



TecnoCampus
Escola Superior
de Ciències de la Salut

Centre adscrit a:



VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: PROS Y CONTRAS DE LA VACUNACIÓN

Revisión de la literatura

ALUMNAS: **Nadia- E. González Padullés y Mónica Jiménez Cumplido**
TUTORA: **Dra. Susana Santos**
ASIGNATURA: **TFG II – Memoria final**
4º Curso Grado de Enfermería - 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT	2
Resumen	2
Abstract	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. Justificación	8
3. OBJETIVOS	9
3.1. Objetivo principal	9
3.2. Objetivos específicos	9
4. METODOLOGÍA	10
4.1. Diseño de estudio	10
4.2. Población y muestra	10
4.3. Variables	11
4.4. Criterios de inclusión y exclusión	11
4.5. Instrumentos de medida / Recogida de datos	12
4.6. Método de análisis de datos	12
4.7. Aspectos éticos	12
4.8. Limitaciones	12
4.9. Cronograma	13
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
6. CONCLUSIONES	26
7. IMPLICACIÓN EN LA PRÁCTICA PROFESIONAL	27
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
9. ANEXOS	33

1. RESUMEN / ABSTRACT

Resumen

Introducción. El Virus del Papiloma Humano (VPH) se transmite a través de la piel y algunas mucosas; principalmente durante la relación sexual. En España se comercializan varias vacunas seguras, eficaces y efectivas para evitar la infección persistente y las lesiones pre-neoplásicas asociadas a los VPH de alto riesgo más prevalentes. Éstas son la vacuna bivalente *Cervarix*[®], la tetravalente Gardasil[®] y la vacuna nonavalente Gardasil[®].

Objetivo. El objetivo de este estudio fue describir la información relevante publicada de los últimos 10 años, relacionadas con las ventajas e inconvenientes de la vacunación del VPH. Conocer qué vacunas eran las más efectivas, la efectividad de éstas y la edad más prevalente de la administración, e identificar los efectos adversos y las contraindicaciones de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano.

Metodología. Se elaboró un estudio observacional, descriptivo simple y transversal a través de una revisión integradora de la literatura desde Octubre del 2015 hasta Junio del 2016 que discutía la evidencia disponible, en formato electrónico, sobre los pros y contras de la vacunación del Virus del Papiloma Humano. Los artículos fueron seleccionados en cuatro bases de datos, Medline, Lilacs, Cuiden y Scielo.

Resultados. Se realizaron dos estrategias de búsqueda a través de las cuatro bases de datos. Se obtuvieron 8.515 artículos iniciales, descartándose 6.521 por no cumplir los criterios de inclusión y no ser útiles para el estudio. Para elaborar la muestra final, en la primera estrategia de búsqueda se obtuvieron 96 artículos y de la segunda se adquirieron 51. Finalmente, mediante la suma de las dos estrategias de búsqueda quedó una muestra de 147 artículos.

Conclusiones. De la muestra final no se encontró ningún artículo en contra de la vacunación del VPH, sin embargo, una minoría (0,2%) mencionaban efectos adversos graves y contraindicaciones.

Palabras clave. Vacunas, Papilomavirus Humano.

Abstract

Introduction. The Human Papillomavirus (HPV) spreads through the skin and some mucous; mainly during sexual relationships. Due to avoid persistent infection and pre-neoplastic injuries associated to a more prevalent high risk HPV some safety, efficient and effective vaccines have been marketed in Spain. Those vaccines are called the bivalent vaccine *Cervarix*[®], the tetravalent Gardasil[®] and the nine-valent vaccine Gardasil[®].

Target. The main reason for this study was to describe the relevant information published during the last 10 years, about the pros and against of the vaccine of HPV. Knowing the more effective vaccines, the effectivity of them and the most suitable age to administer them, also to enumerate the adverse effects and contraindications of the HPV vaccine.

Methodology. An observational, descriptive and transversal study was done through an integrative review of literature has been conducted from October 2015 to June 2016 discussing the available electronic documents talking about the pros and against of vaccination HPV evidence. The articles were selected from four databases, Medline, Lilacs, Cuiden and Scielo.

Results. Two search strategies were used through for databases. Firstly 8.515 articles were obtained, 6.521 of them were discarded because they do not meet search criteria and were not useful for the study. On the first search strategy 96 were obtained and on the second were 51 articles used to elaborate the final sample. Finally, matching both search strategies the sample resulted in 147 articles.

Conclusion. None of the articles found on the final sample was against the HPV vaccination; however few of the articles found (0.2%) indicate serious adverse effects and contraindications.

Key words. Vaccines, Human Papillomavirus

2. INTRODUCCIÓN

El origen de la palabra “Papiloma” proviene del latín moderno “Papilloma”, cuyo significado refiere una neoplasia epitelial benigna caracterizada por el aumento de volumen en las papilas de la piel o de las mucosas, con endurecimiento de la dermis subyacente. También conocido como “Papillary tumor o Villoma”¹. Asimismo, los Virus del Papiloma Humano (VPH) pertenecen al grupo de los *Papiloviridae*, son pequeños virus (aproximadamente 8.000 pares de bases), con ADN de doble cadena circular y envueltos por una cubierta proteica compuesta por dos moléculas, L1 y L2, que forman parte de la estructura del virus.

Este tipo de virus se transmite a través de la piel y algunas mucosas; principalmente durante la relación sexual (vaginal, oral o anal), contacto directo con la piel u otros objetos infectados, incluso durante el embarazo y el periodo perinatal, pudiendo causar verrugas en la garganta del bebé (papilomatosis respiratorias)².

Se han identificado más de 100 tipos diferentes de VPH con un tropismo diferenciado: unos genotipos son cutaneotrópicos, causantes de lesiones cutáneas, y otros son mucosales, con capacidad de infectar el tracto genital (aproximadamente 45 genotipos).

Entre los VPH mucosales existen 15 genotipos oncogénicos “de alto riesgo”, los cuales son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, relacionados con las neoplasias anogenitales. Siendo los tipos 16 y 18 responsables de aproximadamente el 70% de todos los cánceres de cérvix, vulva, vagina, ano, recto, pene, cavidad bucal, orofaringe y laringe³⁻⁹.

Por otro lado, están los genotipos de “bajo riesgo” del VPH 6 y 11, 40, 42, 43, 44 y 61 comúnmente presentes en las lesiones benignas en ambos sexos³⁻⁷; responsables de los condilomas-verrugas genitales y neoplasias intraepiteliales de bajo grado.

Debido a estos genotipos de alto y bajo riesgo, hay una elevada incidencia de las infecciones por VPH, en el periodo comprendido desde los 16 a los 20 años de edad. Estas infecciones suelen ceder espontáneamente en 1 ó 2 años. Sin embargo, en otros casos pueden perdurar y provocar lesiones precancerosas de cérvix uterino. Si estas lesiones no se tratan puede desarrollarse un cáncer cervical, en un periodo de 10 a 20 años⁵. Habitualmente el VPH genital es asintomático, al menos que sea un tipo de VHP que produzca verrugas genitales. El periodo de incubación de dichas verrugas oscila entre 6 semanas y 8 meses. Además, existen tratamientos farmacológicos para la eliminación de las verrugas genitales (antimitótico tópico, crioterapia, cirugía o electrocoagulación)^{8,9}.

Epidemiológicamente, el VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo¹⁰. Se estima que alrededor de 300 millones de mujeres están infectadas por el VPH.

Y que, más del 50% de las mujeres sexualmente activas se infectarán, es decir, 1 de cada 4 mujeres padecerán alguna infección causada por este virus¹¹⁻¹³.

La incidencia de contagios relacionados con el VPH en las adolescentes y mujeres jóvenes puede afectar hasta un 70%; sin embargo, a los treinta años la proporción disminuye y es atribuible a un 20-25%. A partir de los 35 años los valores se mantienen estables cerca del 5%.

Se estima que el VPH provoca el 100% de los casos de cáncer de cuello uterino⁶. He de ahí su importancia ya que, según la OMS, el cáncer cervicouterino es el segundo tumor maligno que afecta a las mujeres con mayor frecuencia. Además, es la segunda causa de muerte en la mujer en países desarrollados y la primera en países subdesarrollados³.

En España, la prevalencia global de infección por el VPH entre los 18-65 años es de un 14,3%. No obstante, en las edades comprendidas entre los 18 y 25 años asciende a un 29%. Este incremento, en las mujeres españolas, es debido a un inicio precoz en las relaciones sexuales y a un número más elevado de compañeros sexuales^{11, 14}.

En los últimos años, debido a un aumento de contagio causado por el VPH, se han desarrollado unas vacunas seguras, eficaces (ensayos clínicos) y efectivas (estudios pos comercialización) para evitar la infección persistente y las lesiones preneoplásicas asociadas a los VPH de alto riesgo más prevalentes (VPH 16 y 18)⁷. Estas vacunas están compuestas por las proteínas principales de la cápside (L1), las cuales se unen entre sí configurando partículas muy semejantes al VPH, no contienen material genético viral y no pueden multiplicarse; por tanto, carecen de capacidad infectiva.

Las vacunas, al no contener genoma viral, no causan infección ni lesiones neoplásicas. Son profilácticas, y su administración puede prevenir la infección inicial por el VPH; no tienen un efecto terapéutico sobre la infección ya establecida previamente ni sobre las potenciales lesiones secundarias a la misma. Por ello, la OMS recomienda su administración a personas que no hayan tenido relaciones sexuales previas.

En la actualidad, hay dos vacunas profilácticas frente al VPH registradas en España, aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), las cuales son la vacuna bivalente *Cervarix*[®] (VPH-2) que contiene partículas semejantes al virus del papiloma Humano 16 y 18 y la tetravalente *Gardasil*[®]. La primera ha sido aprobada para su administración a niñas a partir de los 9 años para prevenir lesiones precancerosas y cancerosas del cuello de útero. No se ha solicitado autorización para administrarla a varones. Varios estudios realizados a mujeres entre 15-25 años, y que no han estado expuestas al VPH 16 y 18, muestran una efectividad del 100% después de la vacunación⁷.

Por otra parte, la vacuna tetravalente *Gardasil*[®] (VPH-4) que comprende partículas similares a los virus de los genotipos de VPH 6, 11, 16 y 18, ha sido autorizada para administrarla a niñas/os preadolescentes, para prevenir las lesiones genitales y anales preneoplásicas, el cáncer cervicouterino y las verrugas anogenitales. (Ver *Tabla 1*).

Asimismo, según la literatura hallada, con tres dosis de cualquiera de las dos vacunas, prácticamente todas las adolescentes y mujeres jóvenes vacunadas y sin contacto previo con los tipos de VPH presentes en la vacuna reaccionan generando anticuerpos contra esos antígenos.

Incluso, con los datos que disponemos de los 5 a los 6,4 años después de la vacunación, se ha demostrado que los anticuerpos alcanzan niveles máximos después de la tercera dosis, disminuyendo gradualmente y se estabilizan a los 24 meses post vacunación^{7,9}.

Por otro lado, la nueva vacuna *Gardasil*[®] (VPH-9), se comercializará en el 2016, es una nueva versión de la vacuna tetravalente *Gardasil*[®] (VPH-4), a la que se le han añadido 5 tipos de VPH (31, 33, 45, 52 y 58) a los 4 ya existentes. Esta nueva vacuna cuenta con la opinión positiva del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de la *European Medicine Agency* (EMA), y se encuentra en la fase de autorización para su comercialización en Europa.

TABLA 1. Tipos de vacunas del VPH

NOMBRE COMERCIAL	<i>CERVARIX</i> [®]	<i>GARDASIL</i> [®]
TIPO	Bivalente	Tetravalente
PRINCIPIO ACTIVO	Proteína L1 del VPH-2: - Tipo 16 (20 µg) - Tipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH-4: - Tipo 6 (20 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (40 µg) - Tipo 18 (20 µg)
SISTEMA DE EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA L1	<i>Baculovirus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
INDICACIÓN	Lesiones genitales pre-malignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix, a partir de los 9 años.	- Lesiones genitales preneoplásicas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix, a partir de los 9 años. - Lesiones anales pre-neoplásicas (cáncer anal y verrugas genitales externas relacionadas), hombres y mujeres a partir de los 9 años.
PAUTA DE VACUNACIÓN	- 0 y 6 meses (9-14 años) - 0, 1 y 6 meses (≥ 15 años)	- 0 y 6 meses (9 a 13 años) - 0, 2 y 6 meses (≥ 14 años)

(5)

Actualmente se han administrado 175 millones de dosis en todo el mundo, generalmente ambas vacunas han sido bien toleradas; está indicada tanto a mujeres como a varones.

En el caso de la mujer se aconseja la vacunación sistemática de los 9 a los 14 años, siendo recomendada hasta los 26 años. A partir de esta edad, se debería de hacer una valoración individualizada. Otra de las recomendaciones es la vacunación de aquellas mujeres que recibieron tratamiento de lesiones intraepiteliales de cuello de útero, vagina y vulva o de verrugas genitales, por el riesgo de reinfección.

En el caso de los varones se aconseja la vacunación entre los 9 a 26 años de edad para la prevención de verrugas genitales y prevención de neoplasia anal.

Asimismo, la AEP (*Asociación Española de Pediatría*) establece la vacunación sistemática en todas las comunidades autónomas españolas, de todas las niñas entre 11 y 12 años. Tal y como se refleja en el *Calendario de Vacunación del 2016*. (Ver Anexo 1) ^{5, 15, 16}.

