



UNIVERSIDAD DE CUENCA

**Facultad de Ciencias Médicas
Posgrado de Ginecología y Obstetricia**

“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO REVISION SISTEMATICA”

Trabajo de titulación previa a
la obtención del título de
Especialista en Ginecología y
Obstetricia

Autor:

Md. Rómulo Andrés Guevara Ramón

CI: 0105083620

Correo: andregr911@gmail.com

Directora:

Dra. Brigith Vanessa Borja Robalino

Correo: brigithborja@yahoo.com

CI: 0102546504

Cuenca - Ecuador

13 - abril - 2022



RESUMEN

Antecedentes: la infección por el virus del papiloma humano (VPH) está asociada a una elevada morbimortalidad, debido a su alta transmisibilidad y a la capacidad cancerígena de algunas de sus variantes, por lo que es indispensable su prevención.

Objetivo general: describir la eficacia y/o seguridad de la vacuna contra el VPH.

Metodología: revisión sistemática. Se incluyeron 20 estudios publicados en los últimos 5 años, cuartil uno a cuatro, sin discriminación de idioma, donde se evaluaron la eficacia y seguridad de las vacunas del VPH en diferentes poblaciones a nivel mundial. La información se extrajo de diferentes bases electrónicas y se consolidó en tablas personalizadas.

Resultados: los estudios incluidos mostraron resultados con fuerte grado de recomendación a favor de los efectos positivos y/o beneficiosos que la aplicación de la vacuna sobre todo en lo referente a las infecciones de varios serotipos VPH (6,11/16/18/31/33/45/52/58) y los tipos de lesiones intracervicales, vulvares y/o vaginales sean benignas o malignas (adenocarcinoma in situ, cáncer cervical, vulvar o vaginal). Según el perfil de seguridad, la vacuna del VPH, fue bien tolerada y los efectos que se producen post vacunación, no presentan mayor impacto e implicancias clínicas. La cefalea, el edema y dolor en la zona de la punción fueron los efectos más comúnmente referidos.

Conclusiones: las vacunas contra VPH son eficaces y seguras en la prevención de infección y lesiones asociadas a los serotipos 6/11/16/18/31/33/45/52/58.

Limitaciones: el acceso a la información, por rubros económicos para la revisión de artículos.

Palabras claves: Infecciones por papilomavirus. Vacunas contra papillomavirus.



ABSTRACT

Background: Human papillomavirus (HPV) infection is associated with high morbidity, due to the high transmissibility and cancerous capacity of some of its variants, making it essential for prevention.

General objective: to describe the efficacy and/or safety of the HPV vaccine.

Methodology: systematic review. It includes 20 studies published in the last 5 years, quartile one to four in Scimago, without language discrimination, from which it evaluates the efficacy and safety of HPV vaccines in different populations worldwide. The information was extracted from different electronic databases and consolidated in personalized tables.

Results: the included studies show results with a strong degree of recommendation in favor of the positive and/or obese effects of the application of the vaccine, especially with regard to infections of various HPV serotypes (6.11/16/18/31/33/45/ 52/58) and the types of intracervical, vulvar and/or vaginal lesions, whether benign or malignant (adenocarcinoma in situ, cervical, vulvar or vaginal cancer). According to the safety profile, the VPN vaccine was well tolerated and the effects that occur after vaccination do not have a greater impact and clinical implications. Headache, edema, and pain at the puncture site were the most commonly reported effects.

Conclusions: HPV vaccines are effective and safe in preventing infections and injuries associated with serotypes 6/11/16/18/31/33/45/52/58.

Limitations: access to information, by economic items for the review of articles.

Keywords: Papillomavirus infections. Papillomavirus vaccines.



ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. FUNDAMENTO TEÓRICO	14
4.1. Generalidades VPH.....	14
4.2. Vacunación VPH	15
5. OBJETIVOS.....	19
5.1.OBJETIVO GENERAL:.....	19
5.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	19
6. METODOLOGÍA	19
6.1. Diseño del estudio:	19
6.2. Criterios de elegibilidad:.....	19
6.3. Criterios de exclusión:.....	19
6.4. Estrategia de búsqueda:.....	20
6.5. Selección de estudio:.....	20
6.6. Proceso de recopilación y extracción de datos:	21
6.7. Lista de los datos:.....	21
6.8. Síntesis de los resultados:.....	21
6.9. Fuente de financiamiento y conflicto de intereses:	21
7. RESULTADOS.....	22
7.1. Caracterización de artículos científicos.....	22
7.2. Eficacia de la vacuna del VPH.....	24
7.3. Seguridad de la vacuna del VPH	39
8. DISCUSIÓN	44
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	49
9.1. Conclusiones	49
9.2. Recomendaciones	49
10. REFERENCIAS BIOBLOGRÁFICAS.....	51
11. ANEXOS.....	60



**Cláusula de licencia y autorización para publicación en el
Repositorio Institucional**

Rómulo Andrés Guevara Ramón, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO REVISION SISTEMATICA", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 13 de abril del 2022

Rómulo Andrés Guevara Ramón

C.I: 0105083620



Cláusula de propiedad intelectual

Rómulo Andrés Guevara Ramón, autor del trabajo de titulación, "EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO REVISION SISTEMATICA", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 13 de abril del 2022

Rómulo Andrés Guevara Ramón

C.I: 0105083620



DEDICATORIA

Dedico este trabajo al Gran Arquitecto del Universo que está presente en los más íntimos de mis pensamientos y que es el guía supremo para mi actuar diario, a mis tutores que aportaron sus conocimientos y sembraron en mi un sinnúmero de inquietudes haciendo de mi un excelente profesional con visión social en la construcción de una sociedad justa, pacífica y solidaria.

Md. Rómulo Andrés Guevara Ramón.



AGRADECIMIENTO

Mi eterna gratitud a quienes han apoyado esta etapa de crecimiento en mi formación profesional: Agradezco a mi esposa Andrea Karina que con su amor, entrega y dedicación apoya mis sueños y a mi hijo Joaquín Andrés que es mi motivación diaria y mi más fuerte razón para vivir, a la Universidad de Cuenca Facultad de Ciencias Médicas y a mis entrañables amigos que de una u otra forma aportaron para mantener un sueño que otra vez se hace realidad.

Md. Rómulo Andrés Guevara Ramón.



1. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una enfermedad de transmisión sexual bastante común que se encuentra asociada a varios tipos de cáncer (1–3). Hasta la actualidad, se han reportado más de 200 variantes del VPH (4) y según su potencial oncogénico, se pueden clasificar en alto riesgo de cáncer o bajo riesgo, dentro del primer grupo se encuentran los VPH-16/18/31/33, mientras que en el segundo predominan el 6 y el 11 (5,6).

Esta infección por VPH causa lesiones localizadas principalmente en la zona anogenital y en las vías respiratorias superiores, las cuales pueden ser de naturaleza benigna, precancerosa o maligna, entre las que se incluyen verrugas anogenitales, papilomatosis respiratorias, y lesiones neoplásicas y preneoplásicas del cuello uterino, vulva, vagina, ano, pene, amígdalas y la base de la lengua (7).

El cáncer cervicouterino (CCU) se ha posicionado como una de las complicaciones más frecuentemente asociadas a la infección por el VPH, siendo los serotipos VPH-16/18 los principalmente responsables de estas patologías (8). Ante esta problemática, se ha buscado diseñar medidas de inmunización artificial activa contra el virus, aplicándose hasta la actualidad tres tipos de vacunas contra 9 tipos de VPH, las cuales han mostrado buenos resultados en la prevención de la infección, el desarrollo de condilomas y el de algunas lesiones neoplásicas, con un buen perfil de seguridad (9–11).

La presente revisión sistemática describe la eficacia y/o seguridad de estas vacunas como métodos preventivos contra la infección y/o desarrollo de lesiones benignas y malignas del VPH, con el fin de tener un panorama claro y actualizado en relación a la practicidad clínica de las vacunas anti- VPH.



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más común a nivel mundial, siendo frecuente la primo-infección posterior al debut sexual, y cuyas enfermedades asociadas resultan en una alta morbimortalidad (7). En la actualidad, se ha reconocido al VPH-16/18 como los responsables del 70% de los cánceres de cérvico-uterinos y del 80 al 90% de las neoplasias relacionadas con este virus en otras zonas anatómicas, mientras que el VPH-6/11 son los causantes del 90% de las verrugas ano-genitales (8,12).

Esta problemática ha generado un importante impacto en la salud pública, por lo que surgió la necesidad de promover la prevención de la infección por este virus, dando paso a la creación de las vacunas anti-VPH (bivalente, tetravalente y nonavalente).

En este orden de ideas, estudios llevados a cabo en países europeos, asiáticos y americanos, han expuesto una eficacia del 100% de la vacuna tetravalente frente a neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC 3) relacionado con los tipos de VPH (6/11/16/18) en mujeres susceptibles, reportando un perfil de seguridad aceptable para todos los grupos (13). Otro estudio multicéntrico que también incluyó población de países europeos, asiáticos y americanos, mostró una alta eficacia ante NIC 3 del 100%, en cuanto a seguridad en esta investigación el 9% de las mujeres que recibieron la vacuna, solo el 0,1% de eventos graves se relacionaron con la inmunización (14).

