficacia del 100% frente a la infección persistente por el VPH y una protección del 100% frente a CIN.

Se ha demostrado que ambas vacunas son seguras, ya que impiden el desarrollo de la enfermedad, aunque adquieran la infección por el VPH, y que son eficaces para reducir la incidencia de verrugas genitales, cáncer cervical y que producirán inmunidad a largo plazo^(11,13,15). Son fáciles de administrar y son rentables reduciendo la mortalidad por cáncer cervical y la morbilidad asociada a los otras problemas relacionados. No se han descrito efectos secundarios, locales o generales.

El seguimiento de varias cohortes (4-5 años) ha permitido establecer que la inmunogenicidad provocada por la vacuna se sitúa muy por encima de la producida por la infección natural, con niveles estables por el momento, pero no es posible predecir hoy, con la información disponible, si será necesario administrar dosis de recuerdo⁽¹⁷⁾. Estudios de proyección, sitúan la duración de la respuesta en 15 años aproximadamente⁽¹⁵⁾.

Estas vacunas son estrictamente profilácticas: las mujeres VPH + pueden ser vacunadas, no siendo necesario cribado previo a la vacunación.

La eficacia en hombres no ha sido evaluada. Se desconoce el grado de protección que la vacuna pueda ofrecerles o su capacidad de alterar la transmisibilidad del VPH.

La necesidad de la vacunación es mucho mayor en los países en desarrollo que en los industrializados, ya que aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de cuello uterino ocurren en los primeros, por el hecho de que las mujeres tienen menos acceso al cribado y al tratamiento.

Se desconoce también la aceptabilidad inicial de la vacuna por padres y educadores, aunque es previsible que sea muy positiva si se realiza una adecuada información por parte de los profesionales sanitarios, medios de comunicación y material divulgativo^(13,15,19). Hay estudios donde se aprecia el escaso conocimiento de la población adolescente y adulta sobre el VPH, su infección y los problemas que conlleva, así como su relación con el cáncer de cérvix^(19,20).

Existe gran preocupación acerca del impacto que la vacunación del VPH pueda producir en la población adolescente referente a una mayor conducta de riesgo sexual, al sentirse los jóvenes menos vulnerables a las infecciones de transmisión sexual, o incluso una menor realización del cribado, al sentirse protegidos por la vacuna. Todavía no hay datos que apoyen esta preocupación. La vacunación no eliminará la necesidad de continuar con el cribado poblacional, ya que una fracción de cánceres de cuello de útero ($\pm 30\%$) está producida por tipos no incluidos en la vacuna. Además la vacunación no es efectiva al 100%, y la inmunidad puede disminuir a lo largo del tiempo. El cribado podrá iniciarse más tarde y ser más espaciado.

La vacunación de las adolescentes jóvenes contra una infección de transmisión sexual conlleva varios desafíos, como son: que los adolescentes no visitan al médico de forma rutinaria, y para vacunar del VPH se requieren 3 visitas en un período de 6 meses; que los adolescentes más vulnerables (pobreza, inmigración, marginación) conllevan una mayor dificultad de acceder a ellos; y que es importante la aceptación de los pacientes y de los padres. Algunos estudios refieren que aunque los padres creen aceptable la vacuna no consideran que sus hijos están en riesgo y ven como una amenaza que los jóvenes, al sentirse protegidos por la vacuna, practiquen conductas sexuales arriesgadas^(19,22).

Actualmente los estudios de seguimiento en cohortes vacunadas no son concluyentes sobre el verdadero poder preventivo de estas vacunas para lesiones neoplásicas avanzadas y el carcinoma invasivo. Debido a que el período de incubación entre infección persistente por VPH de alto riesgo y el desarrollo de un cáncer de cuello uterino invasivo

es muy largo, la prevención de este cáncer no será una realidad hasta dentro de unos 15-20 años. Se confía, si el programa de vacunación tiene una cobertura aceptable, que las tasas de citologías anormales, de verrugas genitales y las HSIL disminuyan de forma importante y, como consecuencia de ello, el número de colposcopias, biopsias y los controles citológicos.

Las recomendaciones dadas por el Grupo de Consenso de Sociedades Científicas en España en enero de 2007 son⁽¹⁵⁾:

- La vacunación debe ser prioritaria en niñas con edades comprendidas entre los 9 y 14 años con el objetivo de la cobertura universal.
- El segundo objetivo debería ser la prolongación de edad de vacunación a mujeres de hasta 26 años.
- Como tercer objetivo debería considerarse recomendar la vacunación a niños de entre 9 y 13 años, teniendo muy presente que su eficacia no está demostrada, aunque sí su inmunogenicidad, y que la vacunación a niños es coste/eficaz solo en el caso de no conseguir la cobertura descrita en niñas.
- Las políticas de cribado de cáncer de cuello uterino aplicadas a las poblaciones vacunadas deben ser, una vez reordenadas y redefinidas, mantenidas.