Según la OMS, los CDC (*Centros para el control y Prevención de las Enfermedades*) y la FDA (*Food and Drug Administration*) que supervisan la seguridad de todas las vacunas de los EEUU, se han identificado reacciones adversas leves como dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre, cansancio, dolor de cabeza, irritación estomacal, mareos y náuseas. Los efectos adversos graves son extremadamente raros; puede haber anafilaxia, pero no es mayor tras la inmunización contra el VPH en comparación con otras vacunas y existe la posibilidad de desfallecimiento, provocado por la ansiedad en la vacunación. Diferentes casos aislados y pequeñas series han descrito el desarrollo del síndrome de dolor regional complejo (CRPS), síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) y fibromialgia después de la vacunación contra el VPH ^{4, 9}.

Según la literatura, las contraindicaciones son hipersensibilidad grave a alguno de los componentes de la vacuna (por ejemplo, levadura) y enfermedad febril grave. Además, no se recomienda administrarla en mujeres embarazadas ^{9, 15}.

Debido a la alta prevalencia de contagios relacionados con el VPH, se realizaron varios estudios vinculados con la eficacia de las vacunas contra el VPH. Los análisis finales de los estudios FUTURE I/II demostraron una eficacia del 100% relacionados con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres que no han estado expuestas previamente a los genotipos anteriormente mencionados ⁷.

Por otro lado, según los estudios publicados relacionados con la eficacia de las vacunas tetravalente (FUTURE III) y bivalente (VIVIANE), frente a la infección persistente y lesiones relacionadas con los VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres adultas de 24 a 45 años indican que ésta es del 88,7% y del 81,1% respectivamente ⁷. (Ver Anexo 2).

2.1. Justificació

Por la importancia que suscita el tema relacionado con el Virus del Papiloma Humano, se ha visto relevante conocer el estado actual de los índices de contagios causados por el VPH. Éste, en los últimos años ha ido en aumento; siendo el virus de transmisión sexual más frecuente. Asimismo, se estima que provoca el 100% de los casos de cáncer de cérvix, siendo la segunda causa de muerte en el mundo. Además, se ha pretendido conocer cuáles son las vacunas que existen y se comercializan actualmente, para combatir este virus, la edad de administración y su cobertura. También se ha querido investigar cuales son los riesgos/beneficios de la vacunación contra el VPH. Ya que, hemos podido comprobar la controversia por parte del personal sanitario, a favor o en contra, relacionada con el tema que hemos abordado.

Asimismo, se ha observado la falta de conocimiento por parte de la población en general, sobre el Virus del Papiloma Humano y sus consecuencias. Por otro lado, se ha percibido la falta de discernimiento, por parte de las adolescentes, sobre la importancia de realizarse la prueba anual de Papanicolau (PAP), una vez han empezado a mantener relaciones sexuales, para prevenir en este caso el virus del Papiloma Humano entre otras enfermedades de transmisión sexual, y no solamente para evitar el embarazo.

Es por ello que, el propósito de esta revisión es realizar una descripción de la literatura resumiendo los trabajos de investigación realizados sobre los pros y contras de la vacunación del VPH a través de la evidencia científica publicada.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

El objetivo fue describir la información relevante publicada de los últimos 10 años, relacionada con las ventajas e inconvenientes de la vacunación del VPH.

3.2. Objetivos específicos

- Conocer la efectividad de la vacunación del VPH.
- Identificar los efectos adversos y las contraindicaciones de la vacuna del VPH.
- Conocer la edad más prevalente de la administración de la vacuna.
- Identificar qué vacunas son las más efectivas.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño de estudio

Se elaboró un estudio observacional, descriptivo simple y transversal a través de una revisión bibliográfica de la literatura existente, relacionada con los pros y contras de la vacunación del Virus del Papiloma Humano.

4.2. Población y muestra

La población de estudio fueron todos los artículos indexados en las bases de datos nacionales e internacionales como Medline a través de PubMed, Lilacs, Scielo y Cuiden; en el periodo comprendido entre los años 2005 y 2015.

Las palabras clave que se utilizaron para iniciar la búsqueda en la base de datos Medline/Pubmed definidas a través del tesoro MESH (*Medical Subject Heading*) fueron “Vaccines”, “Human Papillomavirus” y “Papillomavirus vaccines”. En el resto de bases de datos, Lilacs, Scielo y Cuiden, se utilizaron las palabras clave, previamente contrastadas en la página oficial de descriptores de la Salud (BVS/DECS), “Vacunas” y “Papilomavirus Humano”. Para delimitar la búsqueda se usó un método de análisis realizado a través de los operadores lógicos booleanos AND y OR.

Por otra parte, se realizó una segunda búsqueda a través de la base de datos Medline en la que se utilizaron las palabras clave/booleanos “human papillomavirus” AND “vaccines” OR “papillomavirus vaccines”, para poder profundizar en la búsqueda, ya que el objetivo de ésta era conocer los pros y contras de la vacunación contra el VPH. (Ver tabla 3).

TABLA 3. Estrategias de búsqueda 1 y 2.

BASES DE DATOS	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA 1
MEDLINE/PUBMED	“Human papillomavirus”[MeSH Terms] AND “Vaccines”[MeSH Terms]
SCIELO, LILACS, CUIDEN	“papilomavirus humano” AND “vacunas”
BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 2
MEDLINE/PUBMED	((human papillomavirus[MeSH Terms]) AND vaccines[MeSH Terms]) OR papillomavirus vaccines[MeSH Terms]

4.3. Variables

Las variables que se analizaron en el estudio fueron las siguientes:

1. **Diseño del estudio.** Tipo de investigación que se ha llevado a cabo en cada documento. Se clasificaron según la normativa APA (*American Psychological Association*) en las siguientes categorías: Estudio empírico (investigación), reseña de la literatura (revisión), artículo teórico, artículo metodológico, estudio de casos y otro tipo de artículos.
2. **Bases de datos.** Se especificaron el tipo de bases de datos donde se ha indexado el documento, durante la búsqueda (Medline/PubMed, Scielo, Lilacs y Cuiden).
3. **País.** Lugar donde se han realizado los estudios.
4. **Edad de administración.** Edad más prevalente de la administración de la vacuna.
5. **Efectividad de la vacunación.** Capacidad del efecto deseado de la vacuna del VPH.
6. **Efectos adversos.** Síntomas indeseables previstos que podían presentar los pacientes ante la administración de la vacuna del VPH.
7. **Contraindicaciones.** Advertencia sobre el efecto nocivo de la vacuna que tiene dentro del organismo.

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Documentación científica nacional e internacional de acceso libre relacionada con la vacunación contra el VPH.
- Publicaciones que comprendieron el periodo entre el 31/12/2005 al 31/12/2015, ambos incluidos.
- Se incluyeron ensayos clínicos, guías clínicas, libros, revisiones bibliográficas, artículos y monografías.
- Publicaciones escritas en catalán, castellano e inglés con acceso al texto completo.
- Artículos que hicieran referencia a la especie humana.

Criterios de exclusión:

- Documentos de pago.
- Publicaciones que no estaban dentro de las fechas establecidas.
- Artículos que no contuvieran abstract incluido en la bases de datos.
- Todos los que no incluyeron los criterios de inclusión.

4.5. Instrumentos de medida / Recogida de datos

Como instrumentos de medida para el estudio, se elaboró una tabla de análisis y síntesis a través de los programas Microsoft Office Word y Microsoft Office Excel (ver *Anexo 3*). Se introdujo la información recogida de cada artículo, donde se reflejaron todas las variables de estudio anteriormente mencionadas. Los datos extraídos se resumieron gráfica y numéricamente, con el objetivo de poder extraer las conclusiones adecuadas.

4.6. Método de análisis de datos

El análisis de los datos se llevó a cabo a través de una descripción de las variables categóricas y cuantitativas. Para el análisis cuantitativo se realizó el recuento de los artículos (frecuencias) y se mostró el porcentaje de los mismos que contenían las variables, las cuales se analizaron mediante el programa Microsoft Office Excel. Por otro lado, se llevó a cabo un análisis cualitativo de la información encontrada con el objetivo de analizar el contenido y transcribir los datos para dar respuesta a nuestra pregunta y categorizar los temas hallados en relación a las variables cualitativas del estudio.

4.7. Aspectos éticos

En nuestro trabajo, no se incluyeron los aspectos éticos, ya que es una revisión bibliográfica de la literatura.

4.8. Limitaciones

Las limitaciones planteadas dependieron directamente de los criterios de inclusión y exclusión escogidos para realizar la búsqueda. Por tanto, hubo una pérdida de artículos ya que no estaban en bases científicas, igual que aquellos artículos que no contuvieran “abstract” en su contenido. Para acotar la búsqueda se realizó una lectura en diagonal inicial, a través del “abstract”; de esta manera se seleccionaron aquellos artículos que debían ser analizados más en profundidad. Muchos artículos científicos fueron excluidos al realizar la búsqueda bibliográfica en fuentes de acceso libre (free full text); este hecho limitó la muestra, ya que se perdieron muchos artículos por ser de pago y con un gran valor científico. Por otro lado, se acotó la búsqueda especificando únicamente aquellos documentos relacionados con el ser humano, ya que la investigación estaba relacionada con la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano. Otra limitación utilizada en la selección de artículos, fue la de aquellos documentos cuya publicación estuviera comprendida en el período establecido (31/12/2005 al 31/12/2015, ambos incluidos).

Además, se produjeron pérdidas de publicaciones a causa del idioma, debido a que únicamente se incluyeron aquellos artículos publicados en castellano, catalán e inglés, descartando idiomas como por ejemplo el alemán, italiano, portugués, francés o chino. Asimismo, otras de las limitaciones fueron estudios no publicados y comunicaciones que se expusieron en los congresos, ya que el acceso a éstas es restringido.

4.9. Cronograma

Septiembre						
L	M	X	J	V	S	D
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	28	30				

Octubre						
L	M	X	J	V	S	D
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

Noviembre						
L	M	X	J	V	S	D
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

Diciembre						
L	M	X	J	V	S	D
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Enero						
L	M	X	J	V	S	D
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31


Febrero						
L	M	X	J	V	S	D
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29						

Marzo						
L	M	X	J	V	S	D
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Abril						
L	M	X	J	V	S	D
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

Mayo						
L	M	X	J	V	S	D
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Junio						
L	M	X	J	V	S	D
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

	Elección del tema		Resultados
	Entrega 1.Solicitud / 2.Registro TFG		Discusion
	Tutorías		Conclusiones
	Programación del TFG I - II		Entrega memoria de seguimiento / final
	Búsqueda bibliográfica		Tribunal memoria de seguimiento TFG I
	Introducción		Reunión comisión TFG
	Objetivos		Avaluación
	Metodología		Jornada de TFG II
	Correcciones		Tribunal final
	Preparación presentación power point		

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Siguiendo la metodología indicada, se realizaron dos estrategias de búsqueda (ver tabla 5 y tabla 6) a través de las cuatro bases de datos. Se obtuvieron 8.515 artículos iniciales, descartándose 6.521 por no cumplir los criterios de inclusión y no ser útiles para el estudio. Para elaborar la muestra final, en la primera estrategia de búsqueda se obtuvieron 96 artículos y de la segunda se adquirieron 51. Finalmente, mediante la suma de las dos estrategias de búsqueda quedó una muestra de 147 artículos. (Ver figura 1. Diagrama de flujo del estudio). (Ver anexo 3. Tabla 4. Muestra el análisis y síntesis de los documentos).