Por su parte, en dos ensayos clínicos multicéntricos conducidos en mujeres de más de 10 países, la vacuna nonavalente indujo una respuesta de anticuerpos contra VPH-6/11/16/18 no inferiores a los inducidos por la vacuna anti-VPH-4v, y previno aproximadamente el 97% de las enfermedades cervicales, vulvares y vaginales



de alto grado asociadas con VPH-31/33/45/52/58 (15,16). Asimismo, estos estudios reportaron que las reacciones adversas más frecuentes fueron las locales (dolor e inflamación), seguidas de las sistémicas (cefalea, pirexia), eventos que fueron poco frecuentes y generalmente bien tolerados (15,16).

Ante lo expuesto, se podría sustentar que las vacunas anti-VPH, cuentan con un buen perfil de seguridad y podrían prevenir alrededor del 90% de los casos de cánceres anales y verrugas genitales asociados a VPH de los en hombres y mujeres en todo el mundo, además de prevenir aproximadamente el 90% de CCU, vulva y vagina relacionados con el VPH (7,17,18).

Si bien se ha demostrado la practicidad clínica de las vacunas anti-VPH, no se tiene claro cuál de estas es más efectiva en la prevención de infección y/o lesiones, cuál es su verdadero impacto clínico, cuál es la calidad de la evidencia disponible, o si realmente son bien toleradas en todos los individuos, por lo que se realizó la presente revisión sistemática con el fin de determinar la efectividad y seguridad de las vacunas contra VPH y su impacto clínico en la prevención de infecciones y enfermedades asociadas a este virus.



3. JUSTIFICACIÓN

El VPH es una infección de transmisión sexual cuya incidencia es elevada y debido a su alta virulencia y a su carácter asintomático inicial, se incrementa el riesgo de diseminación del virus. Al respecto, se reconoce que una importante proporción de los casos de cánceres ginecológicos tienen este antecedente como factor de riesgo, por lo que un método de prevención representa una herramienta fundamental para su reducción en la población general, razón por la cual se justifica plenamente la realización de esta investigación.

Además, el estudio de este tipo de patologías se encuentra dentro de las prioridades de investigación del país, según lo dispuesto en el área de neoplasias, línea de ginecológicos y sub línea de estrategias de prevención, por lo que resulta importante aportar una visión panorámica acerca la eficacia y seguridad de las vacunas en contra del VPH y su papel en la prevención de los tipos de cáncer asociados al virus.

Los principales beneficiarios de este análisis será el personal de salud que se encuentra a cargo de la atención de adolescentes y adultos sexualmente activos, ya que tendrían una herramienta totalmente actualizada en lo que respecta a la prevención del cáncer, tanto en hombres como en mujeres, a través de la vacuna contra el VPH. Así mismo, contarán con la caracterización de la vacuna más efectiva según lo reportado en la bibliografía, lo cual les dará una visión clara en el manejo de estos pacientes, siendo estos últimos los que se beneficiarán de forma indirecta de este estudio, ya que el personal de salud, posterior a la lectura de este reporte, tendrá herramientas para poder utilizar la vacuna en los individuos que la ameriten. Igualmente, con el desarrollo de este reporte, se contribuye al cuerpo de productos de investigación de la Universidad de Cuenca.

Una vez el presente estudio sea evaluado y aceptado, se procederá a la difusión de sus resultados a través de su publicación en el repositorio digital de la biblioteca de la Universidad de Cuenca, para posteriormente gestionar su divulgación en una



revista médica con el objetivo de que el conocimiento se encuentre a disposición de aquel que lo necesite.



4. FUNDAMENTO TEÓRICO

4.1. Generalidades VPH

El virus del papiloma humano (VPH), es un virus con doble circular de ADN, de la familia Papillomaviridae, distribuidos más de 200 genotipos (40 genotipos son los que provocan patologías ano-genitales en el ser humano) distribuidos en cinco géneros: Alpha, Beta, Gama, Nu y Mupapillomavirus (19,20). Se ha agrupado a los diferentes genotipos de VPH según su capacidad de generar lesiones y/o neoplasias a nivel del tracto genital, considerándose de alto riesgo (16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) y de bajo riesgo o aquellos asociados a lesiones benignas (6 y 18) (19,20). Su mecanismo de transmisión se lo realiza por contacto piel a piel durante las relaciones sexuales, afectando más comúnmente a las mujeres (21,22).

Son varios los factores a los cuales se les ha atribuido el riesgo de contraer esta enfermedad de transmisión sexual entre los que se incluyen: inicio temprano de vida sexual activa, múltiples compañeros sexuales, tener una pareja promiscua, multiparidad, entre otros (19). La presentación clínica de la enfermedad es prácticamente silente, poniéndose en evidencia incluso cuando ha alcanzado lesiones cancerígenas, sin embargo, las verrugas genitales y los condilomas acuminados son las alteraciones más comunes y se atribuyen a los genotipos 6 y 11, estas lesiones son planas, de color rosado o blanco-gris, se localizan en región púbica, ano-genital, vagina, cuello o meato urinario (20).

De manera general el sistema inmunitario de los seres humanos tiene la capacidad de eliminar naturalmente el VPH en un periodo de 8 meses a 2 años, sin embargo, este fenómeno ocurre en los genotipos de bajo riesgo, pero en aquellos de alto riesgo se producen transformaciones celulares representativas que generan cambios histológicos en las células de la primo-infección (19). En este contexto, las modificaciones generadas a nivel del cuello uterino se han nombrado como lesión intraepitelial cervical (NIC), categorizadas en grado 1 a 3. Se ha nombrado también



el carcinoma in situ, que es considerado una etapa 0, y que está ligado al NIC 3, siendo catalogado como el estadio más cercano al cáncer cérvico-uterino (CCU) (19).

En torno al diagnóstico del VPH, se han planteado una gran variedad de técnicas de laboratorio, desde el cribado para genotipos parciales, que detectan los genotipos de alto riesgo; la geno- tipificación específica, la cual se usa en la valoración y seguimiento de vacunas; las pruebas de hibridación in situ y PCR (reacción en cadena de la polimerasa), bio-marcadores celulares, entre otros (20,21). La actitud terapéutica se orientará en función al grado de la lesión, y a características individuales de cada paciente, por nombrar diversos tratamientos del VPH que incluyen: agentes inmunomoduladores y citotóxicos, crioterapia, ácido tricloroacético, escisión quirúrgica, etc (20).

4.2. Vacunación VPH

Hoy en día los esfuerzos en diferentes regiones a nivel mundial respecto a la prevención del VPH se han enfocado en la vacunación, pues se ha demostrado que esta práctica ha otorgado inmunidad contra el VPH. La composición de las vacunas contra el VPH, están estructuradas por partículas semejantes al virus original, pero no tienen ADN viral en su estructura, por lo que no son propensas a causar enfermedad (20).

Actualmente, se encuentran aprobadas 3 vacunas, la primera, la bivalente (cervarix), que cubre VPH 16 y 18; la segunda, tetravalente (gardasil 4), protege de lesiones de genotipos 6, 11, 16 y 18 y por último, la nonavalente (gardasil 9), enfocada a la protección contra VPH 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58. Todas estas vacunas se enfocan en la protección de lesiones genitales neoplásicas de cérvix, vulva, vagina o anales, de acuerdo a cada uno de los tipos de virus específicos en su composición vacunal. Óptimamente debe administrarse a hombres y mujeres a partir de 9 años de edad (20).}



4.2.1 Eficacia de las vacunas del VPH

La eficacia de las vacunas contra el VPH es determinada a través de su reactividad o capacidad inmunogénica de seroconversión contra los serotipos de VPH incluidos en las vacunas. También se evalúa a partir de su capacidad de prevenir infecciones persistentes y o de reducción de la incidencia de lesiones precancerígenas genitales, anales u orofaríngeas, en aquellos individuos sin previa exposición al VPH (23).

Así, Cervarix aporta muchos anticuerpos anti-VPV-16/18 y puede retraer la incidencia de contagio durante al menos 10 años (24). Por medio de un análisis de seguimiento de 10 años, más del 85% de los voluntarios se mantuvieron seropositivos para anticuerpos anti-HPV-31/45, posterior a tres dosis de este tipo de vacuna (25); también de forma eficiente (>90%, inyección antes de la exposición al VPH) protege contra las alteraciones asociadas con el VPH y las lesiones precancerosas, incluida la NIC 2, NIC3 y el adenocarcinoma in situ (AIS) (26,27). La eficacia abarca también (>60%) la protección de todos los daños precancerígenas cervicales, de forma aislada al contagio por VPH o de los daños precancerosos generados por cualquier variación de VPH (28). Posterior a un lapso de vacunación de cuatro años, se notificó de una disminución del 83% en la prevalencia de infecciones orales por VPH 16 y 18 (11).

La vacuna tetravalente presenta una eficacia óptima contra la infección por VPH cervical, los daños indicadores de cáncer de cuello uterino y las verrugas genitales producidas por los tipos de VPH cubiertos (10). También las investigaciones reportaron que Gardasil disminuye en gran medida las infecciones por VPH en el ano, la vulva y el pene, así como en la cavidad oral asociadas con los tipos de vacunas contra el VPH (9,29). Gardasil posee un gran índice de prevención (>90% inyección antes de la exposición al VPH) contra CIN2 o peor (CIN2⁺), CIN3⁺ y neoplasia intraepitelial vulvar/vaginal grado 2 causada por VPH-16/18. No



obstante, la inhibición de CIN2⁺ y CIN3⁺ causada por cualquier tipo de VPH fue menor (20-50%) (30).