Educación para la salud

Aun reconociendo la carga asistencial y las dificultades para hablar sobre ciertos temas con los adolescentes creemos que los sanitarios en general, y los pediatras en particular⁽²³⁾, deben implicarse en que ese colectivo tenga conocimientos suficientes de la patología del VPH promoviendo una educación para la salud⁽²⁴⁾ mantenida en el tiempo y orientada, en este caso concreto, a la salud reproductiva y sexualidad que se puede llevar a cabo en tres frentes:

- **Consulta.** A través de información, consejos, recomendaciones y detección de prácticas sexuales de riesgo.
- **Escuela.** En colaboración con los docentes se llevarán a cabo charlas-talleres en horario escolar y con la colaboración y aprobación de las AMPA. Se informará a preadolescentes y adolescentes, con las técnicas adecuadas a cada edad, de la problemática del VPH haciendo hincapié en la prevención de las enfermedades de transmisión sexual y en la importancia del uso del preservativo, en los grupos de edad que puedan tener relaciones sexuales, como parte de una sexualidad responsable.

- **Sociedad.** Deberá trasladarse a la ciudadanía el conocimiento y diagnóstico precoz de la patología VPH, al igual que se hace con otras enfermedades⁽²⁵⁾.

En conclusión, aunque todavía quedan interrogantes por esclarecer sobre la vacuna del VPH, su disponibilidad está muy próxima, y los pediatras tienen un papel clave además de en la educación a los adolescentes y a la población en general sobre la infección del VPH y las consecuencias para el futuro, en el conocimiento, difusión, aceptación y prescripción de la vacuna para conseguir unas coberturas vacunales elevadas en la población adolescente. Con todo ello se conseguirá que el cáncer de cérvix y el resto de los problemas ocasionados por la infección por el VPH se conviertan en enfermedades del pasado.

BIBLIOGRAFÍA

- Bosch FX, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A, Franco EL, Wright TC. Vacunas VPH y cribado en la prevención del cáncer de cuello uterino. *Revista Oficial de la Sociedad Internacional de vacunología. Revista Oficial de la Sociedad Japonesa de Vacunología. Vaccine* 2006; 24: S3. Disponible en la página Web: www.sciencedirect.com
- Cates WJ. Estimates of the incidence of prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sex Transm Dis* 1999; 26: S2-7 d.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
- San José S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N, et al. Cervical Human Papillomavirus Infection in the Female Population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 788-93.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J & (editores). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997.
- Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191: 182-92.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection, incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218-26.
- Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362: 1871-76.
- Parkin DM, Bray F, Chapter 2. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl. 3): S11-25.
- Parkin DM, Wela SL, Ferlay J. *Cancer incidence in five continents. Vol VIII IARC Scientific Publication N° 155.* Lyon: IARC; 2002
- De San José Llongueras S, García García AM (editores). *Virus del papiloma humano y cáncer: Epidemiología y Prevención. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología.* EMISA 2006
- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, Anh PT, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366 (9490): 991-8.
- Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *Journal of Adolescent Health* 2005; 37: S3-S9.
- Moscicki AB, Shiboski S, Broering J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated by DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998; 132: 277-84.
- Documento de Consenso de las Sociedades Científicas. *Vacunas Profilácticas frente al VPH.* España. Enero 2007.
- Saslow D, Runowicz CD, Solomon D. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
- Stanley, MA.: HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006; 20: 279-93.
- Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *Journal of Adolescent Health* 2005; 37: S10-S16.
- Zimet GD. Improving adolescent health: Focus on HPV vaccine acceptance. *Journal of Adolescent Health* 2005; 37: S17-S23
- Martinón Torres F, Bernaola Iturbe E., Jiménez Sánchez F, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Domingo J et al. Vacuna frente al virus del papiloma humano: un nuevo reto para el pediatra. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65 (5): 461-69. Disponible en www.doyma.es
- Mays RM, Sturm LA, Zimet GD. Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections. *Soc Sci Med* 2004; 58: 1405-13.
- Olshen E, Woods ER, Austin SB. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *Journal Adolescent health* 2005; 37: 248-51.
- Bosch F.X. Bernaola Iturbe E. La vacuna frente al virus del papiloma humano y la incorporación de la pediatría a la prevención a la prevención del cáncer de cuello uterino. *An Pediatr* 2006; 65 (5): 411-3.
- Esteban F. La Educación sexual en la escuela. La Educación para la Salud del Siglo XXI. M^a Isabel Serrano González, ed. Díaz de Santos 2002. p. 453-62.
- Castro Sánchez M. Infección por papiloma virus: ¿un problema clínico y un reto a la prevención? XVIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia. Alcalá de Henares. *Pediatría Integral* 2006; Supl 1: 4-9.