TABLA 5. Primera estrategia de búsqueda

Medline search:
"papillomaviridae"[MeSH Terms] AND "vaccines"[MeSH Terms] AND ((hasabstract[text] AND "loattrfree full text"[sb]) AND ("2005/12/31"[PDAT]: "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (Catalan[lang] OR English[lang] OR Spanish[lang]))
Primera estrategia de búsqueda en Medline

TABLA 6. Segunda estrategia de búsqueda

Medline search:
("papillomaviridae"[MeSH Terms] AND "vaccines"[MeSH Terms]) OR "papillomavirus vaccines"[MeSH Terms] AND ((hasabstract[text] AND "loattrfree full text"[sb]) AND ("2005/12/31"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (Catalan[lang] OR English[lang] OR Spanish[lang]))
Segunda estrategia de búsqueda en Medline

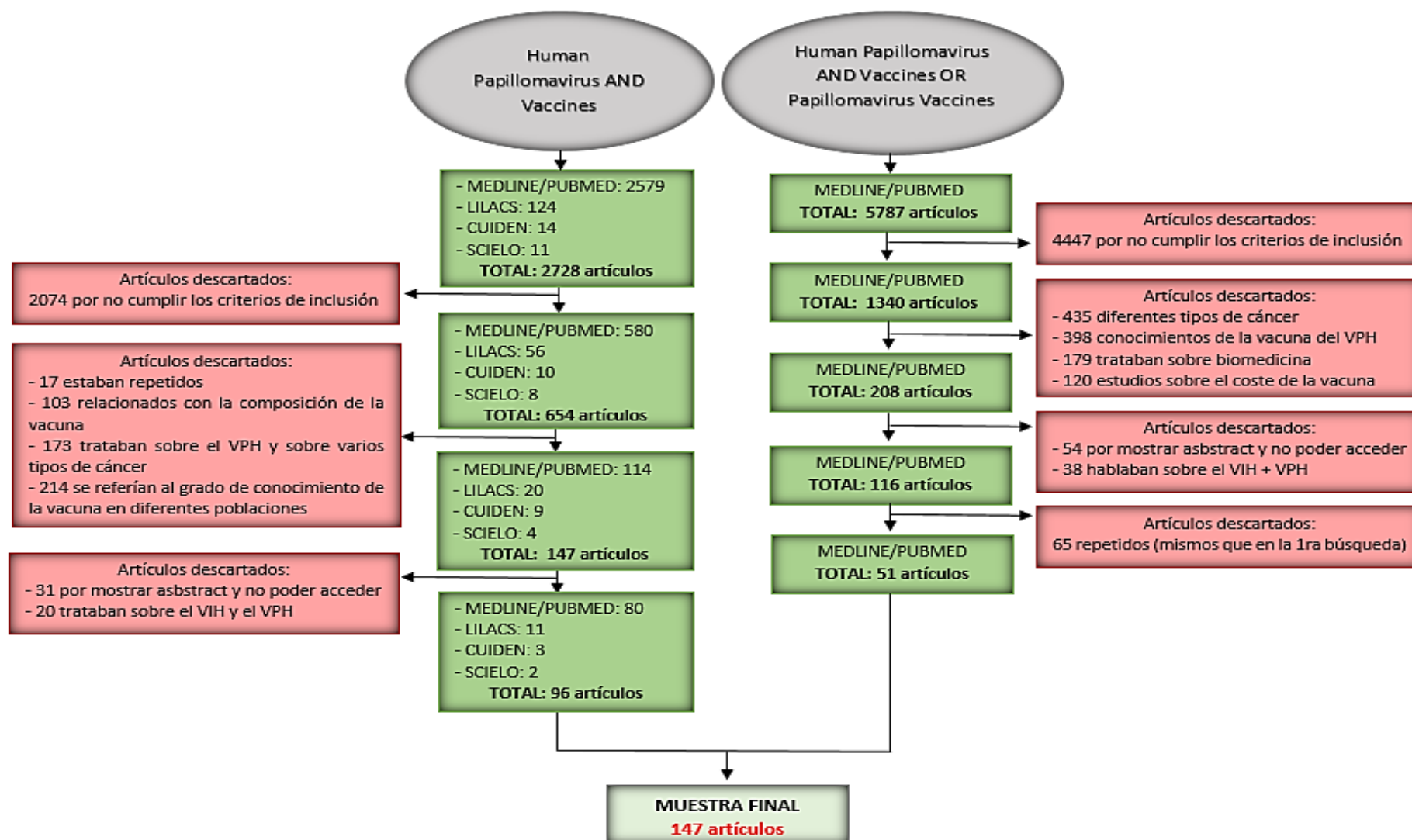


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio

En cuanto a las cuatro bases de datos utilizadas, MEDLINE fue la que más artículos aportó con un 89,1% (131 artículos), ya que posiblemente sea la de mayor impacto a nivel internacional, seguida de LILACS con 7,5% (11), posteriormente CUIDEN con 2% (3) y finalmente SCIELO con 1,4% (2 artículos). (Ver gráfico 1. Número de artículos por Bases de datos).

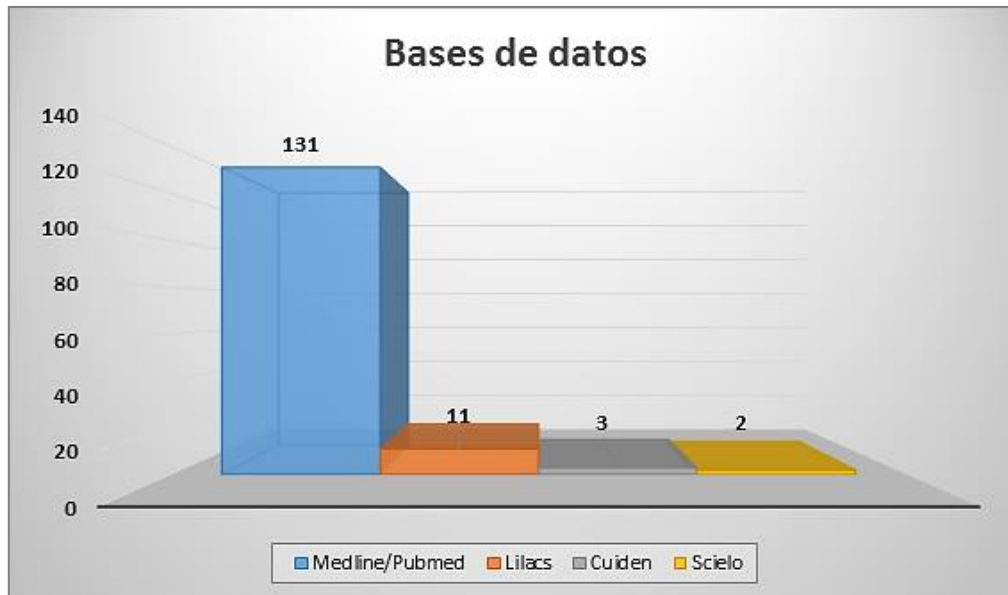


Gráfico 1. Número de artículos por Bases de datos

De los 147 documentos que se analizaron finalmente, según la nomenclatura APA¹⁷, el 50% pertenecieron a estudios empíricos (73 artículos), un 20% a artículos teóricos (30), seguido de un 15% referidos a reseñas literarias (22), el 12% a artículos metodológicos (18) y finalmente con un 3% se correspondieron a estudios de casos (4 artículos). (Ver gráfico 2. Diseño de estudio).

Tal y como se puede observar, la mayoría pertenecieron a estudios empíricos, este hecho reveló que el VPH y la vacunación contra éste, son métodos relativamente recientes y sería necesario que se desarrollasen más estudios relacionados con las vacunas contra el VPH, ya que se están descubriendo que cada vez hay más tipos de VPH y muchas de las neoplasias anales, bucales, faríngeas, de cabeza o incluso del cuello, son causadas por este virus. Por ello, sería necesario seguir investigando las vacunas existentes, incluso las de nueva generación, ya que no solo es un virus que afecta a la mujer, también se ha comprobado que afecta tanto a los niños como a los hombres, y por ello es de vital importancia realizar una vacunación que incluya todos los géneros, tal y como refleja Bosch¹⁸. Asimismo, en nuestro país, según el calendario de vacunación sistemático, sólo se vacuna a niñas (Cervarix®, VPH 16 y 18) a diferencia de otros, como por ejemplo EEUU, Australia, Canadá o Reino Unido, en los que la vacunación está recomendada tanto a niños como a hombres.

Tal y como muestran Karnes ¹⁹, Mariani et al.²⁰, Marty et al.²¹ y Jenkins et al.²² sería recomendable introducir a los niños en el calendario de vacunación sistemática, o incluso cambiar el tipo de vacunas (Gardasil® VPH 6, 11, 16 y 18) debido a que ésta además de proteger del cáncer de cérvix, previene las verrugas anogenitales, entre otros tipos de cánceres, patología que afecta a ambos sexos. Cabe destacar, según la literatura hallada no se encontró ningún artículo que estuviera en contra de la vacunación del VPH.

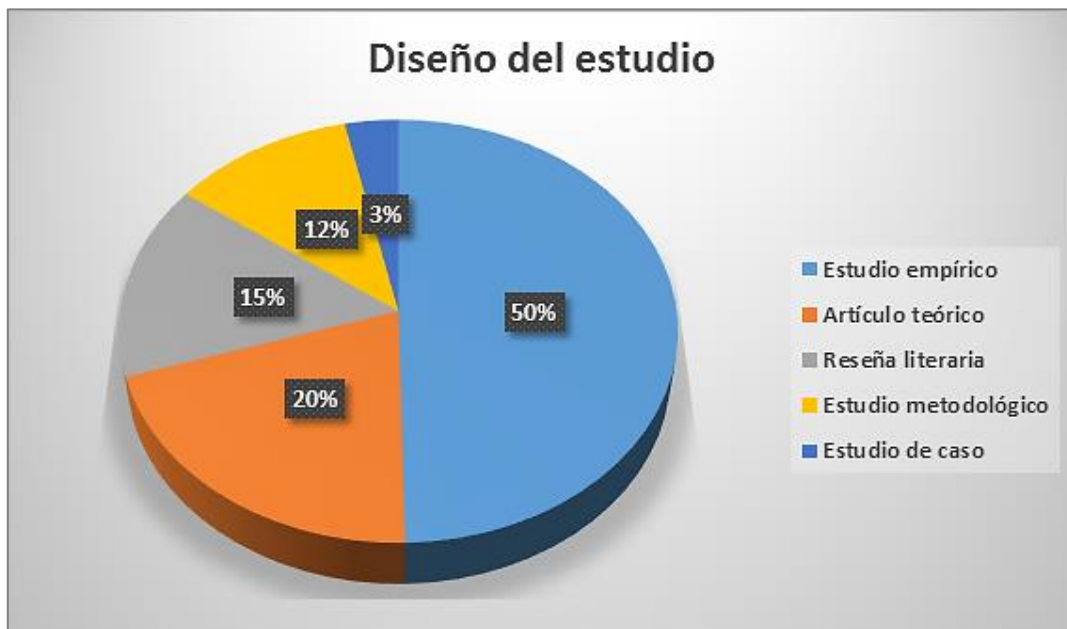


Gráfico 2. Diseño de estudio

En cuanto a la nacionalidad reflejada en el estudio, en un 40,82% (60 artículos), no se mostraba el país donde se realizó, siendo Estados Unidos donde se halló mayor número de publicaciones con un 19% (28) (ver tabla 5. País. Lugar donde se han realizado los estudios), seguramente debido a que es uno de los países en los que a nivel internacional se realiza un mayor número de estudios y donde se concentran las revistas de mayor impacto. Quizás, es el país que obtiene mayor financiación y facilidad al publicar en inglés, lenguaje más usado en las revistas de alto impacto. Además, el índice de revistas publicadas en países de habla no inglesa, principalmente los de habla castellana, tienden a hacerlo también en el mismo idioma; este hecho acostumbra a ser cada vez más común, ya que de esta manera se consigue abarcar un público mayoritario. ^{23,24} Por lo tanto, el uso del inglés se convierte en el eje vertebrador que vehicula la transmisión científica.

En ese análisis, se observaron países en los que no se vacunan a las adolescentes contra el VPH, como China y en menor medida, algunos países árabes; sin embargo, se realizan estudios para comprobar el grado de conocimiento de los profesionales y la población, el tipo más prevalente de

VPH, sobretudo los oncogénicos, y el coste-beneficio de las vacunas si se implantaran. Una de las consecuencias del bajo índice de vacunación, en países en vías de desarrollo, fueron cuestiones éticas y falsas creencias, incluso en algunos países se consideraba un tema tabú, ya que, por el hecho de hablar sobre el VPH, se creía que estaban más expuestos al riesgo de contagio²⁵.

TABLA 5. País. Lugar donde se han realizado los estudios

País	Nº artículos	Porcentaje (%)
EEUU	28	19%
Estudios realizados en varios países	25	17%
Canadá	10	6,8%
Costa rica, Reino Unido	9	6,2%
España, Holanda	5	3,4%
Australia, Japón, China	4	2,7%
Argentina, Colombia, Finlandia, Bélgica, Chile, Italia	3	2%
Venezuela, Méjico, Suecia, Dinamarca, África, Brasil, Malasia	2	1,4%
Perú, Suiza, Francia, Bangladesh, Taiwán, Corea, Escocia, Noruega, Hungría, Alemania, Suecia, Estonia	1	0,7%
Artículos donde no se reflejaba el país donde se realizó el estudio	60	40,82%
TOTAL	147	100%

La edad de administración de la vacunación osciló de los 9 a los 26 años, tal y como recomienda la OMS. Ya que, la vacunación aumenta la eficacia y previene el índice de contagios frente al virus del Papiloma Humano en personas que no hubiesen tenido previamente relaciones sexuales y/o hubieran estado expuestas al VPH^{26,27}. No obstante, en un 27,9% (32 artículos) no constaban la edad de la vacunación, sin embargo, sí que hablaban de la importancia de la vacunación frente al VPH.

Pese a que existió una gran variabilidad en la edad de administración de la vacuna, fue las edades de 11 y 12 años las indicadas con mayor prevalencia para la vacunación sistemática en la mayoría de los países, éstos correspondieron a un 25,2% (29 artículos). Sin embargo, principalmente en los países subdesarrollados, sobretudo en Sudamérica, la edad de vacunación fue a partir de los 9 años (*ver tabla 6. Edad de administración de la vacuna*).

Este hecho podría ser debido a que en esa población es la etapa en la que empiezan a mantener relaciones sexuales, la cual, es más temprana en comparación con los países desarrollados²⁵.

Esta disparidad en la edad de administración de la vacuna puede ser atribuible a la falta de conocimiento por parte de la población y sobre todo a la decisión de los padres en vacunar a sus hijos. Además, el mito que más se asoció a la vacunación contra el VPH fue el temor de los padres a la promiscuidad sexual como respuesta de los adolescentes o las falsas creencias que esta vacuna previene el resto de las ITS.