La vacuna nonavalente puede prevenir de forma eficaz los contagios y los daños que dan cabida al CCU (> 95%, inyección antes de la exposición al VPH) de cualquier nivel vinculado con los tipos de VPH abarcados en la vacuna (16,31). Gardasil-9 presentó un estimado de 90% y un 80-85% de inhibición en la incidencia de patologías valvulares y vaginales respectivamente (32). Se reportó que los anticuerpos inducidos por Gardasil-9 podrían trasladarse a través de la placenta con una potencial protección al bebé de las infecciones por VPH-6/11 (42, 43).

4.2.2. Seguridad de las vacunas contra el VPH

Estudios han evidenciado que las vacunas anti-VPH tienen un perfil de seguridad clínicamente aceptable. Se reporta que la incidencia de efectos adversos es menor al 3%, siendo este generalmente similar en las tres vacunas. Los efectos adversos locales más frecuentes se encuentran el dolor, la inflamación y el eritema, los cuales pueden aparecer a las horas o días posteriores a la administración de la vacuna. Asimismo, se observó que la cefalea y la pirexia, son los síntomas sistémicos más frecuentemente además las náuseas, diarrea, mialgias y malestar general pueden estar presentes. Se reporta que los efectos adversos fueron más prevalentes en aquellos sujetos que recibieron anti-VPH-9v, lo cual probablemente se deba a la dosis más alta de VLP y adyuvante que contiene esta vacuna en comparación con la vacuna tetravalente (16,33–36).

De manera similar, los casos de mortalidad en los estudios que evalúan la seguridad de estas vacunas, es inferior al 1%, ninguno de los cuales fueron asociados a las mismas. En general, estos resultados demuestran perfiles de seguridad tolerables tanto para la vacuna bivalente, la tetravalente como la nonavalente en individuos de ambos sexos de 9 a 15 años, y en mujeres jóvenes de 16 a 26 años de edad (16,33–36).



4.2.3. Factores que influyen en la cobertura, la eficacia y seguridad de la vacuna

Existen diferentes factores que influyen en la amplitud y eficacia de la vacuna, como la edad de administración de la vacuna, las locaciones geográficas y la educación. El momento exacto para la mejor protección contra las patologías vinculadas con el VPH es antes de la exposición (37). Los análisis reportaron que la vacunación antes del primer contacto sexual podría proteger más del 90% de las infecciones, alteraciones o daños asociados al VPH, sin embargo, la vacuna posterior a la exposición al VPH solo protege un promedio de 50-60% de las infecciones (28). Es más efectivo administrar la vacuna antes del inicio de vida sexual (38).

Análisis reportaron que los tipos de VPH en el cáncer y la eficacia de la vacuna fluctúa entre las localidades geográficas (39). Hasta el 82% de los cánceres de cuello uterino invasivos estaban vinculados con el VPH-16/18 en Asia occidental y central, a diferencia con el 68% en Asia oriental (39). Los análisis reportaron que Gardasil-9 protege contra cánceres de cuello uterino vinculados a los tipos de VPH con una eficiencia de 92% en África y América del Norte, 91% Europa, 90% América Latina y el Caribe, 88% en Asia y 87% en Australia (40). También se encontraron diferencias étnicas en las vacunas contra el VPH entre latinos y afroamericanos provenientes de Estados Unidos y en el extranjero (41).

La información y los procedimientos educativos de las mujer previenen la transmisión del VPH, incrementan la aceptación de la vacuna contra el VPH, y por ende, favorece la optimización de la capacidad de la vacuna contra el VPH (42).



5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Describir la eficacia y/o seguridad de la vacuna contra el virus papiloma humano

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Evaluar estudios que valoran la eficacia de la vacuna contra el VPH.

Exponer el nivel de recomendación de seguridad en el uso de la vacuna contra el virus papiloma humano.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño del estudio:

Revisión sistemática.

6.2. Criterios de elegibilidad:

Artículos originales tipo ensayos clínicos, aleatorizados, prospectivos, retrospectivos, publicados con cuartil 1 a 4 en los últimos 5 años, en idioma español, inglés o portugués.

6.3. Criterios de exclusión:

Casos clínicos, artículos con metodología cualitativa, tesis de pregrado y/o posgrado.
Fuentes de información: Pubmed, Hindawi, Cochrane Library Scopus, Scielo, Redalyc, Repositorios Universitarios y Google académico.



6.4. Estrategia de búsqueda:

En la búsqueda de los artículos se utilizaron diferentes palabras claves o términos MeSH relacionados con el tema de estudio, estructurando las fórmulas de búsqueda con los respectivos operadores booleanos. Así, la fórmula 1 quedó: (VPH) OR (virus del papiloma humano) AND (Vacuna) OR (vacunación) AND (eficacia) AND (seguridad) AND (mujeres)) AND (hombres). Posteriormente, se hizo la búsqueda con los mismos términos, pero en inglés, quedando la fórmula 2 de la siguiente forma: (HPV) OR (Human Papilloma virus) AND (Vaccine) OR (vaccination) AND (efficacy) AND (safety)) AND (women) AND (men)". Las anteriores fórmulas, fueron las únicas combinaciones de términos utilizadas para la búsqueda de estudios.

6.5. Selección de estudio:

Para la evaluación y selección de estudios de calidad se utilizó la guía GRADE (anexo 5). Se consideró que tengan como resultados primarios o secundarios los siguientes hallazgos: efectividad de las vacunas en la prevención y/o disminución en la incidencia de infección persistente, enfermedad cervical, vulvar y vaginal de cualquier grado; incidencia de efectos adversos locales, efectos adversos sistémicos, y/o efectos adversos serios, posterior a la aplicación de las vacunas.

La búsqueda sistemática de los estudios arrojó un total de 810 resultados, cifra a la cual se le sumó 31 estudios que fueron identificados mediante la búsqueda de otras fuentes como repositorios universitarios y google académico. Luego se procedió a eliminar 40 registros duplicados, obteniéndose 801 registros disponibles para el cribado. Posterior a la lectura del título y a la evaluación del tipo de estudio, se excluyeron 744 registros de investigaciones cualitativas, secundarias, de baja calidad, que no se relacionaban con el tema o cuya metodología no era completamente clara, considerándose adecuados 57 artículos de texto completo. Tras la lectura de los resúmenes de estos estudios y la aplicación de los criterios de elegibilidad, fueron excluidos 47 registros cuyos objetivos, resultados primarios o secundarios, no coincidían con los establecido previamente, o bien, porque no cumplían criterios de antigüedad, calidad o metodológicos. Finalmente, 20 artículos



cumplieron con los criterios de inclusión y de selección de estudios, siendo incluidos para llevar a cabo la revisión sistemática.

6.6. Proceso de recopilación y extracción de datos:

Para confirmar los datos se descargó la base de datos del estudio, cuando no estaba disponible se procedió a revisar detenidamente la metodología del estudio y de esta manera verificar su veracidad, de igual manera al incluir el estudio se realizó una revisión exhaustiva del mismo, con la finalidad de extraer los puntos necesarios para esta investigación utilizando la estrategia PICO, finalmente se procedió a llenar un formulario de recolección de los datos en el cual se resumieron los hallazgos.

6.7. Lista de los datos:

Se buscaron en cada artículo las siguientes variables: tipo de estudio, muestra, media de edad, sexo, lugar, año, tipo de vacuna, eficacia, seguridad, dosis, nivel de evidencia y grado recomendación.

6.8. Síntesis de los resultados:

La información extraída fue evaluada y resumida en una tabla descriptiva donde se presentan las características de los estudios (datos del autor, fecha de publicación, lugar, nombre y características de la revista científica donde se publicó el estudio, diseño del estudio, muestra, edad y género de participantes), una tabla con los resultados primarios/secundarios de los estudios (tipo y dosis de las vacunas, esquema, tipo de comparación, eficacia y seguridad), y otra tabla con el nivel de evidencia y grado recomendación.

6.9. Fuente de financiamiento y conflicto de intereses:

No se contó con financiamiento externo.

Todos los recursos fueron autogestionados por el investigador. El autor declara que no existe conflicto de intereses.