Sin embargo, estudios recientes posteriores a la comercialización de la vacuna mostraron que la desinhibición sexual no fue el motivo principal para no recibir la vacuna, dado que los resultados no demostraron ninguna evidencia de incremento en los índices de conductas sexuales desinhibidas en la población vacunada; por el contrario, las jóvenes vacunadas refirieron tener la necesidad de continuar con la práctica de conductas sexuales seguras tras la vacunación^{25, 28}.

Además, no todos los profesionales ofrecieron una información clara y fidedigna, ya sea a causa de sus propias creencias frente a la no-vacunación contra el VPH. Se deberían unificar criterios para dar una información transparente y verídica de la vacunación y los efectos del VPH si no se vacunan²⁹.

TABLA 6. Edad de administración de la vacuna.

Edad de administración	Nº artículos	Porcentaje (%)	Edad de administración	Nº artículos	Porcentaje (%)
9-10 años	1	0,86%	11-14 años	1	0,86%
9-12 años	2	1,74%	11-17 años	1	0,86%
9-13 años	5	4,34%	11-18 años	1	0,86%
9-14 años	2	1,74%	11-26 años	3	2,60%
9-15 años	2	1,74%	>12 años	13	11,30%
9-18 años	1	0,86%	12-13 años	9	7,83%
9-25 años	1	0,86%	12-15 años	2	1,74%
9-26 años	9	7,82%	12-16 años	1	0,86%
>9 años	3	2,60%	12-17 años	3	2,60%
>10 años	3	2,60%	12-16 años	1	0,86%
10-12 años	1	0,86%	12-18 años	2	1,74%
10-14 años	4	3,47%	12-26 años	1	0,86%

Edad de administración	Nº artículos	Porcentaje (%)	Edad de administración	Nº artículos	Porcentaje (%)
10-16 años	3	2,60%	13-18 años	1	0,86%
10-17 años	1	0,86%	13-26 años	7	6,08%
10-18 años	1	0,86%	15-22 años	1	0,86%
10-25 años	1	0,86%	16-26 años	1	0,86%
>11 años	3	2,60%	Artículos donde no se reflejaba la edad de administración	32	27,9%
11-12 años	29	25,2%			
TOTAL: 147 artículos (100%)					

Respecto a la efectividad de las tres vacunas, en los resultados de los ensayos clínicos elaborados en ambos sexos, demostraron que eran altamente seguros y eficaces. Asimismo, los estudios realizados tanto con la vacuna tetravalente como con la bivalente mostraron que éstas son inmunogénicas, seguras y bien toleradas en niñas y niños pre-adolescentes^{7, 30}.

La efectividad de la vacuna Gardasil® (Tetravalente) osciló entre el 95% y el 100% en aproximadamente la mitad de los artículos (75 artículos) (*ver tabla 7. Efectividad de la vacunación Gardasil®*). Al igual que en la vacuna Cervarix® (Bivalente) en la que se indicó igual efectividad en 82 estudios. Cabe destacar, que gran parte de artículos analizados reflejaban el 100% de la efectividad de la vacuna (37) (*ver tabla 8. Efectividad de la vacunación Cervarix®*).

Y, por último, en la vacuna Gardasil® Nonavalente (*ver anexo 5*), comprendió una efectividad entre el 98% y el 100% (8). Sin embargo, hay que tener presente que ésta es una vacuna de segunda generación y por tanto aún no hay suficientes estudios publicados sobre su efectividad. (*Ver tabla 9. Efectividad de la vacunación Gardasil® Nonavalente*).

TABLA 7. Efectividad de la vacunación Gardasil®

EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN					
GARDASIL®	Nº artículos	Porcentaje (%)	GARDASIL®	Nº artículos	Porcentaje (%)
100%	30	20,4%	93%	1	0,68%
99,5	1	0,68%	92%	1	0,68%
99%	6	4%	91%	1	0,68%
98	13	8,85%	90%	4	2,74%
97,5%	1	0,68%	88%	1	0,68%
97%	3	2%	83%	1	0,68%
96%	3	2%	80%	1	0,68%
95%	18	12,5%	Artículos que no hablaban de esta vacuna	62	42,17%
TOTAL: 147 artículos (100%)					

TABLA 8. Efectividad de la vacunación Cervarix®

EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN		
CERVARIX®	Nº artículos	Porcentaje (%)
100%	37	25,2%
99%	10	6,80%
99,5%	1	0,68%
98,5%	1	0,68%
98%	14	9,52%
97%	5	3,40%
96%	4	2,74%
95%	10	6,80%
93%	5	3,40%
92,5%	1	0,68%

EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN		
CERVARIX®	Nº artículos	Porcentaje (%)
90%	3	2,05%
89,5%	3	2,05%
83%	3	2,05%
Artículos que no hablaban de esta vacuna	52	35,4%
TOTAL: 147 artículos (100%)		

TABLA 9. Efectividad de la vacunación Gardasil® Nonavalente

EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN		
GARDASIL® NONAVALENTE	Nº artículos	Porcentaje (%)
100%	6	4,2%
99%	1	0,6%
98%	1	0,6%
Artículos donde no se reflejaba esta vacuna	139	95%
TOTAL: 147 artículos (100%)		

En cuanto a los efectos adversos de la vacuna, cabe destacar que en el 23,6% de los artículos analizados (94) no figuraban. En los que se hallaron, los más prevalentes fueron el dolor en el lugar de la punción en un 10% (40), seguido de la inflamación en un 7,5% (30) y eritema en un 7% (28). Además, como efectos adversos graves, aparecieron el síndrome regional de dolor complejo, hipotensión ortostática o incluso la muerte³¹; en este último caso, se realizó un estudio clínico en el que participaron 31.173 personas, relacionado con la vacunación contra el VPH, en el cual falleció una mujer aproximadamente 17 meses después de la segunda dosis de la vacuna Cervarix® a causa de la enfermedad de Crohn³². (Ver tabla 10. Efectos adversos de la vacuna).

TABLA 10. Efectos adversos de la vacuna

Efectos adversos	Nº artículos*	Porcentaje (%)	Efectos adversos	Nº artículos*	Porcentaje (%)
Dolor en el lugar de punción	40	10%	Psoriasis	1	0,2%
Inflamación	30	7,5%	Tiroiditis autoinmune	1	0,2%
Eritema	28	7,0%	Vasculitis	1	0,2%
Cefalea	27	6,8%	Muerte (causado por enfermedad de Crohn, no tenía antecedentes)	1	0,2%
Fiebre	20	5,0%	Infección ginecológica por Chlamydia	1	0,2%
Fatiga	17	4,3%	Infección Gonocócica	1	0,2%
Síncope	16	4,0%	Artropatía reumatoide	1	0,2%
Náuseas	15	3,8%	Neuritis óptica	1	0,2%
Erupción cutánea	9	2,2%	Parálisis craneal	1	0,2%
Mialgia	9	2,2%	Bronquitis	1	0,2%
Prurito en lugar de punción	8	2,0%	Ictus	1	0,2%
Síntomas gastrointestinales	7	1,8%	Apendicitis	1	0,2%
Artralgias	6	1,5%	Dolor faríngeo	1	0,2%
Anafilaxia	5	1,3%	Apatía	1	0,2%
Mareos	5	1,3%	Apendicitis	1	0,2%
Malestar intestinal	4	1,0%	Tos	1	0,2%
Hipertensión	4	1,0%	Disnea	1	0,2%
Síndrome de Guillain - Barré	4	1,0%	Insomnio	1	0,2%
Broncoespasmo severo	3	0,7%	Artritis	1	0,2%
Evolución anormal del embarazo	2	0,5%	Lupus eritematoso sistémico	1	0,2%
Enfermedad tromboembólica	2	0,5%	Alopecia	1	0,2%

Efectos adversos	Nº artículos*	Porcentaje (%)	Efectos adversos	Nº artículos*	Porcentaje (%)
venosa					
Dolor abdominal	2	0,5%	Migraña	1	0,2%
Síndrome taquicardia postural ortostática	2	0,5%	Mielitis transversa	1	0,2%
Dolor y debilidad en EEII	2	0,5%	Encefalomiелitis aguda desmielinizante	1	0,2%
Convulsiones	2	0,5%	Diarrea	1	0,2%
Infección del tracto respiratorio superior	1	0,2%	HTA	1	0,2%
Malaria	1	0,2%	Parálisis facial	1	0,2%
Hemorragia vaginal	1	0,2%	Trastornos autoinmunes	1	0,2%
Dismenorrea	1	0,2%	Síndrome de dolor regional complejo	1	0,2%
Nasofaringitis	1	0,2%	Hipotensión ortostática	1	0,2%
Trastornos de los nervios craneales	1	0,2%	Documentos donde no se reflejaban los efectos adversos	94	23,6%

*Número de artículos en los que aparecen los efectos adversos

Al analizar las contraindicaciones de la vacuna se objetivó que en un 73,6% (117 artículos), no constaban. En los que se detallaron, la mayoría de éstos eran el embarazo (puede causar un daño irreversible en el feto y aborto espontáneo) 15,7% (25), seguido de la hipersensibilidad a algún componente de la vacuna como por ejemplo la levadura o el látex 6,3% (10). (Ver tabla 11. *Contraindicaciones de la vacuna*).

Asimismo, tanto los efectos adversos como las contraindicaciones más comunes relacionados con las vacunas contra el VPH, demostraron su similitud al resto de las vacunas implementadas en los calendarios vacunales, por ello no se justifica la no vacunación contra este virus³³.

TABLA 11. Contraindicaciones de la vacuna

Contraindicaciones	Nº artículos **	Porcentaje (%)
Embarazo	25	15,7%
Hipersensibilidad a algún componente de la vacuna	10	6,3%
Tromboembolismo venoso	2	1,3%
Síndrome de Guillain - Barré	2	1,3%
Trombocitopenia	1	0,6%
Lupus eritematoso	1	0,6%
Lactancia	1	0,6%
Documentos donde no se reflejaban las contraindicaciones	117	73,6%

****Número de artículos en los que aparece la contraindicación**

6. CONCLUSIONES

La efectividad de la vacunación contra el VPH fue del 95-100% siempre y cuando se administraran las dosis recomendadas, tanto en mujeres como en hombres jóvenes que no hayan tenido relaciones sexuales previas. Y en menor medida, en personas que hayan tenido algún tipo de exposición con el virus. Asimismo, la cobertura de la vacuna también fue efectiva en personas que han estado expuestas post-vacunación³⁴.

De la muestra final no se encontró ningún artículo en contra de la vacunación del VPH, sin embargo, una minoría (0,2%) mencionaban efectos adversos graves y contraindicaciones.

Los efectos adversos más prevalentes correspondientes a la administración de la vacuna, fueron dolor en el lugar de punción, inflamación y eritema. Como efectos adversos graves, aparecieron el síndrome regional de dolor complejo, hipotensión ortostática o incluso la muerte.

Respecto a las contraindicaciones de la vacuna, el embarazo fue una de las limitaciones más relevantes, ya que puede causar un daño irreversible en el feto y aborto espontáneo.

La edad más prevalente de la administración de la vacuna osciló entre los 11-12 años mayormente en niñas, sin embargo, en muchos países ya se aplica la administración también en niños. Por otro lado, la OMS recomienda administrar la vacuna entre los 9 y los 26 años, en ambos sexos.

Según los estudios realizados, se ha demostrado que las tres vacunas fueron inmunogénicas, seguras y bien toleradas en ambos sexos. Asimismo, la efectividad de la vacuna bivalente como la tetravalente osciló entre el 95% y el 100%. Sin embargo, la vacuna nonavalente comprendió entre el 98% y el 100%; cabe destacar que al ser una vacuna de segunda generación carecen ensayos clínicos publicados relacionados con su efectividad.

7. IMPLICACIÓN EN LA PRÁCTICA PROFESIONAL

Nosotras, desde nuestra práctica asistencial hemos podido comprobar que existe falta de información, por parte de los usuarios, sobre el Virus del Papiloma Humano y los efectos que éste provoca. Además, existe desconocimiento sobre las lesiones cutáneas, responsables de los condilomas-verrugas genitales; o lesiones mucosales, vinculadas a las neoplasias anogenitales (cérvix, vulva, vagina, ano, recto, pene, cavidad bucal, orofaringe y laringe) relacionadas con el VPH y la vacunación contra éste, ya sea en pediatras, ginecólogos e incluso enfermeras. Por tanto, es recomendable el uso de herramientas, para potenciar una comunicación verbal, visual y escrita relacionada con el Virus del Papiloma Humano, el diagnóstico precoz y su prevención.

Los profesionales de la salud deben recibir información adecuada, asegurando así el éxito de la vacuna contra el VPH y su inclusión en el calendario de vacunación en ambos sexos. Sobre todo, por parte de enfermería ya que éstas son las que tienen un contacto más directo con el paciente; por ello tienen que realizar una educación para la salud de calidad.

Como aportación a la innovación en esta temática se necesitaría fomentar los conocimientos de los adolescentes y padres, sería conveniente impartir clases educativas en los institutos, centros cívicos y Centros de Atención Primaria sobre el VPH, vacunas, métodos de prevención, lugar donde acudir y/o facilitarles un número de teléfono e incluso crear una aplicación interactiva, con soporte de un profesional sanitario, que resolviera las dudas suscitadas relacionadas con el tema. Además, la creación de campañas publicitarias con un alto impacto social, TV, radio e incluso en baños públicos, accederían a un mayor radio de población.

Sería recomendable realizar un estudio para constatar el grado de conocimiento de los profesionales sanitarios, mediante cuestionarios (on-line o en papel). A posterior y dependiendo del nivel de información de éstos, se impartirían clases en los centros sanitarios, por parte de profesionales expertos, de esta manera se unificarían criterios y conocimientos para poderlos transmitir a los pacientes. Ya que existe carencia de información por parte de los profesionales hacia la población, y ésta tiene el derecho de conocer y poder decidir sobre su salud.

Por otro lado, tras la lectura de varios artículos se ha comprobado que en nuestro país, según el calendario de vacunación sistemático, sólo se vacuna a niñas (Cervarix®)^{5,15}. Sin embargo, muchos estudios demostraron que tanto la vacuna bivalente como la tetravalente son seguras y eficaces en ambos sexos^{7, 30}. Por ello, sería recomendable implantar la vacunación sistemática tanto a niñas como a niños, o incluso cambiar el tipo de vacunas (Gardasil®) ya que el coste-beneficio sería más efectivo debido a que ésta además de proteger del cáncer de cervix, previene las verrugas anogenitales, entre otros tipos de cánceres, patología que afecta a ambos sexos.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Dorland WA. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina. 30ª ed. Madrid:Elsevier; 2005.
- (2) Squiquera L. Virus del Papiloma Humano. Revisión e indicaciones terapéuticas. Rev Argent Dermatol [revista en Internet] 2006 [acceso 4 d enero de 2016]; 87 (1): 28-41. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v87n1/v87n1a03.pdf>
- (3) OMS. Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano. Orientaciones normativas y programáticas par los países [sede Web]. Ginebra: who.int; 2006 - [acceso 4 de enero de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69654/1/WHO_RHR_06.11_spa.pdf
- (4) Paz-Zulueta M, Fernández - Feito A, Amparán Ruiz M, Azofra Olave A, Marín Seco Y, Ojugas Zalabas S, et al. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo no vacunables dentro del programa de Detección Precoz de Cáncer de Cérvix en Cantabria. Atención Primaria [revista en Internet] 2015 [acceso 3 de enero de 2016]; 48 (1): 1-9. Disponible en: [http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S0212-6567\(15\)00267-X-S100](http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S0212-6567(15)00267-X-S100)
- (5) Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en línea de la AEP [sede Web]. Madrid: vacunasaep.org; 2015 -[actualizada en mayo de 2015; acceso 8 de enero de 2016]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/printpdf/documentos/manual/cap-42>
- (6) Ministerio de Salud del Gobierno de Argentina. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) [sede Web]. Buenos Aires: msal.gob.ar; 2014 - [acceso 6 de enero de 2016]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000449cnt-2014-02_lineamientos-tecnicos-vph-2014.pdf
- (7) Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. Enferm Infecc Microbiol Clin [revista en Internet] 2015 [acceso 6 de enero de 2016]; 33 (5): 342–354. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=90422110&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=28&ty=46&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v33n05a90422110pdf001.pdf

(8) Porth CM. Fisiopatología. Salud-enfermedad:un enfoque conceptual.7ª ed. Madrid: Médica Panamericana;2010

(9) Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Vacunas contra el virus del papiloma humano. Documento de posición de la OMS [revista en internet] 2009 [acceso 13 de enero de 2016]; 84 (15): 117-132. Disponible en: http://www.aepcc.org/download/documentos/2-WHO_Report_HPV_Spanish.pdf

(10) Centros para el control y la Prevención de Enfermedades. Infección genital por VPH: Hoja informativa [sede Web]. Atlanta: cdc.gov; 2015-[actualizada el 14 de enero de 2016; acceso el 14 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-s.htm>

(11) Albero Abril G, Bellobí Fava C, Borràs Balada J, Bosch José FX, Castellsagué Piqué X, Cortés Bordoy X, et al. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención [monografía en internet]. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología; 2006 - [acceso 7 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/4monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf>

(12) Diestro Tejada MD, Serrano Velasco M, Gómez-Pastrana Nieto F. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). Oncología (Barc) [revista en Internet] 2007 [acceso 7 de enero de 2016] ; 30 (2): 14-31. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352007000200002

(13) OMS. Infecciones de transmisión sexual [sede Web]. Ginebra: who.int; 2015-[acceso 13 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/es/>

(14) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España [sede Web]. Madrid: msssi.gob.es; 2013 - [acceso 7 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf>

(15) OMS. Control integral del càncer cervicouterino. Guia de pràctiques essencials [sede Web]. Ginebra: who.int; 2015-[acceso 13 de enero de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/203561/1/9789243548951_spa.pdf?ua=1

(16) Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunaciones de la AEP [sede Web]. Madrid: vacunasaep.org; 2016 - [acceso 10 de enero de 2016]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2016>

(17) Torres S, González A, Vavilova I. La cita y referencia bibliográfica: Guía basada en las normas APA [monografía en Internet]. 3ª ed. Buenos Aires: Biblioteca central UCES; 2015 [acceso 15 de abril de 2016]. Disponible en: http://www.uces.edu.ar/biblioteca/Citas_bibliograficas-APA-2015.pdf

(18) Bosch X, Broker T, Forman D, Moscicki AB, Gillison M, Doorbar J, et al. Comprehensive Control Of Human Papillomavirus Infections And Related Diseases. HHS [revista en Internet] 2013 [acceso 15 de abril de 2016]; 31(8): 1-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062073/>

(19) Karnes JB, Usatine RP. Management of External Genital Warts. American Family Physician [revista en Internet] 2014 [acceso 16 de abril de 2016]; 90(5): 312-18. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2014/0901/p312.html>

(20) Mariani L, Vici P, Souligori B, Checcucci-Lisi G, Drury R. Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4HPV) Vaccine on Genital Warts: A Systematic Review. Advances in Therapy [revista en Internet] 2015 [acceso 17 de abril de 2016]; 32: 10-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311067/>

(21) Marty R, Roze S, Breesse X, Largeron N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. BioMed Central [revista en Internet] 2013 [acceso 17 de abril de 2016]; 13: 10. Disponible en: <https://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/#ejemplos>

(22) Jenkins M, Chiriva-Internati M, Mirandola L, Tonroy C, Tedjarati S, Davis N, et al. Perspective for Prophylaxis and Treatment of Cervical Cancer: An Immunological Approach. HHS [revista en Internet]

2014 [acceso 18 de abril de 2016]; 31(1): 3-21. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164215/>

(23) Téllez JF, Morales LE, Estañol B. Análisis del factor de impacto de las revistas científicas latinoamericanas. Rev. Med. Chile [revista en Internet] 2007 [acceso el 17 de mayo de 2016]; 135 (4): 480-87. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872007000400010&script=sci_arttext

(24) Sociedad Española de Estudios de la Comunicación Iberoamericana [sede Web]. Chile: seeci.net; [acceso 18 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.seeci.net/chile/pdfs/indices.pdf>

(25) Ochoa FJ. Mitos y realidades de la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano. Gaceta Mexicana de Oncología [revista en Internet] 2015 [acceso 19 de mayo de 2016]; 14(4): 214-21. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-mitos-realidades-vacunacion-contr-el-90445798>

(26) Malo TL, Staras S, Bynum S, Giuliano AR, Shenkman EA, Vadaparampil ST. Human Papillomavirus Vaccines Administration Among Medicaid Providers Who Consistently Recommended Vaccination. HHS [revista en Internet] 2014 [acceso 19 de abril de 2016]; 41(1): 24-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962075/>

(27) Xiaoyang L, Feng A, Cui Y, Tobe RG. Prevention of human Papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer in China: How does HPV vaccination bring about benefits to Chinese women?. BioScience Trends [revista en Internet] 2013 [acceso 19 de abril de 2016]; 7(4): 159-67. Disponible en: <http://www.biosciencetrends.com/action/downloaddoc.php?docid=691>

(28) Urrutia MT, Concha X, Riquelme G, Padilla O. Conocimientos y conductas preventivas sobre cáncer cervicouterino y virus papiloma humano en un grupo de adolescentes chilenas. Rev. Chil. Infectol. [revista en Internet] 2012 [acceso 19 de mayo del 2016]; 29(6): 600-06. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182012000700003&script=sci_arttext

(29) Orkun T, Umit C, Seyfettin SK, Tamer C, Salim R, Cigdem D, et al. Awareness and Attitude Relating to the Human Papilloma Virus and its Vaccines Among Pediatrics, Obstetrics and Gynecology

Specialists in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev [revista en Internet] 2014 [acceso 19 de mayo de 2016]; 15 (24), 10723-28. Disponible en: http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume15_No24/10723-10728%208.28%20Orkun%20Tolunay.pdf

(30) Riethmuller D, Jacquard AC, Guilly JL, Aubin F, Carcopino X, Pradat P, et al. Potential Impact of a Nonavalent HPV Vaccines on the Occurrence of HPV-related Diseases in France. BioMed Central [revista en Internet] 2015 [acceso 19 de abril de 2016]; 15: 453. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4433025/>

(31) Asociación Española de Pediatría. La EMA revisará algunos aspectos de la seguridad de las vacunas frente al VPH -[sede Web]. Madrid: vacunasaep.org; 2015 -[actualizada en julio de 2015; acceso 20 de abril de 2016]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/la-ema-revisara-vacunas-vph#sthash.mu02ADG6.dpuf>

(32) Angelo MG, David MP, Zima J, Baril L, Dubin G, Arellano F, et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human Papillomavirus-16/18-ASO4-adjuvanted vaccine clinical trial programme. Pharmacoepidemiology and Drug Safety [revista en Internet] 2014 [acceso 20 de abril de 2016]; 23(5): 466-79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230467/>

(33) Álvarez MJ, Batalla C, Comín E, Gómez JJ, Pericas J, Pachón I, et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. Aten Primaria [revista en Internet] 2005 [acceso 19 de mayo de 2016]; 36(2): 66-84. Disponible en: <http://www.papps.es/upload/file/recomendaciones/2005/08-expertos-prevencion-infeccion.pdf>

(34) Tanton C, Soldan K, Beddows S, Mercer C, Waaler J, Field N, et al. High-risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer prevention in Britain: Evidence of differential uptake of interventions from a probability survey. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. [revista en Internet] 2015 [acceso 19 de mayo de 2016]; 24(5): 842-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435666/>

9. ANEXOS

Anexo 1. Calendario de Vacunaciones de la asociación Española de Pediatría 2016.

Vacuna frente al VPH. Solo para niñas, aunque se debe informar a los varones sobre la VPH-4. Administrar 2 dosis a los 11-12 años. Pautas de vacunación según el preparado vacunal: la vacuna tetravalente con pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 13 años y pauta de 3 dosis (0, 2, 6 meses) si 14 años o más y la bivalente con pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 14 años y pauta de 3 dosis (0, 1, 6 meses) si 15 años o más. Es posible su coadministración tanto con las vacunas de MenC, las de hepatitis A y B y con Tdpa.

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2016										
Comité Asesor de Vacunas										
VACUNA	Edad en meses						Edad en años			
	2	3	4	5	6-7	12	13-15	2-4	6	11-12
Hepatitis B ¹	HB		HB			HB				
Difteria, tétanos y tosferina ²	DTPa		DTPa			DTPa			Tdpa	Tdpa
Poliomielitis ³	VPI		VPI			VPI			VPI	
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ⁴	Hib		Hib			Hib				
Neumococo ⁵	VNC		VNC			VNC				
Meningococo C ⁶			MenC			MenC				MenC / MenACWY
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷						SRP		SRP		
Varicela ⁸							Var	Var		
Virus del papiloma humano ⁹										VPH 2 dosis
Meningococo B ¹⁰		MenB		MenB	MenB		MenB			
Rotavirus ¹¹	RV		RV		RV					
Gripe ¹²						Gripe (anual)				
Hepatitis A ¹³						HA 2 dosis				

 Sistemáticas financiadas	 Sistemáticas no financiadas	 Vacunas para grupos de riesgo
--	---	---

Anexo 2. Tabla 2. Eficacia vacunal frente a infección persistente y lesiones relacionadas con los VPH 6,11, 16 y 18 en mujeres adultas de 24 a 45 años.

Eficacia vacunal frente a infección persistente y lesiones relacionadas con los VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres adultas de 24 a 45 años			
	ATP % eficacia (IC 95%)	MITT-naïve % eficacia (IC 95%)	ITT % eficacia (IC 95%)
Vacuna tetravalente (FUTURE III)			
<i>Mujeres de 25-45 años</i>			
Infección persistente a los 6 meses, CIN o lesiones genitales externas	88,7 (78,1 a 94,8)	-	47,2 (33,5 a 58,2)
Infección persistente CIN, cualquier grado	89,6 (79,3 a 95,4)	-	49,0 (35,5 a 59,9)
CIN2/3	94,1 (62,5 a 99,9)	-	47,5 (16,3 a 67,7)
CIN2/3	83,3 (-37,6 a 99,6)	-	22,4 (-42,5 a 58,3)
Lesiones genitales externas	100 (30,8 a 100)	-	8,5 (-126,6 a 63,4)
Vacuna bivalente (VIVIANE)			
<i>Mujeres ≥ 26 años</i>			
Infección persistente a los 6 meses o CIN1+	81,1 (52,1 a 94,0)	74,0 (45,4 a 88,9)	43,9 (23,9 a 59,0)
Infección persistente a los 6 meses CIN1+	82,9 (53,8 a 95,1)	77,4 (49,7 a 91,1)	47,0 (25,4 a 62,7)
CIN1+	86,1 (-35,4 a 99,9)	75,5 (-49,4 a 98,3)	37,8 (-3,2 a 63,1)
CIN2+	100 (-100,7 a 100,0)	80,4 (-125,3 a 99,8)	29,1 (-22,5 a 59,6)
ASC-US+	93,7 (71,5 a 99,5)	86,1 (59,8 a 96,5)	57,2 (32,9 a 73,3)

ATP: análisis por protocolo; ASC-US: células atípicas de significado incierto; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIN1+: CIN grado 1 o más severa; CIN2+: CIN grado 2 o más severa; CIN2/3: CIN grado 2 y 3; ITT: análisis por intención de tratar; MITT: análisis por intención de tratar modificada; VPH: virus del papiloma humano.
Fuentes: Skinner et al.¹³ y Castellsagué et al.¹⁷.