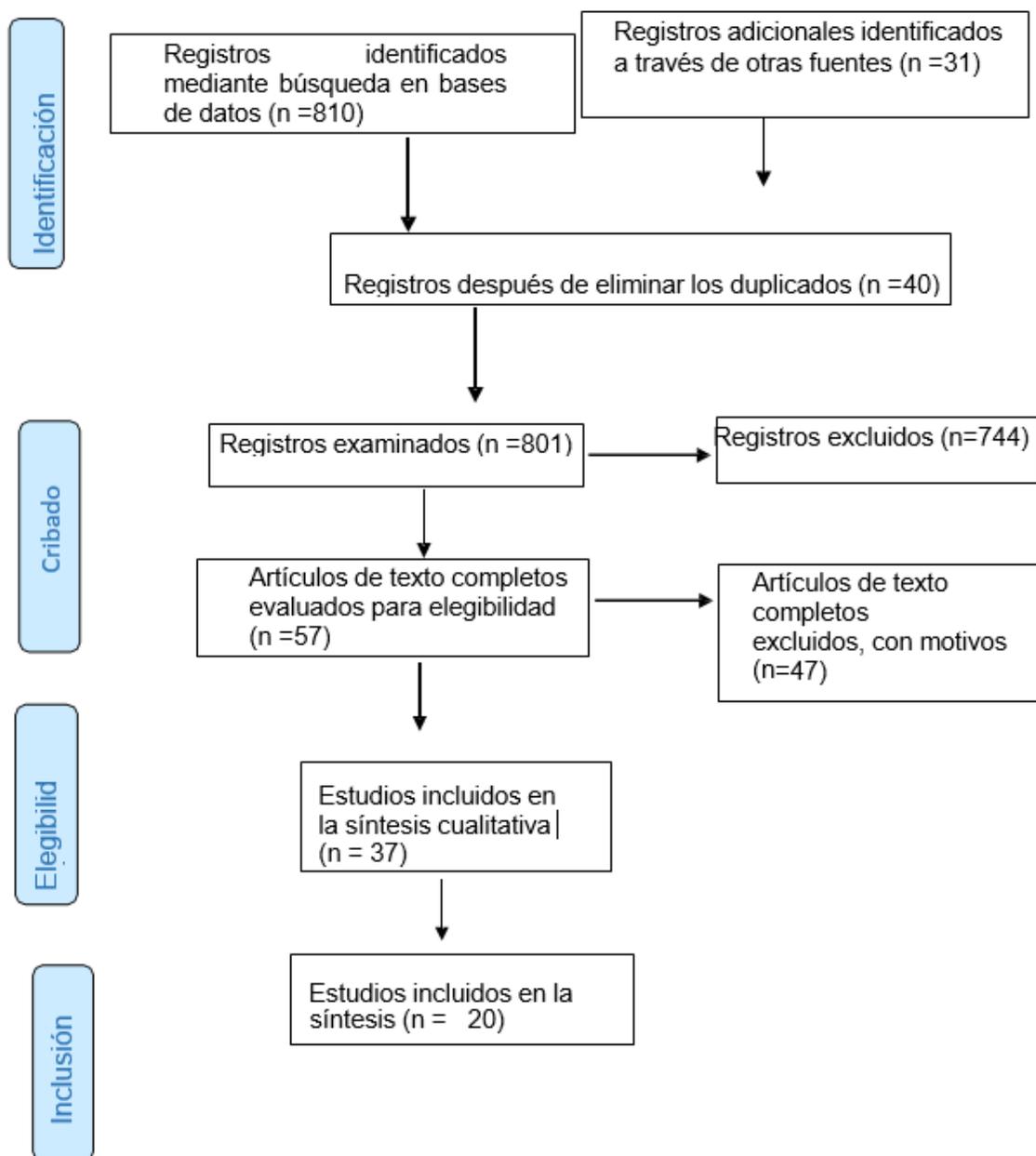


7. RESULTADOS

7.1. Caracterización de artículos científicos

Según los criterios de elegibilidad se incluyeron 20 artículos (gráfico 1), los cuales luego de evaluarlos según siguiendo el protocolo del sistema GRADE, se consideró que 5 de los 20 ensayos clínicos analizados tenían un nivel de evidencia alta y 15 moderada y según grado de recomendación todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática tuvieron fuerte intensidad (anexo 5).

Gráfico 1: Diagrama de flujo





7.2. Eficacia de la vacuna del VPH

Se identificó que la efectividad de la vacuna del VPH fue analizada en catorce artículos publicados en los últimos 5 años. En la consolidación y análisis de los diferentes estudios se pudo observar que la valoración post vacuna fue evaluada básicamente según las siguientes variables de resultado: infecciones según genotipificación del VPH, tipos de lesiones intracervicales, vulvales y/o vaginales sean benignas o malignas (adenocarcinoma in situ, cáncer cervical, vulvar o vaginal).

Para un mayor entendimiento del análisis de efectividad de la vacuna del VPH, se agruparon los artículos en tres grupos según sus resultados, en primera instancia, estudios que valoraron la efectividad de la vacunación según de incidencia, otros que especificaron en sus conclusiones porcentajes de reducción de riesgo y finalmente los que procesaron asociación de riesgo utilizando razón de momios.

En cuanto a las investigaciones que mostraron cifras de incidencia durante la corte de seguimiento luego de la vacunación del VPH, Sakamoto et al., año 2019 (43) y Kjaer et al., en el 2021, (44) distribuyeron en dos grupos de respuesta de la inmunización donde se valoraron la incidencia de infecciones según tipo de VPH y de la lesión, concretamente, Sakamoto et al., (43), concluyeron que en general todos los valores de incidencia fueron bajos en los diferentes parámetros evaluación, y que el más elevado se observó en las neoplasia intracervicales (NIC) grado 1 donde 1.5 por cada 100 personas luego de la inmunización presentaron esta alteración. Por su parte, Kjaer et al., en el 2021, (44) encontraron que la infección por VPH 18 y el NIC 2 mostraron una incidencia de 11 y 9.6 por cada 100.000 personas respectivamente (tabla 1).

Kjaer et al., (45) en el año 2018, en su investigación con 2195 pacientes que recibieron vacuna tetravalente por el VPH, valoraron la incidencia de infecciones y/o lesiones cervicales, vulvares y vaginales durante el seguimiento relacionados con



VPH 16 y 18, concluyeron una excelente respuesta en las variables de estudio incluso a 14 años de la administración de la vacuna (tabla 1).

Guliano et al., (46) en el 2019, en Estados Unidos, en una investigación con 17.600 pacientes a las que se inoculó con vacuna nonavalente, subrayaron que las NIC de cualquier grado fueron más incidentes con el VPH 31 con 1.9 casos por 10.000 personas, evidenciándose que en las NIC de alto grado por VPH 31 también se observaron en 1.3 por cada 10.000 personas, además as lesiones vaginales y vulvares se presentaron en 5 por cada 10.00 personas relacionadas al VPH 5 (tabla 1).

Garland et al., (47) y Stemberg et al., (48) concluyeron en sus investigaciones que la vacuna nonavalente contra el VPH fue altamente efectiva en la reducción de riesgo de infecciones, neoplasias intracervicales, adenocarcinoma in situ, cáncer cervical y lesiones vulvares y vaginales producidas por los genotipos 31, 33, 35, 52, 58, pues de manera general el porcentaje de efectividad superó el 90% en todos los parámetros expuestos (tabla 2).

Para Huh et al., (49) los porcentajes de reducción de riesgo de infecciones virales persistentes por los subtipos 6, 11, 16 y 18 y de lesiones cervicales, vulvares y vaginales producidas por estos VPH mostraron porcentajes muy bajos , no obstante, en los serotipos 31, 33, 45 y 52, la efectividad se elevó sobre el 96%. Otros autores también identificaron un alto rendimiento porcentual de la vacuna del VPH (44,45,50) (tabla 2).

Según el análisis de Shiko et al., (51) la utilidad de la vacuna no solo se basó en la presentación de neoplasias intracervicales de cualquier grado, sino además valoró los grupos etarios donde se vacunaron las participantes, identificándose una clara acción de protección para NIC 2 y NIC 3 en mujeres que fueron inmunizadas entre los 20 29 años y de NIC 1 en aquellas que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna el VPN durante sus 20 a 22 años (tabla 3).



Thamsborg⁰ et al., (52) en su estudio donde participaron 45844 personas inoculadas en la década de los 80 y la de los 90, acotaron que el rango de protección de las pacientes de su estudio no solo se limitó a NIC 2 y 3 sino también a lesiones de alto y bajo grado y AS-CUS reportados en las citologías; lo llamativo del estudio a decir de sus autores fue el hecho de que se presentó un mayor riesgo de NIC, explicado debido a que en la corte de 1993 se habían sometido a un mayor número de biopsias. Jonhson et al., (53) en su investigación identificaron características protectoras de la vacuna del VPH, independientemente si se administró 1, 2 o 3 dosis (tabla 3).



Tabla 1: Efectividad de la vacuna del VPH según incidencia

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLES DE RESULTADO								
						Tipo VPN ^a								
						I ^b por 100 personas	IC 95%							
Sakamoto et al., (43)	2019	Japón	Prospectivo	1030 mujeres japonesas de 16 a 26 años con 3 dosis de vacuna	Tetravalente	VPN 6 –NIC ^c 1	0.4	0.2	0.6					
						VPH 31–NIC 1	0.1	0.0	0.2					
						VPH 33– NIC 1	0.1	0.0	0.2					
						VPH 39–NIC 1	0.1	0.0	0.2					
						VPH 51–NIC 1	0.2	0.1	0.4					
						VPH 52–NIC 1	0.4	0.2	0.7					
						VPH 56 –NIC 1	0.5	0.3	0.7					
						VPH 58 –NIC 1	0.3	0.1	0.5					
						VPH 59–NIC 1	0.1	0.0	0.2					
						Tipo de lesión								
						NIC (cualquier grado)						2	1.6	2.5
						NIC 1						1.5	1.1	2
NIC 2						0.7	0.5	1.1						
NIC 3						0.3	0.2	0.6						
AIS ^d						0	0	0.1						
Cáncer cervical						0	0	0.1						



Tabla 1: Efectividad de la vacuna del VPH según incidencia

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLES DE RESULTADO			
						Tipo VPN ^a			
						I ^b por 100 personas	IC 95%		
Sakamoto et al., (43)	2019	Japón	Prospectivo	1030 mujeres japonesas de 16 a 26 años con 3 dosis de vacuna	Tetraivalente	VPN 6 –NIC ^c 1	0.4	0.2	0.6
						VPH 31–NIC 1	0.1	0.0	0.2
						VPH 33–NIC 1	0.1	0.0	0.2
						VPH 39–NIC 1	0.1	0.0	0.2
						VPH 51–NIC 1	0.2	0.1	0.4
						VPH 52–NIC 1	0.4	0.2	0.7
						VPH 56 –NIC 1	0.5	0.3	0.7
						VPH 58 –NIC 1	0.3	0.1	0.5
						VPH 59–NIC 1	0.1	0.0	0.2
						Tipo de lesión			
NIC (cualquier grado)						2	1.6	2.5	
NIC 1						1.5	1.1	2	
NIC 2						0.7	0.5	1.1	
NIC 3						0.3	0.2	0.6	
AIS ^d						0	0	0.1	
Cáncer cervical						0	0	0.1	