Anexo 3. Tabla 4. Tabla de análisis y síntesis.

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
1. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review	Reseña de la literatura	LILACS	Brasil	10 - 17 años		Hinchazón, enrojecimiento, dolor, fiebre, síntomas gastrointestinales y cefalea	Embarazo
2. Vacuna contra el HPV: actualización	Artículo teórico	LILACS	Argentina	9 - 26 años (Niñas)		Síncopes y trombosis venosas	Hipersensibilidad a la levadura, embarazo
3. Vacuna HPV: importancia de su aplicación en pediatría	Artículo teórico	LILACS	Argentina	>11 años (Niñas)	- Niñas: 99% (Tetravalente), 96% (Bivalente) - Niños: 98%	Evolución anormal del embarazo	Embarazo, hipersensibilidad a algún componente de la vacuna
4. VPH	Artículo teórico	LILACS	Venezuela	Niñas: 11-26 años	-Tetravalente: Vph 16+18: 98%, Vph 6+11: 100% -Bivalente: >93%		Embarazo, hipersensibilidad a algún componente de la vacuna
5. Vacunación para virus papiloma humano: prevención de entidades precursoras del cáncer de cuello uterino	Artículo teórico	LILACS	Chile		100%: prevención de infecciones VPH específicas y en el desarrollo de CIN II-III	Eritema, dolor e hinchazón en el lugar de punción. <u>Tetravalente:</u> Fiebre, cefalea, náuseas, broncoespasmo severo, gastroenteritis, hemorragia vaginal, dolor	Embarazo

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
						en el sitio de inyección con limitación de movilidad articular. <u>Bivalente:</u> Efectos adversos sistémicos (dolores de cabeza, fatiga, síntomas gastrointestinales)	
6. Desarrollo de una vacuna profiláctica de segunda generación contra el papilomavirus humano	Artículo teórico	LILACS	Argentina		Cervarix + Gardasil: 99%		
7. Vacuna profiláctica contra virus de papiloma humano: una estrategia efectiva para disminuir el cáncer de cuello uterino	Artículo teórico	LILACS	Venezuela	A partir de los 10 años	<u>Tetraivalente:</u> vph 6,11, 16, 18: 100% (Future I) Future II: vph 16 y 18: 99% <u>Bivalente:</u> Mujeres sanas: vph 16 y 18: 100%. CIN2: 90%		Embarazo
8. Recomendaciones para la definición de la política de vacunación contra el virus	Artículo teórico	LILACS	Méjico	9 a 13 años	VPH 16 y 18: 100% (mujeres)		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
del papiloma en México							
9. La vacuna contra el virus del papiloma humano desde el punto de vista de la atención primaria en España	Artículo teórico	LILACS	España	9 a 12 años		Dolor en el lugar de punción	Embarazo y lactancia
10. La vacuna contra el virus del papiloma humano: una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino	Reseña literaria	LILACS	Colombia	9 a 15 años	100%		
11. Que hay en el horizonte sobre el virus del papiloma humano, vacunas y el control del cáncer cervical	Artículo teórico	LILACS	Perú	9 a 15 años	99%		
12. La política focalizada en el programa de vacunación contra el Virus del Papiloma Humano en México: aspectos éticos	Estudio empírico	SCIELO	Méjico	9-26 años	100%		
13. Ensuring access to HPV vaccines through integrated services: a reproductive health perspective	Artículo teórico	SCIELO	Suiza	9-25 años	Cervarix + Gardasil: 100%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
14. Análisis del efecto y la eficacia de la vacuna del Virus del Papiloma Humano	Estudio empírico	CUIDEN	España	9-26 años	Cervarix: 90% Gardasil: 95%	reacciones en el lugar de la inyección, síncope y cefaleas	
15. Razones para el optimismo y para la prudencia en el caso de la vacuna contra el virus del papiloma humano [Martínez-González AM, Carlos S, de Irala J. Vacuna contra el virus del papiloma humano: razones para el optimismo y razones para la prudencia.	Reseña literaria	CUIDEN	España	9-14 años	100%		
16. Avances en la prevención del cáncer de cuello de útero: vacunas VPH	Artículo teórico	CUIDEN	España	Niñas 10-14 años	90-100%		
17. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults.	Estudio empírico	MEDLINE	Estudio Multipaís	Varones de 16 - 26 años	Contra el condiloma acuminado 89,4%	inflamación leve y moderada, eritema, fiebre, náuseas	

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
18. Of disease associated with cervical cancer in Malaysia and potential costs and consequences of HPV vaccination.	Estudio empírico	MEDLINE	Malasia	a partir de 12 años	98%	Dolor en el lugar de la punción	Mujeres embarazadas
19. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study	Estudio empírico	MEDLINE	Japón	15 a 22 años	83%		
20. Vaccination of boys or catch-up of girls above 11 years of age with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: where is the greatest benefit for cervical cancer prevention in Italy?	Estudio empírico	MEDLINE	Italia	11 años	>95%		
21. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France	Estudio empírico	MEDLINE	Francia	Vacunación sistemática: 11-14 años. Vacunación puesta al día: 15-19 años.	100%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
22. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women.	Estudio empírico	MEDLINE	Multipaís		99%	≥ 2%: Dolor, hinchazón, eritema, prurito en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, fiebre, náuseas, mareos y fatiga	
23. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis.	Estudio empírico	MEDLINE			95%	Dolor en el lugar de la punción, dolor de cabeza, fatiga,	Embarazo
24. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial	Estudio empírico	MEDLINE	Multipaís		Cervarix: efectividad 96-100% , CIN+: vph 16:97.3%, Vph 18:94.5%, CIN2+: vh 16:98.2%, Vph 18: 100%, CIN3: vph 16+18:100%		
25. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review	Estudio empírico	MEDLINE	Australia, Nueva Zelanda, USA, Dinamarca , Alemania,	Australia: 12-13 años, Nueva Zelanda: 11-12 años, USA: 11-26 años, Dinamarca: 12	99%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
			Suiza.	años, Alemania: 12-17 años, Suiza: 10-13 años			
26. Is vaccine type seropositivity a marker for human papillomavirus vaccination? National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2010	Estudio empírico	MEDLINE	USA	Sistemática 11-12 años, recomendada: 13-26.	>93%		
27. Characteristics of a cluster-randomized phase IV human papillomavirus vaccination effectiveness trial	Artículo metodológico	MEDLINE	Finlandia	12-15 años	95%		
28. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).	Artículo teórico	MEDLINE		10 - 25 años	96%	Síncope	Embarazo

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
29. Post hoc analysis of the PATRICIA randomized trial of the efficacy of human papillomavirus type 16 (HPV-16)/HPV-18 AS04-adjuvanted vaccine against incident and persistent infection with nonvaccine oncogenic HPV types using an alternative multiplex type-specific PCR assay for HPV DNA.	Estudio empírico	MEDLINE	Finlandia	12-15 años	95%		
30. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial.	Estudio empírico	MEDLINE	USA	11-12 años	Cervarix: 100%		
31. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese girls and women aged 9 to 45 years	Estudio empírico	MEDLINE	China			dolor de cabeza, dolor en el lugar de la inyección, artralgias, fatiga, síntomas gastrointestinales, mialgia y fiebre	

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
32. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women	Estudio empírico	MEDLINE	Japón	12-16 años	100%		
33. Health economic analysis of human papillomavirus vaccines in women of Chile: perspective of the health care payer using a Markov model	Estudio empírico	MEDLINE	Chile		98%		
34. Change in population prevalences of human papillomavirus after initiation of vaccination: the high-throughput HPV monitoring study	Estudio empírico	MEDLINE	Suecia	10-18 años	VPH 16: 78% VPH 18: 96%, VPH 6: 90%.		
35. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination: comparing the general population with socially vulnerable individuals	Estudio empírico	MEDLINE	Corea	Niñas/os 11-18 años	>97%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
36. Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries (Brazil, Mexico, India and China)	Estudio empírico	MEDLINE	Multipaís (Brasil, México, India y China)	Brasil: 12 años Méjico: 9-12 años India y China: ?	100%		
37. Evidence of effective delivery of the human papillomavirus (HPV) vaccine through a publicly funded, school-based program: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study	Estudio empírico	MEDLINE	Canadá	Niñas de 9-13 años	Gardasil: 99% verrugas, 96% lesiones precancerosas		
38. Management of external genital warts	Estudio metodológico	MEDLINE	USA	11-12 años niñas/os	Gardasil: +80%		
39. Persistence of immune responses to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-55 years and first-time modelling of antibody responses in mature women: results from an open-label 6-year follow-up study	Estudio empírico	MEDLINE	Alemania y Polonia	Alemania niñas/os: 12-17 años Polonia niñas: 12-13 años	Cervarix: : ≥97%	Efectos adversos graves: SAE (neuritis óptica) (1 persona)	
40. Costs and cost-effectiveness of 9-valent human papillomavirus	Estudio empírico	MEDLINE	Kenia y Uganda		Nonavalente: 100%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
(HPV) vaccination in two East African countries							
41. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland	Estudio empírico	MEDLINE	Escocia	12-13 años	Cervarix: ≥90%		
42. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates	Artículo metodológico	MEDLINE	Costa Rica		Cervarix + Gardasil CIN2:100%		
43. Have preferences of girls changed almost 3 years after the much debated start of the HPV vaccination program in The Netherlands? A discrete choice experiment.	Estudio empírico	MEDLINE	Holanda	Niñas: 12 años	Cervarix: 90%	Dolor, picor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre, dolor de cabeza, mareos, náuseas y desmayos (2h. post-vacunación)	
44. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine	Estudio empírico	MEDLINE	Australia	Niños/as: 12-13 años	Gardasil: ≥88%.	3' post-vacunación: movimientos tónico-clónicos, 2,7 semanas post-vacunación: parálisis craneal VII	

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
45. Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of a national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data	Estudio empírico	MEDLINE	Australia	Niñas: 12-13 Recomendado: 13-26	Cervarix: 89.9%		
46. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial	Estudio empírico	MEDLINE	Costa Rica		Cervarix: 89.8%		
47. Reduced prevalence of vulvar HPV16/18 infection among women who received the HPV16/18 bivalent vaccine: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial	Artículo metodológico	MEDLINE	Costa Rica		Cervarix: >95%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
48. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomized trial cohort through three screening rounds	Artículo teórico	MEDLINE	Reino Unido	Niñas/os: 12-13 años Recomendación : 14-17 años	Cervarix: 98%		
49. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial.	Artículo metodológico	MEDLINE	China		Cervarix: 100%	Dolor, hinchazón, enrojecimiento, fatiga, fiebre, síntomas gastrointestinales, dolor de cabeza, mialgia, erupción cutánea y urticaria	
50. Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men	Estudio empírico	MEDLINE	USA	Edad de vacunación masculina: 9-26 años	Gardasil-hombres: 89% homosexuales, heterosexuales: 92%		
51. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital	Estudio empírico	MEDLINE	Multipaís		100%	Dolor en el lugar de punción	

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
diseases in young women.							
52. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys.	Estudio empírico	MEDLINE	Noruega	Niñas/os: 12 años	Cervarix: 100%		
53. impact of HPV female immunization in Italy: model based predictions	Artículo metodológico	MEDLINE	Italia	Niñas: 12 años	Cervarix+ Gardasil: vph 16 y 18: 100%		
54. Predicted impact of vaccination against human papillomavirus 16/18 on cancer incidence and cervical abnormalities in women aged 20-29 in the UK	Estudio empírico	MEDLINE	Reino Unido	12 - 18 años	100%		Embarazo
55. Vaccination against human papillomavirus	Reseña literaria	MEDLINE	Multipaís	11-12 años		Dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, síncope	Embarazadas, hipersensibilidad a la levadura
56. Papillomavirus prophylactic vaccines: established successes, new approaches.	Reseña literaria	MEDLINE		Gran Bretaña: 11 a 18 años EEUU: 13 a 26	100%	Dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, dolor de cabeza	Embarazo

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
57. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women.	Estudio metodológico	MEDLINE	Colombia		Gardasil: 98%		
58. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia.	Estudio empírico	MEDLINE	Holanda		98%	Inflamación, dolor y enrojecimiento de la piel, fiebre, escalofríos y cansancio	Embarazo
59. Estimate of the global burden of cervical adenocarcinoma and potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination	Estudio empírico	MEDLINE	Multipaís		nonavalente: 98% (vph-16+18)		
60. Cost-effectiveness analysis of the bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines from a societal perspective in Colombia	Estudio empírico	MEDLINE	Colombia	12 años	Cervarix + Gardasil: 90%		
61. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial.	Estudio empírico	MEDLINE	Costa Rica		100%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
62. Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the U.S.	Artículo teórico	MEDLINE	EEUU	13 a 26 años	90%		Embarazo
63. Vaccinating women previously exposed to human papillomavirus: a cost-effectiveness analysis of the bivalent vaccine	Artículo metodológico	MEDLINE	Reino Unido	12-13 Recomendado: 13-17	Cervarix + Gardasil: 100%		
64. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica.	Artículo metodológico	MEDLINE	Costa Rica		VPH16: 91.6%, VPH18: 100%		
65. Incremental cost-effectiveness evaluation of vaccinating girls against cervical cancer pre- and post-sexual debut in Belgium	Estudio empírico	MEDLINE	Bélgica	12-18 años	Cervarix: 98%		
66. Measuring effectiveness of the cervical cancer vaccine in an Australian setting (the VACCINE study)	Reseña literaria	MEDLINE	Australia	12-13 años	Gardasil:100%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
67. Human papillomavirus vaccination: current indications and future directions.	Reseña literaria	MEDLINE	USA	11-12 años	Cervarix + Gardasil: 100%		
68. Vaccines for human papillomavirus infection: a critical analysis.	Artículo teórico	MEDLINE	Estados Unidos	A partir de 10 años	Gardasil: 98% Cervarix: 100%		
69. Long-term clinical impact of introducing a human papillomavirus 16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine in Spain.	Estudio empírico	MEDLINE	España	12 años	100%		
70. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine.	Artículo teórico	MEDLINE	Multipaís	16 - 26 años	100%	Dolor en lugar de la punción	Embarazo
71. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix(®) and Gardasil(®) Human Papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls	Estudio empírico	MEDLINE	Reino unido	12-13 años niñas/os. Recomendado: 13-17 años niñas/os	Gardasil y Cervarix: 100%	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el lugar de la inyección, pérdida de peso, fatiga, dolor de cabeza y fiebre.	
72. Genital warts in young Australians five years into	Estudio empírico	MEDLINE	Australia	Sistemático niños/as: 12-13	VPH 6 y 11: 100%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data				años. Recomendación : 13-26			
73. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease	Estudio empírico	MEDLINE	USA	Sistemática:11-12 años Recomendada: 13-26 años	Gardasil: mujeres con enfermedad intestinal inflamatoria, eficacia VPH 6,11 y 16: 100%, VPH 18:96%		
74. Benefits of catch-up in vaccination against human papillomavirus in medium- and low-income countries	Artículo teórico	MEDLINE	Polonia y Guinea	9-13 años	Cervarix: 95%		
75. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study	Artículo metodológico	MEDLINE	Suecia	Sistemática:11-12 niñas/os Recomendado: 13-18	Gardasil:93%		
76. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection.	Estudio de caso	MEDLINE	EEUU	niñas 13 - 26 años	100% prevención neoplasia intraepitelial cervical. 94% lesiones vaginales o vulva	Cefalea, pirexia, nasofaringitis y náuseas, broncoespasmo, gastroenteritis, dolor en el lugar de inyección e hipertensión	Embarazo

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
77. the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe	Reseña literaria	MEDLINE	Reino Unido	Niñas/os: Sistemática: 11-12 años. Recomendada: 13-17 años	Cervarix y Gardasil: 100%		
78. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized trial in 10-25-year-old HIV-Seronegative African girls and young women.	Artículo metodológico	MEDLINE	África Subsahariana		Cervarix: 98%	Dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, artralgias, fatiga, fiebre, síntomas gastrointestinales, sarpullido o urticaria, trastornos autoinmunes, asma, diabetes t1, alergias	
79. Understanding long-term protection of human papillomavirus vaccination against cervical carcinoma: Cancer registry-based follow-up	Artículo teórico	MEDLINE	Finlandia		VPH 16 y 18: ≥95%		
80. Cost-effectiveness of adding vaccination with the AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine to cervical cancer screening in Hungary	Reseña literaria	MEDLINE	Hungría		VPH 16 y 18: 94.3%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
81. Modeling the impact of the difference in cross-protection data between a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and a human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine in Canada.	Artículo teórico	MEDLINE	Canadá	9-14 años	Gardasil: 6,11,16,18: 98% Cervarix: 16 y 18: 98%		
82. Quadrivalent human papillomavirus vaccine.	Artículo teórico	MEDLINE	EEUU		95%	Fiebre	Embarazo
83. Human papillomavirus: what every provider should know	Reseña literaria	MEDLINE	Reino Unido	Niñas/os: 11-12 años Recomendada: 13-17 años	Cervarix + Gardasil: > 99%		
84. human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine for the prevention of genital warts in males: profile report. demail@springer.com	Reseña literaria	MEDLINE	Reino Unido	11-12 años Recomendad: 13-17 años	Gardasil:90'4%		
85. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions.	Estudio de casos	MEDLINE	Reino Unido		100% neoplasia intraepitelial cervical de alto grado		Embarazo

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
86. Cost-effectiveness analysis of the bivalent compared with the quadrivalent human papillomavirus vaccines in Taiwan	Estudio empírico	MEDLINE	Taiwán		Cervarix+ Gardasil: 98%		
87. Prospects for cervical cancer prevention by human papillomavirus vaccination.	Reseña literaria	MEDLINE	Costa Rica	13 - 26 años	100%	Cefalea, dolor en el lugar de punción	
88. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease	Reseña literaria	MEDLINE	Australia Ruanda	- Australia: 12-17 años - Ruanda: 12 años	Gardasil: VPH 16 y 18: 100%		
89. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica	Estudio empírico	MEDLINE	Costa Rica		Cervarix VPH 16+18: 100%		
90. The prospects of HPV vaccination in cervical cancer prevention: results of a new independent trial	Reseña literaria	MEDLINE	Costa Rica		Cervarix: 100%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
91. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus-16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine: a randomized controlled trial in healthy adolescent girls of Bangladesh	Estudio empírico	MEDLINE	Bangladés	10-12 años	Cervarix: 100%.	Dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre, dolor de cabeza, fatiga, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas y/o dolor abdominal), artralgia, mialgia, erupción cutánea y urticaria) post-dosis (5 días).	
92. Perspective for prophylaxis and treatment of cervical cancer: an immunological approach	Artículo teórico	MEDLINE	Multipaís: Australia, Austria, Brasil, Canadá, Colombia, Rep. Checa, Dinamarca Finlandia, Alemania, Hong Kong, Islandia, Italia, Méjico, Nueva Zelanda, Noruega,	- Australia: 12-13 /13-26 - Austria: 12-18 - Brasil: 12/13-26 - Canadá:10-16 - Rep. Checa: 9-26 - Dinamarca: 12/13-15 - Alemania: 12-17 - Italia: 11 - Méjico: 9-12 - Nueva Zelanda: 12/13-18 - Noruega: 11-12	Cervarix, Gardasil + nonavalente: 100%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
			Perú, Polonia, Puerto Rico, Rusia, Singapur, Suiza, Tailandia, Reino Unido y USA	- Perú: 10 - Singapur: 9-26 - Suiza: 10-14 - Reino Unido: 12-13/14-17 - USA: 11-12 /13-26			
93. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011	Reseña literaria	MEDLINE	USA	Gardasil: sistemática niños: 11-12 años, recomendado 13-21 años y 22-26 años	>98%	Reacciones en lugar de la inyección, dolor de cabeza, fiebre, síndrome de Guillain-Barré, ictus, enfermedad tromboembólica venosa, apendicitis, convulsiones, síncope, reacciones alérgicas y anafilaxia	
94. HPV vaccine update: new indications and controversies	Reseña literaria	MEDLINE	USA	Niñas: Rutinaria 11-12 años (puede empezar a los 9), recomendada 13-26 años	Cervarix: VPH 6 y 11 :98.1% Gardasil: VPH 6 y 11: 98.9% 16 y 18: 100%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Bases de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
95. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years	Estudio empírico	MEDLINE	USA	Sistemática: 11-12 niñas/os Recomendada: 13-26	Cervarix: 100% Gardasil: 97.5% - 100%.	el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón)	
96. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years	Estudio empírico	MEDLINE	USA	Sistemática: 11-12 niñas/os Recomendada: 13-26	Cervarix: 100% Gardasil: 97.4% - 100%	En el lugar de la inyección: Dolor, enrojecimiento e hinchazón	

Anexo 4. Tabla 5. Segundo Análisis y síntesis de los documentos

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
1.The Growing Epidemic of HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Clinical Review for Primary Care Providers	Reseña literaria	MEDLINE	Costa Rica	12 años	Hpv 16+18: 93.3%		
2.Evaluating the Early Benefit of Quadrivalent HPV Vaccine on Genital Warts in Belgium: A Cohort Study	Estudio empírico	MEDLINE	Bélgica	12-18 años	89.2%		
3.Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015	Estudio de caso	MEDLINE	USA	Niñas/os:11-12 años			Embarazadas
4.Clinical cancer chemoprevention: From the hepatitis B virus (HBV) vaccine to the human papillomavirus (HPV) vaccine	Artículo teórico	MEDLINE	USA	11-12 años	Cervarix+Gardasil: 99%		Embarazadas
5.Mapping HPV Vaccination and Cervical Cancer Screening Practice in the Pacific Region-Strengthening National and Regional Cervical Cancer Prevention	Estudio empírico	MEDLINE	Multipaís (Islas del Pacífico)	Niñas >9 años	90-95%		
6.Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV	Artículo teórico	MEDLINE	USA	Niñas/os: sistemática 11-12 años.	99%	dolor, inflamación, eritema en el lugar de la inyección, anafilaxia	personas con antecedentes de hipersensibilidad

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices				Recomendada: mujeres/hombres 13-26 años		(alergia al látex)	inmediata a cualquier componente de la vacuna (p.ej. levadura, alergia al látex), mujeres embarazadas
7. Human papillomavirus vaccination for boys	Artículo teórico	MEDLINE	Canadá	Niñas/os 11-12 años	90% - 100%	anafilaxia (2,6 veces x 100.000 dosis), dolor en el lugar de la inyección, inflamación y eritema	
8.The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine	Estudio empírico	MEDLINE	Canadá	9-10 años	99-100%	dolor, hinchazón o enrojecimiento en el lugar de la punción, fatiga, cefalea, náuseas/malestar gastrointestinal, fiebre, erupción, mialgia, artralgia y urticaria	
9. Parents' decision-making about the human papillomavirus vaccine for their daughters: II. Qualitative results	Estudio empírico	MEDLINE	Canadá	Mujeres: 9-45 años Hombres: 9-26 años	100%		
10.Immunoprevention of human papillomavirus-associated malignancies	Artículo metodológico	MEDLINE	Multipaís	9-13 años	97%		
11.Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human papillomavirus	Artículo metodológico	MEDLINE	USA	Niñas/os: 11-12 años Recomendada: 13-26 años	Post 48 meses: 95%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
(HPV)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: follow-up through Month 48 in a Phase III randomized study							
12.High HIV, HPV, and STI prevalence among young Western Cape, South African women: EVRI HIV prevention preparedness trial	Estudio empírico	MEDLINE	Sud África	11-12 años	100%		
13.Safety of human papillomavirus vaccines: a review	Artículo metodológico	MEDLINE	Multipaís (Unión europea + USA)	Rutinaria: 9-18 años. Recomendada: 12-40 años	100%	Dolor, enrojecimiento e hinchazón en lugar de la inyección, mialgia, cefalea, fiebre, náuseas, mareos, fatiga, dolor faríngeo, síncope vasovagal, síntomas gastrointestinales, artralgia, mialgia, erupción cutánea, urticaria, apatía, insomnio, tos, dificultad para respirar. Reacciones adversas graves (-0.1%): tromboembolismo venoso (0,2% cada 100.000 dosis), síndrome Guillain-Barré.	Personas que sufran de lupus eritematoso (exacerbación), problemas venosos o antecedentes familiares (tromboembolismo venoso)
14.Changing inequalities in cervical cancer: modeling	Estudio empírico	MEDLINE	Canadá	10 años	95%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
the impact of vaccine uptake, vaccine herd effects, and cervical cancer screening in the post-vaccination era							
15. Safety assessment of adjuvanted vaccines: Methodological considerations	Artículo metodológico	MEDLINE	Multicéntrico (Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia)			Dolor, picor e hinchazón en el lugar de la inyección	Embarazadas
16. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events	Estudio empírico	MEDLINE	USA	11-12 años 13-26 años		Gastroenteritis, artritis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, alopecia	Síndrome de Guillain Barré y trombocitopenia
17. Examining a possible association between human papilloma virus (HPV) vaccination and migraine: results of a cohort study in the Netherlands.	Estudio empírico	MEDLINE	Holanda	12-16 años		Migraña	
18. Return on investment: a fuller assessment of the benefits and cost savings of the US publicly funded family planning program	Estudio empírico	MEDLINE	USA	12-26 años	Gardasil: 99%		
19. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls	Estudio empírico	MEDLINE	Japón			Dolor de cabeza, fatiga general, frialdad, dolor y debilidad en EEII,	