Tabla 1: Efectividad de la vacuna del VPH según incidencia

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLES DE RESULTADO				
						Tiempo –NIC ^c 2 relacionada VPN 16 y 18				
						I ^b por 100 personas	IC 95%			
T _a A							≤4 años	0.0	0.0	0.5
							> 4 a 6 años	0.0	0.0	0.1
							>6 a 8 años	0.0	0.0	0.1
							>8 a 10 años	0.0	0.0	0.1
							>10 a 2 años	0.0	0.0	0.2
							>12 a 14 años	0.0	0.0	17.9
	F _a	Kjaer et al., (45)	2018	Dinamarca	ECA ^e	2195	Bivalente	Tipo VPN^a		
VPN 16 y NIC 2								0.0	0.0	0.0
VPN 18 y NIC 2								0.0	0.0	0.0
Tipo de lesión										
NIC 2								0.0	0.0	0.0
NIC 3								0.0	0.0	0.0
AIS ^d								0.0	0.0	0.0
Cáncer cervical								0.0	0.0	0.0
Cáncer vulvar								0.0	0.0	0.0
Cáncer vaginal	0.0	0.0	0.0							

**Tabla 1: Efectividad de la vacuna del VPH según incidencia**

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLES DE RESULTADO			
						Tipo de VPH ^a y lesiones			
						I ^b por 10.000 personas	IC 95%		
						Neoplasia cervical de cualquier grado			
						VPN 6	0.0	0.0	3.5
						VPN 11	0.0	0.0	2.3
						VPN 16	0.0	0.0	2.3
						VPN 18	0.0	0.0	2.3
						VPN 31	1.9	0.4	5.5
						VPN 33	0.0	0.0	2.3
						VPN 45	0.0	0.0	3.5
Guliano et al., (46)	2019	Estados Unidos	ECA ^c	17.600	Nonavalente	VPN 52	0.0	0.0	2.3
						VPN 58	0.0	0.0	2.3
						Neoplasia intracervical de alto grado			
						VPN 6	0.0	0.0	2.3
						VPN 11	0.0	0.0	2.3
						VPN 16	0.0	0.0	2.3
						VPN 18	0.0	0.0	2.3
						VPN 31	1.3	0.2	4.5
						VPN 33	0.0	0.0	2.3
						VPN 45	0.0	0.0	2.3
						VPN 52	0.0	0.0	2.3
						VPN 58	0.0	0.0	2.3



Neoplasia vulvar y vaginal de cualquier grado			
VPN 6	5	2.1	9.8
VPN 11	0.6	0.0	3.5
VPN 16	0.6	0.0	3.5
VPN 18	0.0	0.0	2.3
VPN 31	0.0	0.0	2.3
VPN 33	0.0	0.0	2.3
VPN 45	0.0	0.0	2.3
VPN 52	0.0	0.0	2.3
VPN 58	0.0	0.0	2.3

Abreviaturas: VPN ^a: virus del papiloma humano; I ^b: incidencia; NIC ^c: neoplasia intracervical; AIS ^d: Adenocarcinoma in situ; ECA ^e: ensayo clinico controlado



Tabla 2: Efectividad de la vacuna del HPV según porcentaje de reducción de riesgo de infección del VPH y/o lesiones cervicales, vaginales o vulvares

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLES DE RESULTADO			
						Tipo VPH			
						Effectividad (%)	IC 95%		
						VPH 31-33-45-52-58 infección cervical, vulvar, vaginal persistente por más de 6 meses	92.5	92.7	97
						VPH 31 infección persistente	92.4	84.3	96.5
						VPH 33 infección persistente	100	89	100
						VPH 45 infección persistente	98.5	92	99.9
						VPH 52 infección persistente	96.6	92.9	98.4
						VPH 58 infección persistente	94.6	89	97.5
Stemberg et al., (48)	2018	Brasil	ECA ^c	14215 mujeres	Nonavalente	VPH 31-33-45-52-58 infección cervical, vulvar, vaginal	92.3	54.4	99.6
						Tipo de lesión			
						Lesión cervical de cualquier grado	98	88.9	99.9
						NIC 1	100	92.5	100
						NIC 2, AIS ^d y Cáncer Cervical	90.9	46.4	99.6
						Lesión vaginal y vulvar de cualquier grado	93.7	61.4	99.7
						Condiloma	100	72.3	100
						VIN ^g 1 o VAIN ^h 1	91.6	51.2	99.6
						Lesión vulvar o vaginal de alto grado	100	248.6	100



Tabla 2: Efectividad de la vacuna del HPV según porcentaje de reducción de riesgo de infección del VPH y/o lesiones cervicales, vaginales o vulvares

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLES DE RESULTADO			
						Tipo VPH			
						Infección persistente 6 meses			
						Efectividad (%)		IC 95%	
						VPH 6, 11, 16 o 18	28.5	1.8	48.4
						VPH 31, 33, 45, 52 o 58	96	94.6	97.1
						Infección persistente 12 meses			
						VPH 6, 11, 16 o 18	28.5	22.9	57.7
						VPH 31, 33, 45, 52 o 58	96.7	95.1	97.9
						Tipo de lesión			
						Patología cervical, vaginal o vulvar de cualquier grado			
						VPH 6, 11, 16 o 18	33.1	-101.6	76.3
						VPH 31, 33, 45, 52 o 58	97.7	93.3	99.4
						Patología cervical, vaginal o vulvar de bajo grado			
						VPH 6, 11, 16 o 18	28.3	-141	77.8
						VPH 31, 33, 45, 52 o 58	98	93.2	99.7
						Patología cervical, vaginal o vulvar de alto grado			
						VPH 6, 11, 16 o 18	66.6	-203	98.7
						VPH 31, 33, 45, 52 o 58	98.2	93.7	99.7



Patología cervical de cualquier grado			
VPH 6, 11, 16 o 18	100	-248	100
VPH 31, 33, 45, 52 o 58	98.9	94.1	99.9
NIC II			
VPH 6, 11, 16 o 18	NA		
VPH 31, 33, 45, 52 o 58	97.9	81.5	99.8
NIC II, AIS y Cáncer Cervical			
VPH 6, 11, 16 o 18	-0.3		97.4
VPH 31, 33, 45, 52 o 58	97.1	83.5	99.9
NIC 3-AIS y Cáncer Cervical			
VPH 6, 11, 16 o 18	100		100
VPH 31, 33, 45, 52 o 58	100	39.4	100

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLES DE RESULTADO			
						Efectividad (%)	IC 95%		
Palmer et al., (50)	2019	Escocia	Transversal	138.692	Tetraivalente	NIC 3	89	81	94
						NIC 2	88	83	92
						NIC 1	79	69	86
						NIC 3- 12 a 13 años (vacunadas)	84	70	91
						NIC 3 >17 años	51	28	66
Kjaer et al., (44)	2021	Noruega, Suecia y Dinamarca	Retrospectivo y prospectivo	2029	Nonavalente	Efectividad general vacuna	100	79.4	100



Kjaer et al., (45)	2018	Retrospectivo y prospectivo	2195	Tetravalente	Efectividad general	100
-----------------------	------	--------------------------------	------	--------------	------------------------	-----

Abreviaturas: VPN ^a: virus del papiloma humano; I ^b: incidencia; NIC ^c: neoplasia intracervical; AIS ^d: Adenocarcinoma in situ; ECA ^e: ensayo clínico controlado; AS-CUS: atipia de células escamosas de significado indeterminado; VIN ^f: neoplasia vulvar intraepitelial; VAIN ^h: neoplasia vaginal intraepitelial.



Tabla 3: Efectividad de la vacuna del HPV según asociación de riesgo e infección del VPH y/o lesiones cervicales, vaginales o vulvares

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLES DE RESULTADO	OR	IC 95%	VALOR P	
Shiko et al., (51)	2020	Japón	Retrospectivo	38281 mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna	No se especifica tipo, al menos 1 dosis de vacunación	NIC ^a 2 (vacunadas edades 20-29 años)	0.33	0.15 0.73	<0.05	
						NIC 3 (Vacunadas edades 20-29 años)	0.09	0.00 0.41	<0.05	
						NIC 2 (Vacunadas edades 20-22 años)	0.24	0.1 0.6	<0.05	
						NIC 3 (Vacunadas edades 20-22 años)	1.06	0.96 1.17	>0.05	
Thamsborg et al.,(52)	2020	Dinamarca	Transversal	45844 mujeres corte año 1993 versus 1983	Tetravalente	NIC 1	1.23	1.05 1.40	<0.05	
						NIC 2	0.82	0.68 0.96	<0.05	
						NIC 3	0.68	0.58 0.79	<0.05	
						Negativos para lesión intraepitelial de malignidad	2.37	2.08 2.67	<0.05	
						Citología				
						H-SIL ^b	0.18	0.06 0.31	<0.05	
						L-SIL ^c	0.55	0.48 0.62	<0.05	
AS-CUS ^d	0.91	0.8 1.03	>0.05							
Jonhson et al., (53)	2019	Estados Unidos	Casos y Controles	11.032 mujeres	Tetravalente	1 Dosis	0.53	0.37 0.76	<0.05	
						2 Dosis	0.45	0.3 0.69	<0.05	
						3 dosis	0.26	0.2 0.35	<0.05	