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
following immunization with the human papillomavirus vaccine						síndrome de dolor regional complejo (CRPS), hipotensión ortostática, síndrome taquicardia postural ortostática	
20. The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis	Estudio empírico	MEDLINE	Alemania	12-17 años	Cervarix: Sin lesiones CIN:100%, CIN2+: 84%, CIN3+:94%		
21. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)	Artículo teórico	MEDLINE	USA	Mujeres y hombres: 11-12 años (también a partir de los 9). recomendada: mujeres y hombres: 13-26 años	Tetravalente Gardasil (mujeres entre 16-26 años): Eficacia 100% (vph 16+18), 98.9%(vph 6y11) CIN2/3+: (6, 11, 16, 18) 98.2%, HPV16: 97.6%, HPV18:100%) Bivalente Cervarix (mujeres ente 15-25 años): Eficacia CIN2/3: 94.9%; HPV16: 97.6%, HPV18: 87.1%.	Gardasil: Dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, fiebre, trastornos autoinmunes, síncope vagal Cervarix: Dolor, enrojecimiento, hinchazón en el lugar de la punción, fatiga, dolor de cabeza, mialgia, síncope vasovagal	Embarazo, hipersensibilidad o alergia a algunos de los componentes de las vacunas (Levadura, látex)
22. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring,	Reseña literaria	MEDLINE	USA	Niños/as: 11-12 años		Reacciones en el lugar de la inyección, mareos, náuseas, síncope y dolor de cabeza	

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
2006-2014--United States.							
23. [Cancer of cervix in Chile. Too much vaccine amid a neglected Papanicolau]	Artículo teórico	MEDLINE	Chile			Anafilaxia, convulsiones, mielitis transversa, parálisis facial, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiélitis aguda desmielinizante, síndrome de taquicardia postural	
24. Human papillomavirus vaccination: a case study in translational science	Artículo teórico	MEDLINE	USA	11-12 años Recomendado: 13-26 años	Gardasil: Eficacia: 100% (VPH 16) CERVARIX: Eficacia del 92.9% (CIN2/3+carcinoma in situ)	Síncope	Personas con síndrome de Guillain Barré + tromboembolismo
25. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review	Estudio empírico	MEDLINE	Multipaís			Dolor, inflamación y eritema en el lugar de la inyección, fiebre, problemas gastrointestinales (náuseas, vómitos, mialgias, diarrea), dolor de cabeza severo, HTA, broncoespasmo, artralgia	
26. Ethical considerations of universal vaccination against human papilloma virus.	Reseña literaria	MEDLINE	España	11-14 años	VPH 16+18: 99.8%	Reacciones locales (dolor, hinchazón, rubor en el lugar de la inyección)	
27. Equity in human papilloma virus vaccination uptake?: sexual behavior, knowledge and	Estudio empírico	MEDLINE	Holanda	Sistemática: 12 años, recomendada: 13-16 años	Cervarix + Gardasil: >90%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
demographics in a cross-sectional study in (un)vaccinated girls in the Netherlands.							
28. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience	Estudio empírico	MEDLINE	Reino Unido	12-13 años		Cervarix: Dolor, hinchazón, eritema y prurito en el lugar de la inyección, pirexia, cefalea, náuseas, mareos, malestar, palidez, mialgia, síncope (32/100.000), vómitos, dolor abdominal, astenia, dolor en las extremidades, presíncope, pérdida de conciencia, sensación de anormalidad, síndrome de Guillain Barré, anafilaxia (3/100.000), angioedema (8/100.00)	Embarazadas
29. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths	Estudio empírico	MEDLINE	Brasil, Canadá, Italia, Malasia y Suadáfrika	Brasil: 12/13-26 años Canadá:10-16 años Italia:11 años Malasia:13-18	Cervarix: hpv 16+18:100%, CIN2: 100%, CIN3:93.2%		
30. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical	Estudio empírico	MEDLINE	Bélgica	12-18 años		Apendicitis, reacción anafiláctica, aborto espontáneo, exacerbaciones (enfermedad de Crohn,	

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
trial programme						artritis reumatoide, colitis ulcerosa), trastorno nervios craneales, psoriasis, tiroiditis autoinmune, vasculitis, artropatías reumatoides, neuritis, 1 muerte (enfermedad de Crohn, sin antecedentes), infecciones ginecológicas (Chlamydia y gonococo), bronquitis, cefalea, otalgia, depresión	
31. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine.	Estudio empírico	MEDLINE	Canadá	10-16 años	Nonavalente: vph 31/33/45/52/58: 95%		
32. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases	Artículo teórico	MEDLINE	Multipaís	Recomendado 9-26 años	<u>Gardasil</u> : 100% <u>Cervarix</u> CIN2+: 99.0%, CIN3+:100%, adenocarcinoma in situ: 100%. Eficacia en mujeres adultas: <u>Gardasil</u> : CIN: 94.1%, CIN2/3:83.3%, Lesiones genitales: 100%. Eficacia en hombres (Gardasil): VPH 6, 11, 16 18:	Cervarix + Gardasil: : Dolor, enrojecimiento, hinchazón en el lugar de la inyección, dolor de cabeza y fatiga	

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
					90.4%, lesiones genitales externas: 83.8%, infecciones anales persistentes: vph6: 92.1%, vph11:100%, vph16:93.83%, vph18:100%.		
33. Safety of an Escherichia coli-expressed bivalent human papillomavirus (types 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine: an open-label phase I clinical trial	Estudio empírico	MEDLINE	China			Cervarix + Gardasil: Dolor en el lugar de la inyección, fiebre, cefalea, fatiga, náuseas, infección del tracto respiratorio superior	
34. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunization of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study.	Estudio empírico	MEDLINE	Dinamarca y Suecia	Dinamarca: 12/13-15 años Suecia: 11-12 años		Fiebre, cefalea, dolor, picor e hinchazón en el lugar de la inyección, síncope	

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
35. Prevention of human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer in China: how does HPV vaccination bring about benefits to Chinese women?	Estudios de caso	MEDLINE	China	Gardasil: vacunación recomendada niñas/os: 9-26 años Cervarix: Vacunación recomendada mujeres de 9-25 años	Gardasil: mujeres/hombres sin infección, vph16 y 18: 98%, con infección: 44%, vph 31+ infección persistente:46%, cualquier CIN+ o adenocarcinoma in situ: 57% Cervarix: sin infección vph 16 y 18: 93%, con infección: Menos eficiente		
36. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States	Artículo teórico	MEDLINE	USA	Gardasil: Recomendada niños/as entre 9-26 años		Síndrome de Guillain-Barré	
37. Update on the treatment of genital warts.	Reseña literaria	MEDLINE	USA	11-12 años Recomendada: 13-26	VPH 6 y 11: 99%		
38. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013 -	Reseña literaria	MEDLINE	USA	11-12 años/13-26		Síncope, mareos, náuseas, cefalea, fiebre, urticaria, dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, fatiga, vómitos, debilidad generalizada	

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
United States							
39. New approach to managing genital warts.	Estudio de caso	MEDLINE	Canadá	10-16 años	Gardasil mujeres: 90%-100%		
40. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus (hpv) vaccine in Estonia	Estudio empírico	MEDLINE	Estonia	Niñas: 12 años	Infecciones transitorias: VPH 6 y 11 (76.1%), 18 (96.3%). Infecciones persistentes: VPH 16 (98.8%), 18 (98.4%)		
41. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark	Estudio empírico	MEDLINE	Dinamarca	Sistemática: 12 años Recomendada: 13-15 años	Cervarix + Gardasil: Mujeres sanas: 100%, eficacia en mujeres que sufren o sufrieron exposiciones al virus: 79%		
42. Estimating the effectiveness of HPV vaccination in the open population: a Bayesian approach	Estudio empírico	MEDLINE	Holanda	Sistemática: 12 años Recomendada: 13-18 años	Mujeres sanas: 98%		
43. Modeling the impact of quadrivalent HPV vaccination on the incidence of Pap test abnormalities in the United States	Estudio empírico	MEDLINE	USA	11-12 años/ 13-26 años	Gardasil: 96%		

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
44. Human papillomavirus vaccine uptake among 18- to 26-year-old women in the United States: National Health Interview Survey, 2010	Estudio empírico	MEDLINE	USA	Sistemática: 11-12 años Recomendada: 13-26 años	Gardasil+ Cervarix: 90%-100%		
45. Health and economic impact of human papillomavirus 16 and 18 vaccination of preadolescent girls and cervical cancer screening of adult women in Peru	Estudio empírico	MEDLINE	Perú	9 años	Cervarix + Gardasil: 100%		
46. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years.	Estudio empírico	MEDLINE	Japón	11-17 años	Mujeres no infectadas: 100% eficaz. Mujeres infectadas: vph 6+11:73.1%, vph 6:100%, vph 18: 86% de efectividad.		
47. Human papillomavirus vaccine: safe, effective, underused	Artículo teórico	MEDLINE	USA	11-12 años/13-26	Gardasil: vph 6, 11, 16, 18:98%-100% en mujeres sanas. Hombres: vph 6+11:90.4%, 16+18: 77.5%. Cervarix: mujeres 93%, hombres de 10-18 años (estudio reciente finlandés) eficacia: 100%.	Síncope vagal, eventos tromboembólicos	alergia a alguno de los componentes de la vacuna o que sufren trastornos hemorrágicos, embarazadas

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
48. [Immunization schedule of the Spanish Association of Pediatrics: 2013 recommendations]	Reseña literaria	MEDLINE	España	11-14 años	Cervarix + Gardasil >98%, Gardasil vph 31: 55% (CIN2 y adenocarcinoma in situ) Cervarix: vph 31: 87%, CIN2 vph 33: 68%, CIN2 vph 45: 87%, (también indicada para los vph 31,33 y 45), en hombres: vph 6 y 11: 90%.	Reactogenicidad local y dolor muscular generalizado, reacciones alérgicas a alguno de los componentes de la vacuna, síncope (reacciones vagales)	
49. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines	Artículo metodológico	MEDLINE	Multipaís	Edad recomendada: 10-14 años	GARDASIL: Future I/II: Eficacia mujeres jóvenes (15-26años) sanas: vph 6+11+16+18: 100%. Con infección 16+18: 100%, 6+11: 96.4%. CIN2+CIN3: 100%. Eficacia mujeres adultas (24-45 años): Con infección 94.1% (CIN+), CIN2/3: 83.3%, vph 6+11: 100%. En hombres con lesiones persistentes	Dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, fatiga	

Título del artículo	Diseño del estudio	Base de datos	País	Edad de administración	Efectividad de la vacunación	Efectos adversos	Contraindicaciones
					genitales externos (vph 6, 11, 16,18): 90.4%, con lesiones persistentes anales: vph 6: 92.1%, vph 11: 100%, vph 16: 93.8%, vph 18: 100%. CERVARIX: Mujeres sanas: Eficacia 100%, CIN2+: 99%, CIN3+: 100%.		
50. Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa	Artículo metodológico	MEDLINE	África subsahariana			Gardasil: Dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, dolor abdominal, pirexia, malaria, nasofaringitis, cefalea y dismenorrea	
51. Human papilloma virus vaccination programs reduce health inequity in most scenarios: a simulation study	Estudio empírico	MEDLINE	Canadá	9-13 años	90%-100%		

Anexo 5. Eficacia profiláctica de la vacuna nonavalente en relación con la vacuna tetravalente frente a lesiones anogenitales relacionadas con los tipos vacunales.

	ATP % eficacia (IC 95%)	MITT-naïve % eficacia (IC 95%)
Eficacia profiláctica de la vacuna nonavalente en relación con la vacuna tetravalente frente a lesiones anogenitales relacionadas con los tipos vacunales		
Infección persistente por VPH 31/33/45/52/58		
A los 6 meses o más	96,0 (94,4 a 97,2)	94,5 (91,8 a 96,3)
A los 12 meses o más	96,3 (94,4 a 97,7)	94,3 (91,0 a 96,6)
Enfermedad genital		
A. Relacionada con HPV 31/33/45/52/58		
Lesiones de bajo grado ^a	97,6 (91,7 a 99,6)	98,2 (90,1 a 99,9)
Lesiones de alto grado ^b	96,7 (80,9 a 99,8)	100 (81,5 a 100)
CIN2+ ^c	96,3 (79,5 a 99,8)	—
VIN2/3+ o VaIN2/3+ ^d	100 (—71,5 a 100)	—
B. Relacionada con los 9 tipos (VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58)		
Lesiones de alto grado ^b	—	100 (70,4 a 100)
CIN2+ ^c	—	100 (70,3 a 100)

AIS: adenocarcinoma *in situ*; ATP: análisis por protocolo; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIN2+: CIN grado 2 o más severa; ITT: análisis por intención de tratar; MITT: análisis por intención de tratar modificada; VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal; VIN: neoplasia intraepitelial vulvar; VPH: virus del papiloma humano.

^a Incluye CIN1, condiloma, VIN1 y VaIN1.

^b Incluye CIN2/3, AIS, cáncer de cérvix, VIN2/3, cáncer de vulva, VaIN2/3 y cáncer de vagina.

^c Incluye CIN2/3, AIS y cáncer de cérvix.

^d Incluye VIN2/3, cáncer de vulva, VaIN2/3 y cáncer de vagina.

Fuente: Joura et al.¹⁸.