Tabla 3: Efectividad de la vacuna del HPV según asociación de riesgo e infección del VPH y/o lesiones cervicales, vaginales o vulvares

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLES DE RESULTADO	OR	IC 95%	VALOR P	
Silverberg et al., (54)	2018	Estados Unidos	Casos y controles	4357	Tetravalente	Edad – NIC # 2				
						14 a 17 años primera dosis	0.61	0.46	0.81	<0.05
						Vacunación 18 a 20 años	0.72	0.58	0.9	<0.05
						Vacunación ≥ 21 años	0.98	0.84	1.13	>0.05
						Dosis de vacunación – NIC 2				
						Vacunación previa ≥3 dosis	0.78	0.66	0.91	<0.05
						Vacunación previa 2 dosis	1.02	0.82	1.28	>0.05
						Vacunación previa 1 dosis	0.89	0.73	1.09	>0.05
						NIC 2 – edad – dosis de vacunación				
						14 a 17 años ≥ 3 dosis	0.52	0.36	0.74	<0.05
						18 a 20 años ≥ 3 dosis	0.68	0.5	0.91	<0.05
						> 21 años ≥ 3 dosis	0.95	0.78	1.17	>0.05
						14 a 17 años <3 dosis	0.8	0.54	1.19	>0.05
						18 a 20 años < 3 dosis	0.86	0.64	1.15	>0.05
						>21 años <3 dosis	1.00	0.82	1.22	>0.05
						Edad – NIC 3				
						14 a 17 años primera dosis	0.44	0.26	0.74	<0.05
						Vacunación 18 a 20 años	0.75	0.52	1.08	>0.05
						Vacunación igual o mayor 21 años	0.88	0.69	1.12	>0.05
						Dosis de vacunación – NIC 3				
						Vacunación previa 3 o más dosis	0.64	0.48	0.84	<0.05
Vacunación previa 2 dosis	0.97	0.67	1.41	>0.05						



Vacunación previa 1 dosis	0.9	0.65	1.24	>0.05
NIC 3 edad – dosis de vacunación				
14 a 17 años ≥ 3 dosis	0.27	0.13	0.56	<0.05
18 a 20 años ≥ 3 dosis	0.59	0.36	0.97	<0.05
>21 años ≥ 3 dosis	0.85	0.6	1.2	>0.05
14 a 17 años <3 dosis	0.79	0.4	1.55	>0.05
18 a 20 años <3 dosis	0.98	0.6	1.6	>0.05
21 años <3 dosis	0.9	0.66	1.24	>0.05

Abreviaturas: NIC ^a: neoplasia intracervical; HSIL ^b: lesión intraepitelial escamosa de alto grado; LSIL ^c: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; AS-CUS ^d: atipia de células escamosas de significado indeterminado.



7.3. Seguridad de la vacuna del VPH

Se identificó que la seguridad de la vacuna del VPH fue evaluada en diez artículos por medio de presencia secuencial de síntomas posteriores a la vacunación. La cefalea, el edema y dolor en la zona de la punción fueron los efectos más comúnmente referidos, aunque con frecuencias variables. En menor porcentaje se observaron otros síntomas como: eritema, fiebre, dolor de garganta y/o cervical, prurito, dismenorrea, entre otros (43,47,55–60).

La inmunización por VPH presentó un aumento en la probabilidad de alteraciones menstruales (irregularidades y alteración del flujo) con relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). También se presentaron alteraciones motoras y cognitivas, pues según Suzuki et al., (61) se observó una razón de productos cruzados superior a la unidad al asociar la vacunación y la pérdida de la memoria y de la fuerza muscular (61). Igualmente, Neha et al., (62) encontraron que la vacunación elevó las posibilidades de desarrollar anemia, alopecia, dolor abdominal y palidez (tabla 5).



AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLE DE RESULTADO	PORCENTAJE
						Sensaciones anormales	52.8
						Disturbios del sueño	47.2
Mauro et al. (60)	2019	Brasil	Retrospectivo	465 informes de eventos adversos de vacuna HPV	No específica	Sincope	14,3
						Mareo	13,5
						Fatiga	11
						Cefalea	11
						Náusea	9,1
						Vómitos	4.8
						Fiebre	3.5
						Somnolencia	3.4
Jacobsen et al. (55)	2018	Dinamarca	Casos y controles	130	Gardasil y Cervarix	Eritema	33.3
						Edema en zona punción	44.7
						Prurito	30.9
						Dolor local	68.3
						Malestar	17.3
Gazibara et al. (58)	2020	Dinamarca	Prospectivo	39145	No específica	Cefalea	73.6
						Dolor estómago	49.6
						Dismenorrea	75.5
						Dolor de cuello	61.5
						Dolor garganta	50.6
Schimabukuro et al. (56)	2019	Estados Unidos	Sistemático	7244	Nonavalente	Cefalea	5
						Mareos	7.5



AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	VACUNA	VARIABLE DE RESULTADO	PORCENTAJE
						Síncope	6.9
						Dolor local	4.5
						Eritema	4.4
Garland et al. (47)	2019	18 países en todo el mundo, incluidos 25 sitios en 5 países asiáticos (Hong Kong, Japón, Corea del Sur, Taiwán y Tailandia)	Multicéntrico	10252	Nonavalente	Dolor local	85.8
						Edema en zona punción	30.6
						Eritema	11.2
						Cefalea	17.6
						Pirexia	16.4
						Prurito	4.3
Sakamoto et al. (43)	2019	Japón	ECA	1030 mujeres japonesa de 16 a 26 años	Tetraivalente	Dolor local	11,5
						Edema en zona de punción	3,9
						Prurito	2,3
						Eritema	1,2
Gianfredi et al. (57)	2017	Italia	Multicéntrico	147 mujeres	Gardasil y Cervarix	Día 0 -Dosis 1	
						Dolor local	52.94
						Edema en zona punción	13.73
						Cefalea	12.72
						Día 0 -Dosis 2	
						Dolor local	50
						Edema en zona punción	16.3
						Cefalea	23.23



Día 0 -Dosis 3	
Dolor local	25
Edema en zona punción	10.23
Cefalea	4.5



8. DISCUSIÓN

El HPV ha sido uno de los virus más estudiados a lo largo de los años, no solo con ente biológico, sino también en lo que respecta a la prevalencia de su infección, incidencia y métodos de prevención. Esta se considera una infección de alta frecuencia y rápida transmisibilidad, que genera una elevada morbimortalidad, debido a que algunos de sus serotipos tienen alta capacidad cancerígena, razón por la cual se puede convertir en un ente mortal. Es indispensable contar con métodos preventivos seguros y eficaces contra el VPH, por lo que el objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia y seguridad de las vacunas actualmente disponibles contra el VPH

En esta revisión sistemática se incluyeron 20 artículos que evaluaron la eficacia y seguridad de las vacunas anti-VPH-2v, anti-VPH-4v y anti-VPH-9v. En cuanto a la efectividad catorce artículos mostraron en sus conclusiones la evaluación de la vacuna en torno a diferentes variables de resultado que incluyeron, las infecciones por varios tipos de VPH, lesiones intracervicales, vulvares y/o vaginales.

Sakamoto et al., año 2019 (43) y Kjaer et al., en el 2021, (44), coincidieron en sus conclusiones que de manera general no se mostraron cifras relevantes en torno al diagnóstico de nuevas infecciones por VPH o lesiones cervicales, vulvares o vaginales, en las participantes que fueron inoculadas con la vacuna del VPH.

Únicamente Sakamoto et al., (43), puntualizaron que las cifras de incidencia más elevadas post vacunación se presentaron en lesiones NIC 1, contrario a lo expuesto por Kjaer et al., en el 2021, (44) quienes encontraron que la infección por VPH 18 las NIC 2 mostraron valores más representativos, pero igualmente bajos. Cifras acordes con lo expuesto por dos estudios de Kjaer et al y Palmer et al., quienes identificaron que el porcentaje de reducción de riesgo de infecciones,



reinfecciones y lesiones localizadas en el tracto genital, por acción de la vacuna contra el VPH fue muy alto (44,45,50).

En la valoración de los serotipos 16 y 18, Kjaer et al., (45) en el año 2018, en mujeres que recibieron vacuna tetravalente para el VPH, identificaron una buena respuesta de la vacuna, pues la incidencia de eventos infecciones por estos serotipos y de lesiones cervicales, vulvares y vaginales fueron prácticamente nulas incluso posterior a periodo de 168 meses luego de la vacunación. Contrariamente, Huh et al., (49), especificaron bajos porcentajes de efectividad de la vacuna ante los subtipos 6, 11, 16 y 18 y la valoración de lesiones cervicales, vulvares y vaginales.

Guliano et al., (46) en el 2019, evidenciaron que la vacuna anti-VPV-9v previno las infecciones por VPH, puntualizándose que la incidencia de infecciones por el serotipo 5 y 31 se elevó ligeramente en lesiones cervicales de alto grado, de cualquier forma los autores concordaron de manera unánime que la elevada efectividad de la vacuna nonavalente del VPH en prevención de lesiones genitales asociadas a los 9 serotipos vacunales, siempre y cuando el individuo no haya sido previamente infectado por el serotipo cualquiera de los serotipos vacunales previo a la inmunización.

Evidencias conclusivas que coinciden con lo expuesto por Garland et al., (47) y Stemberg et al., (48) quienes especificaron que en la evaluación de serotipos 31, 33, 35, 52, 58, la vacuna nonavalente mostró alta efectividad en la reducción de riesgo de infecciones, neoplasias intracervicales, adenocarcinoma in situ, cáncer cervical y lesiones vulvares y vaginales producidas por, con porcentajes que fluctuaron entre un 90% al 100%. Igualmente, Huh et al., (49) analizando los resultados de serotipos 31, 33, 45 y 52, la efectividad superó el 96%.

En relación al número de dosis y la edad de vacunación, se identificó que eficacia de las vacunas fueron equiparables indistintamente del número de dosis



administradas, en este contexto, Shiko et al., (51) identificaron una clara acción de protección para NIC 2 y NIC 3 en mujeres que fueron inmunizadas entre los 20 a 29 años y de NIC 1 y recibieron al menos 1 dosis de la vacuna el VPN durante sus 20 a 22 años. Igualmente, Jonhson et al., (53) observaron características protectoras de la vacuna del VPH, independientemente si se administró 1, 2 o 3 dosis. Thamsborg et al., (52) en su estudio donde se compararon mujeres de la década de los 80 y 90 que fueron inoculadas para el VPH, mostraron una alta efectividad para lesiones de alto grado a nivel del tracto genital.

Teóricamente, el inducir la producción de anticuerpos contra VPH a través de la inmunidad artificial activa, las vacunas si previenen la infección por este virus, lo que permite a su vez, la reducción en el riesgo de desarrollar lesiones benignas y malignas asociadas al papilomavirus. Con respecto a la mayor reactividad inmunogénica en edades pediátricas, probablemente se deba a que al ser una población generalmente inactiva sexualmente, tiene menor exposición a los diferentes serotipos, por lo que su sistema inmunológico actúa con mayor eficacia (54).

Ahora bien, el cuerpo de evidencia del perfil de seguridad de la vacuna bivalente, tetravalente y nonavalente, no identificó ningún problema inusual y/o inesperado, en general la vacuna fue bien tolerada en todas las poblaciones estudiadas. Los efectos adversos comúnmente referidos por las participantes inmunizadas incluyeron: cefalea, edema y dolor en la zona de la punción. En menor frecuencia se observaron otros síntomas como: eritema, fiebre, dolor de garganta y/o cervical, prurito y dismenorrea (43,47,55–60). Curiosamente, según el análisis de Suzuki et al., (61), la vacunación por VPH elevó las probabilidades de presentar irregularidades y alteración del flujo, además de alteraciones motoras y cognitivas, como la pérdida de la memoria y de la fuerza muscular (61). Extrañamente, Neha et al., (62) asociaron a la vacunación del VPH con el desarrollo de anemia, alopecia, dolor abdominal y palidez .



Las diferentes manifestaciones tras la inmunización son esperables con la administración de cualquier vacuna, ya que forman parte de la respuesta natural del organismo contra la entrada de cuerpos extraños al cuerpo. Varios de los investigadores informaron que los efectos fueron más frecuentes con la vacuna anti-VPH-9v que con la anti-VPH-4v, esto posiblemente se deba a las mayores cantidades de partículas similares a virus y adyuvantes en la vacuna nonavalente, así como a los serotipos que la conforman, sin embargo, su impacto es limitado y no representa una preocupación clínica (43,47,55–60).

Implicaciones

En síntesis, basándose en los resultados de los estudios previamente citados, la presente revisión sistemática tiene relevancia práctica, ya que resume la evidencia que demuestra la utilidad, eficacia y seguridad de las vacunas anti-VPH, especialmente la nonavalente que tiene mayor cobertura biológica, lo que permite al profesional de salud recomendar el uso de estas vacunas en la práctica clínica diaria.

Limitaciones

El presente estudio presenta algunas limitaciones, por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela. Primeramente, la mayoría de los estudios seleccionados únicamente incluyeron individuos del sexo femenino, teniendo los varones muy poca representación. Además, los resultados primarios y secundarios estuvieron principalmente enfocados en la prevención de lesiones en genitales femeninos, no mostrándose resultados sobre la eficacia de las vacunas contra VPH en la prevención de lesiones anales y orofaríngeas. Asimismo, la presentación meramente descriptiva de los resultados, sin el apropiado análisis estadístico inferencial, representó otras de las debilidades potenciales del estudio.

En relación a los niveles de evidencia de los resultados arrojados por los estudios incluidos, la mayoría fueron clasificados como evidencia de alto nivel. En este



sentido, si bien ninguno de los ensayos describió explícitamente el método de asignación al azar, el método de ocultamiento de asignación, o de enmascaramiento, todos especificaron que se trataban de ensayos clínicos aleatorizados y simple o doble ciego, detallaron la pérdida de participantes durante el seguimiento, se caracterizaron por tener periodos de evaluación suficientemente largos, con un buen equilibrio entre los distintos grupos o cohortes evaluadas.

Además, no se encontraron inconsistencias entre los resultados, ni imprecisiones estadísticas, no hubo sesgo de publicación o notificación, y tampoco hubo incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa. Aquellos estudios clasificados como nivel de evidencia moderada o baja, recibieron esta clasificación debido a que tenían ciertas limitaciones en el diseño o ejecución del estudio.



9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

9.1. Conclusiones

Los estudios incluidos mostraron resultados con fuerte grado de recomendación a favor de los efectos positivos o beneficiosos que la aplicación de la vacuna sobre todo en lo referente a las infecciones de varios serotipos VPH (6,11/16/18/31/33/45/52/58) y los tipos de lesiones intracervicales, vulvales y/o vaginales sean benignas o malignas (adenocarcinoma in situ, cáncer cervical, vulvar o vaginal).

Con respecto al perfil de seguridad, la evidencia sugiere que la vacuna del VPN, es bien tolerada y los efectos que se producen post vacunación, no presentan mayor impacto e implicancias clínicas. La cefalea, el edema y dolor en la zona de la punción fueron los efectos más comúnmente referidos, aunque con frecuencias variables. En menor porcentaje se observaron otros síntomas como: eritema, fiebre, dolor de garganta y/o cervical, prurito, dismenorrea, entre otros. La vacuna del VPH aumentó la probabilidad de alteraciones menstruales, motoras y cognitivas, además de anemia, alopecia, dolor abdominal y palidez.

9.2. Recomendaciones

Se recomienda implementar programas de vacunación contra VPH en países latinoamericanos, de manera que reduzca la tasa de incidencias de enfermedades asociadas a los serotipos de VPH-6/11/16/18/31/33/45/52/58.

Promover campañas informativas y preventivas sobre la infección por VPH y enfermedades asociadas, haciendo especialmente énfasis en la capacidad cancerígena de alguna de sus variantes.

Diseñar ensayos clínicos que comparen de manera simultánea y a largo plazo la eficacia y seguridad de las tres vacunas contra VPH disponibles en la actualidad, incluyendo a todos los grupos etarios que son objeto de las vacunas.



Para mayor certeza y confiabilidad de la calidad de la evidencia clínica disponible sobre la eficacia y seguridad de las vacunas contra VPH, se recomienda realizar meta-análisis que evalúen estadísticamente el impacto de las mismas.



10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leeds IL, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review. *World J Gastrointest Surg.* 27 de enero de 2016;8(1):41-51.
2. Näsman A, Du J, Dalianis T. A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer - potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine. *J Intern Med.* febrero de 2020;287(2):134-52.
3. Brianti P, De Flammoneis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* abril de 2017;40(2):80-5.
4. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology* [Internet]. 1 de junio de 2014 [citado 23 de febrero de 2021];26:13-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X13001235>
5. Bihl MP, Tornillo L, Kind AB, Obermann E, Noppen C, Chaffard R, et al. Human Papillomavirus (HPV) Detection in Cytologic Specimens: Similarities and Differences of Available Methodology. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* marzo de 2017;25(3):184-9.
6. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 6 de febrero de 2003;348(6):518-27.
7. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 20 de noviembre de 2012;30 Suppl 5:F12-23.
8. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de agosto de 2016 [citado 23 de febrero de 2021];63(4):519-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967609/>
9. Schlecht NF, Masika M, Diaz A, Nucci-Sack A, Salandy A, Pickering S, et al. Risk of Oral Human Papillomavirus Infection Among Sexually Active Female



- Adolescents Receiving the Quadrivalent Vaccine. *JAMA Netw Open*. 2 de octubre de 2019;2(10):e1914031.
10. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 3 de febrero de 2011;364(5):401-11.
 11. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLoS One* [Internet]. 17 de julio de 2013 [citado 23 de febrero de 2021];8(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714284/>
 12. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. noviembre de 2010;11(11):1048-56.
 13. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 3 de marzo de 2010 [citado 25 de mayo de 2021];102(5):325-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp534>
 14. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. enero de 2012;13(1):89-99.
 15. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017;390(10108):2143-59.
 16. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 19 de febrero de 2015;372(8):711-23.



17. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quirós B, Salmeron J, Shin H-R, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer*. 2015;136(1):98-107.
18. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(6):805-14.
19. Domínguez Bauta SR, Trujillo Perdomo T, Aguilar Fabré K, Hernández Menéndez M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. marzo de 2018;44(1):1-13.
20. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. mayo de 2019;37(5):324-34.
21. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Microbiological diagnosis of human papilloma virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. noviembre de 2017;35(9):593-602.
22. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Ann Ig*. agosto de 2018;30(4 Supple 1):28-32.
23. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;11:CD013479.
24. Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. octubre de 2012;12(10):781-9.
25. Schwarz TF, Huang L-M, Valencia A, Panzer F, Chiu C-H, Decreux A, et al. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in



- adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7-8):1970-9.
26. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Prevention of Persistent Human Papillomavirus Infection by an HPV16/18 Vaccine: A Community-Based Randomized Clinical Trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov [Internet].* octubre de 2011 [citado 23 de febrero de 2021];1(5):408-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354733/>
 27. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* enero de 2012;13(1):89-99.
 28. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect.* febrero de 2016;144(3):449-68.
 29. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis.* 15 de octubre de 2018;67(9):1339-46.
 30. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol.* julio de 2017;146(1):196-204.
 31. Saadeh K, Park I, Gargano JW, Whitney E, Querec TD, Hurley L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV)-vaccine types by race/ethnicity and sociodemographic factors in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3/AIS), Alameda County, California, United States. *Vaccine.* 3 de enero de 2020;38(1):39-45.
 32. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum Vaccin Immunother [Internet].* 22 de febrero de 2016 [citado 23 de febrero de



2021];12(6):1352-6.

Disponible

en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964646/>

33. Vesikari T, Brodski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15- Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J.* septiembre de 2015;34(9):992-8.
34. Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) I1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(2):95-101.
35. Angelo M-G, David M-P, 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-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2014;23(5):466-79.
36. Angelo M-G, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2014;23(5):456-65.
37. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis.* 1 de agosto de 2013;208(3):385-93.
38. Baussano I, Lazzarato F, Brisson M, Franceschi S. Human Papillomavirus Vaccination at a Time of Changing Sexual Behavior. *Emerg Infect Dis* [Internet]. enero de 2016 [citado 23 de febrero de 2021];22(1):18-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4696692/>
39. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication.



- International Journal of Cancer [Internet]. 2011 [citado 23 de febrero de 2021];128(4):927-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.25396>
40. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Park HS-M, Bain PA, Maranda L, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes among African Women with Normal Cervical Cytology and Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 14 de abril de 2015 [citado 23 de febrero de 2021];10(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396854/>
 41. Gelman A, Miller E, Schwarz EB, Akers AY, Jeong K, Borrero S. Racial disparities in human papillomavirus vaccination: does access matter? J Adolesc Health. diciembre de 2013;53(6):756-62.
 42. Larasati L, Afiyanti Y, Rahmah H, Milanti A. Women's knowledge, beliefs, and behaviors toward the prevention of human papillomavirus transmission. Enferm Clin. febrero de 2018;28 Suppl 1:191-4.
 43. Sakamoto M, Miyagi E, Sumi Y, Aisaka K, Kuno N, Nagano H, et al. Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. Journal of Infection and Chemotherapy [Internet]. julio de 2019 [citado 19 de febrero de 2022];25(7):520-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X18303027>
 44. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Munk C, Berger S, Dzabic M, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2021 [citado 19 de febrero de 2022];17(4):943-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8018381/>
 45. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 18 de enero de 2018 [citado 19 de febrero de 2022];66(3):339-45. Disponible en: <http://academic.oup.com/cid/article/66/3/339/4283361>



46. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen O-E, Kjaer SK, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol.* julio de 2019;154(1):110-7.
47. Garland SM, Pitisuttithum P, Ngan HYS, Cho C-H, Lee C-Y, Chen C-A, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 5 de junio de 2018 [citado 20 de febrero de 2022];218(1):95-108. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy133>
48. Sternberg R AM, Moreira Jr E, Restrepo J, Cabello R, Silva A, Andrade R, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Research.* 1 de diciembre de 2017;5.
49. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 11 de noviembre de 2017;390(10108):2143-59.
50. Palmer T, Wallace L, Pollock K, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: Retrospective population study. *BMJ.* 3 de abril de 2019;365:l1161.
51. Shiko Y, Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 5 de noviembre de 2020 [citado 19 de febrero de 2022];20(1):808. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05513-6>
52. Thamsborg LH, Napolitano G, Larsen LG, Lynge E. High-grade cervical lesions after vaccination against human papillomavirus: A Danish cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* octubre de 2020;99(10):1290-6.



53. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, Park IU, Niccolai LM, Bennett NM, et al. Effectiveness of 1, 2, and 3 Doses of Human Papillomavirus Vaccine Against High-Grade Cervical Lesions Positive for Human Papillomavirus 16 or 18. *American Journal of Epidemiology* [Internet]. 2 de abril de 2020 [citado 19 de febrero de 2022];189(4):265-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwz253>
54. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Gregorich SE, Huchko MJ, Kulasingam S, et al. Effectiveness of “catch-up” human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a U.S. healthcare setting. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. octubre de 2018 [citado 19 de febrero de 2022];2(10):707-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6152835/>
55. Jacobsen U S, Valentiner-Branth P, Mølbak K. Examining determinants for reporting suspected adverse events following HPV vaccination in Denmark. *Vaccine*. 1 de octubre de 2018;36(41):6158-62.
56. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9- Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 20 de febrero de 2022];144(6):e20191791. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1791>
57. Gianfredi V, Paoloni MC, Villarini M, Moretti M. [Active surveillance evaluation of anti- HPV vaccine adverse events in Umbria region]. *Clin Ter*. octubre de 2017;168(5):e327-32.
58. Gazibara T, Thygesen LC, Algren MH, Tolstrup JS. Human Papillomavirus Vaccination and Physical and Mental Health Complaints Among Female Students in Secondary Education Institutions in Denmark. *J Gen Intern Med*. septiembre de 2020;35(9):2647-54.
59. Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda S. Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan. *Drug Saf* [Internet]. 2017 [citado 20 de febrero de 2022];40(12):1219-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5688202/>



60. Mauro AB, Fernandes EG, Miyaji KT, Arantes BA, Valente MG, Sato HK, et al. Adverse events following Quadrivalent HPV vaccination reported in Sao Paulo State, Brazil, in the first three years after introducing the vaccine for routine immunization (March 2014 to December 2016). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 12 de septiembre de 2019;61:e43.
61. Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res*. junio de 2018;5:96-103.
62. Neha R, Subeesh V, Beulah E, Gouri N, Maheswari E. Postlicensure surveillance of human papillomavirus vaccine using the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006–2017. *Perspect Clin Res [Internet]*. 2020 [citado 19 de febrero de 2022];11(1):24-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034135/>



11. ANEXOS

Anexo 1. Recursos

Recursos humanos:

Autor: Md. Rómulo Andrés Guevara Ramón
 Directora: Dra. Brigith Vanessa Borja Robalino
 Asesor: Dr. José Roldán

Presupuesto:

Insumos	Costo Unitario	Unidades	Costo total
Internet	50\$	6	300\$
Computadora	400\$	1	400\$
Total			700\$

Anexo 2. Cronograma

Actividades	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Realización del protocolo	X					
Aprobación del protocolo	X					
Búsqueda y selección de estudios		X				
Evaluación de estudios y síntesis de los resultados			X	X	X	
Informe final						X

Anexo3. Formulario de recolección de datos.

	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3	Estudio 4
Título de la investigación				
Autor(es)				
Año de publicación				
Revista, factor de impacto y cuartil				
Tipo de estudio				
País donde se realizó la investigación				
Población y muestra				
Edad/Género				
Tipos(s) de vacuna(s)				
Esquema/dosis				
Comparación de cohortes				
Eficacia de la(s) vacuna(s)				
Seguridad de la(s) vacuna(s)				
Conclusiones				
Nivel de evidencia				
Grado de recomendación				

Anexo 4. Matriz de evaluación de calidad metodológica de los artículos (GRADE)



Anexo 5: Evaluación de la Calidad de los estudios según GRADE

Nivel de calidad	Sakamoto et al., (43)	Kjaer et al., (44)	Kjaer et al., (45)	Guliano et al., (46)	Garland et al., (47)	Stemberg et al., (48)	Huh et al., (49)	Palm et al., (50)	Suzuki et al., (61)	Neha et al., (62)
Riesgos de sesgos- Limitaciones del diseño	0	-1	-1	-1	0	0	-1	-2	0	0
Inconsistencia de los resultados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ausencia de evidencia directa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Imprecisión	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sesgos de publicación	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Efecto o fuerza de asociación	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gradiente dosis respuesta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Impacto de los factores confusores	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Resultado nivel de evidencia	Alta	Moderada	Moderada	Moderada	Alta	Alta	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
Grado de recomendación	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Balance riesgo/beneficio	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Calidad de evidencia	Alta	Moderada	Moderada	Moderada	Alta	Alta	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
Valores y preferencia de los pacientes	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Estimación del consumo de recursos o costos	No	No	No	No	No	No	No	No Fuerte	No	No
Resultado	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte
	Gianfranceschi et al., (57)	Jacobson et al., (55)	Schimbukuro et al., (56)	Gazibara et al., (58)	Mauro et al., (60)	Ozawa et al., (59)	Thamsoborg et al., (52)	Shikoto et al., (51)	Silverberg et al., (54)	Jonhson et al., (53)



Nivel de calidad										
Riesgos de sesgos- Limitaciones del diseño	0	-1	-1	-1	0	-1	-1	-1	-1	-2
Inconsistencia de los resultados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ausencia de evidencia directa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Imprecisión	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sesgos de publicación	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Efecto o fuerza de asociación	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gradiente dosis respuesta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Impacto de los factores confusores	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Resultado nivel de evidencia		Mode rada	Modera da	Moder ada	Alta	Moder ada	Moder ada	Mode rada	Moderad a	Mode rada
Grado de recomendación		Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Balance riesgo/beneficio	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Calidad de evidencia	Alta	Modera da	Modera da	Moder ada	Alta	Moder ada	Moder ada	Mode rada	Moderad a	Mode rada
Valores y preferencia de los pacientes	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Estimación del consumo de recursos o costos	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Resultado	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte