



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

EFICACIA DE LA VACUNA GARDASIL 9 CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. REVELANDO DATOS

Sandra Quero Cabot

Grado de Enfermería

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Año académico 2020-21

EFICACIA DE LA VACUNA GARDASIL 9 CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. REVELANDO DATOS

Sandra Quero Cabot

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Universidad de las Islas Baleares

Año académico 2020-21

Palabras clave del trabajo:

Virus del papiloma humano, Gardasil 9, efectos adversos, verrugas genitales, cáncer de cuello uterino

Nombre del tutor / la tutora del trabajo: Dra. Sonia Martínez Andreu

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación.

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) representa una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes, afectando a nivel mundial. Por lo general, provoca infecciones que suelen desaparecer después de un tiempo, aunque una pequeña proporción persiste y se acaba convirtiendo en diferentes tipos de lesiones e incluso en cáncer. Es un tema de implicación sanitaria, mediante cribados con citologías a las mujeres y mediante la vacunación de la población. Actualmente, existen tres tipos de vacunas comercializadas. Gardasil 9 es la más actual y contiene nueve tipos de VPH, está indicada para ambos sexos a partir de los 9 años.

Debido al impacto que tiene este tema a nivel de salud, en este trabajo de revisión bibliográfica se evaluó la eficacia de la vacunación con Gardasil 9 respecto a la prevención del VPH y de sus enfermedades relacionadas.

Para realizarlo, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos y metabuscadores (PubMed, BVS, EBSCOhost) con dos niveles de búsqueda y diferentes descriptores combinados con booleanos. Se obtuvieron 195 artículos de los cuales, tras el proceso de lectura crítica, se seleccionaron 23.

Los resultados de los artículos eran bastante similares, con leves diferencias de unos a otros. En general, se vio que la vacuna tiene una alta eficacia para ambos sexos y en un amplio rango de edad, aunque ligeramente superior en aquellos más jóvenes. También, se concluye con que la vacuna provoca inmunidad, es segura y disminuye las tasas de verrugas anogenitales y cáncer de cuello uterino.

Palabras clave: infecciones por papillomavirus; Gardasil 9; efectos adversos; condiloma acuminado; neoplasias del cuello uterino.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) represents one of the most common sexually transmitted diseases, affecting the world. In general, it causes infections that usually disappear after a while, although a small proportion persists and eventually turns into different types of lesions and even cancer. It is a matter of health involvement, through cytology screening of women and through vaccination of the population. Currently, there are three types of vaccines marketed. Gardasil 9 is the most current and contains nine types of HPV, it is indicated for both sexes from the age of 9.

Due to the health impact of this topic, this literature review work assessed the effectiveness of vaccination with Gardasil 9 in relation to the prevention of HPV and its related diseases.

To do this, a bibliographic search was carried out in different databases and metasearch engines (PubMed, BVS, EBSCOhost) with two search levels and different descriptors combined with booleans. 195 articles were obtained which, after the critical reading process, 23 were selected.

The results of the articles were quite similar, with slight differences from one to the other. In general, the vaccine was found to be highly effective for both sexes and in a wide age range, although slightly higher in those younger. Also, it is concluded that the vaccine causes immunity, is safe and reduces the rates of anogenital warts and uterine cervical cancer.

Keywords: papillomavirus infections; Gardasil 9; adverse effects; condylomata acuminata; uterine cervical neoplasms.

RESUM

El virus del papil·loma humà (VPH) representa una de les malalties de transmissió sexual més comuns, afectant a nivell mundial. En general, provoca infeccions que solen desaparèixer després d'un temps, tot i que una petita proporció persisteix i s'acaba convertint en diferents tipus de lesions i fins i tot en càncer. És un tema d'implicació sanitària, mitjançant cribratges amb citologies a les dones i mitjançant la vacunació de la població. Actualment, existeixen tres tipus de vacunes comercialitzades. Gardasil 9 és la més actual i conté nou tipus de VPH, està indicada per a tots dos sexes a partir dels 9 anys.

A causa de l'impacte que té aquest tema a nivell de salut, en aquest treball de revisió bibliogràfica es va avaluar l'eficàcia de la vacunació amb Gardasil 9 pel que fa a la prevenció del VPH i de les seves malalties relacionades.

Per realitzar-ho, es va dur a terme una recerca bibliogràfica a diferents bases de dades i metacercadors (PubMed, BVS, EBSCOhost) amb dos nivells de recerca i diferents descriptors combinats amb booleans. Es van obtenir 195 articles dels quals, després del procés de lectura crítica, es van seleccionar 23.

Els resultats dels articles eren bastant similars, amb lleus diferències dels uns als altres. En general, es va veure que la vacuna té una alta eficàcia per a tots dos sexes i en un ampli rang d'edat, encara que lleugerament superior en aquells més joves. També, es conclou amb que la vacuna provoca immunitat, és segura i disminueix les taxes de berrugues anogenitals i càncer de coll uterí.

Paraules clau: infeccions per papillomavirus; Gardasil 9; efectes adversos; condiloma acuminat; neoplàsies de coll uterí.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	11
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	12
RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	15
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS.....	35

INTRODUCCIÓN

Según la Real Academia Española (1), la definición de la palabra “Papiloma” es: “Tumor benigno caracterizado por el aumento de volumen en las papilas de la piel o de las mucosas, con endurecimiento de la dermis subyacente”. El virus del papiloma humano (VPH) constituye un grupo heterogéneo de virus de ADN que pertenecen a la familia *Papillomaviridae* y representa una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes.

Actualmente, se han identificado más de 200 tipos virales de VPH, unos son cutaneoneotrópicos (causantes de lesiones cutáneas) y otros son mucosotrópicos (con capacidad de infectar el tracto genital). Dentro del grupo de los mucosotrópicos existen unos de alto riesgo oncológico y otros de bajo riesgo oncológico (2).

Las infecciones causadas por tipos de alto riesgo suelen ser persistentes y generan lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL), éstas son las neoplasias cervicales intraepiteliales de grado I (CIN I) o las atipias escamosas de naturaleza incierta (ASCUS). También, estas infecciones pueden progresar a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), en las que encontramos las neoplasias cervicales intraepiteliales de grado II y III (CIN II / CIN III) o los adenocarcinomas in situ (AIS) (2). Además, también llegan a progresar a cáncer de cuello uterino (CCU) o a tumores en localizaciones anogenitales (vulva, vagina, ano, recto y pene). Los tipos de alto riesgo más comunes son: VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Siendo los VPH 16 y 18 responsables a nivel mundial de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino (3).

Por otro lado, los virus de bajo riesgo se caracterizan por causar verrugas genitales o condilomas acuminados (CA) y papilomatosis respiratoria (enfermedad caracterizada por la aparición de tumores en las vías respiratorias) (4). En este grupo, destacan los VPH6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 y 81. Siendo los tipos VPH6 y 11 responsables a nivel mundial del 90% de las verrugas genitales (3).

Es un virus que se transmite a través de la piel y las mucosas, principalmente durante las relaciones sexuales (vaginales, anales u orales), el contacto directo piel con piel e incluso durante el embarazo y el periodo perinatal. Por lo general, estas infecciones suelen desaparecer espontáneamente después de un tiempo, normalmente entre los 12 y 24 meses en mujeres y entre los 6 y 12 meses en los hombres. Aunque una pequeña proporción puede persistir y transformarse en diferentes tipos de cáncer (2,4). Por lo tanto, los hombres y las mujeres pueden ser portadores asintomáticos, transmisores y víctimas de la infección por VPH (2,3).

La prevalencia de infección varía en las diferentes zonas geográficas mundiales, pero se considera que cerca del 80% de las mujeres se habrán infectado por al menos un tipo de VPH a lo largo de toda su vida (2). Estudios epidemiológicos de Europa, en mujeres con citología normal, establecen una prevalencia media de infección por VPH del 8,2%. Esta prevalencia es mayor en mujeres jóvenes, en concreto, a los 25 años se sitúa sobre el 25%. A partir de los 30 años, la prevalencia de infección se reduce a un 5 - 10% y vuelve a aumentar a partir de los 40 - 45 años (2). En el caso de los hombres, la prevalencia de infección es más elevada que en las mujeres, con una tasa media del 65% entre los 18 y 70 años, manteniéndose estable a lo largo de la vida (2).

Estudios realizados en España estiman que, en mujeres mayores de 20 años, se realizan unas 7.600.000 citologías anualmente, de las cuales un 3,5% son anómalas. El porcentaje es similar al de otros países como Francia (3,0 – 3,9%) e Italia (2,5%) aunque inferior al de Reino Unido (8%) (2).

Los factores de riesgo asociados a la infección de VPH están relacionados con el comportamiento sexual de cada individuo: edad precoz en el inicio de las primeras relaciones sexuales, alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida y contactos sexuales con individuos de alto riesgo (3).

Además, se han asociado algunos cofactores que favorecen la persistencia de las infecciones y su consecuente evolución hacia cáncer de cuello uterino. Estos son el tipo

de VPH y su poder oncogénico, el estado inmunitario de la persona (personas con VIH), coinfección con otros agentes de transmisión sexual (virus del herpes simple tipo 2, Chlamydia Trachomatis o gonorrea), uso prolongado de anticonceptivos orales, alta paridad y tabaquismo (3,4).

Como se ha comentado antes, los VPH de alto riesgo son responsables de un gran porcentaje de diferentes tipos de cáncer. En concreto, según la American Cancer Society (5), la infección persistente con VPH causa aproximadamente el 90% de los cánceres anales, 70% de los orofaríngeos y de 60 a 70% los de vagina, vulva y pene. El cáncer de orofaringe es el más común en los hombres mientras que en las mujeres lo es el cáncer de cuello uterino.

Centrándonos en el cáncer de cuello uterino, es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer a nivel mundial. En 2018 hubo 570.000 nuevos casos con un 7,5% de mortalidad femenina por cáncer (4). En España, el cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común en mujeres entre los 15 y 44 años y, en 2018, se diagnosticaron un total de 1.942 casos (6).

Los condilomas acuminados, causados por los VPH de bajo riesgo, son unas lesiones benignas con variables formas de presentación. Frecuentemente, se observan verrugas o lesiones sobreelevadas de diferentes tamaños con superficie rugosa. Suelen afectar a la vulva, aunque también la zona perianal o anal, vagina y cuello de útero. En menor frecuencia afectan áreas mucosas como son la boca o la orofaringe (7). La incidencia de nuevos casos en hombres y mujeres oscila entre 118 y 289 por cada 100.000 habitantes. La tasa de incidencia máxima en las mujeres es entre los 20 y 24 años mientras que en los hombres es entre los 25 y 29 años (7).

Todos estos datos comentados anteriormente dejan a la vista que el VPH tiene un gran impacto en la salud a nivel mundial. Esto provoca que en la actualidad sea un tema de mucha implicación sanitaria. Esa implicación se ve reflejada tanto en la realización

periódica de los cribados mediante citologías a las mujeres, como en el continuo trabajo para el desarrollo de vacunas profilácticas y la inclusión de estas en el calendario vacunal.

En la actualidad, existen tres tipos de vacunas comercializadas y aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) éstas son: Gardasil (vacuna tetravalente -qHPV- que protege contra los tipos VPH6, 11, 16 y 18), Cervarix (vacuna bivalente -2vHPV- que protege contra los tipos VPH16 y 18) y, la vacuna más reciente, Gardasil 9 (vacuna nonavalente -9vHPV- que protege contra los tipos VPH6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Estas tres vacunas son inactivadas y han sido obtenidas por técnicas de recombinación genética. Son muy parecidas, aunque se diferencian en algunos aspectos como son la composición, las indicaciones o las pautas de vacunación.

En concreto, centrándonos en la vacuna más actual y de mayor cobertura ante diferentes tipos de VPH, Gardasil 9 está indicada para la inmunización activa de ambos sexos a partir de los 9 años. Su indicación está establecida para lesiones precancerosas, cánceres de cuello de útero, vulva, vagina y ano y condilomas acuminados. Esta vacuna fue aprobada en junio del 2015 por la EMA.

Al ser la vacuna mas actual y la que se está implementando en bastantes países para ambos sexos, voy a centrar este trabajo en la vacuna Gardasil 9 contra el VPH.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

Objetivo general:

- Evaluar la eficacia de la vacunación con Gardasil 9 respecto a la prevención del VPH y de sus enfermedades relacionadas.

Objetivos específicos:

- Definir la evidencia disponible sobre la inmunogenicidad de la vacuna Gardasil 9 contra el VPH
- Comparar la aparición de efectos adversos asociados a la vacunación en mujeres y hombres
- Describir la relación entre vacunación y aparición de verrugas genitales y cáncer de cuello uterino.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Con la finalidad de responder a la pregunta de investigación se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica entre los meses de febrero y marzo del 2021. Esta búsqueda se basó en una revisión bibliográfica de artículos publicados en diferentes bases de datos de ciencias de la salud, ya que son las más relevantes para el tema a estudio. En concreto, se usó PubMed como base de datos específica y como metabuscadores se seleccionaron BVS (Biblioteca Virtual de la Salud) y EBSCOhost. En cuanto a BVS se realizó la búsqueda en todas las bases de datos a las que está suscrita y de EBSCOhost se seleccionaron Academic Search Complete y CINAHL.

Las palabras clave que se usaron para llevar a cabo la búsqueda fueron “virus del papiloma humano”, “Gardasil 9”, “efectos adversos”, “verrugas genitales” y “cáncer de cuello uterino”. A partir de aquí, se tradujeron a lenguaje documental a través del MeSH y DeCs y se obtuvieron los siguientes descriptores:

Tabla 1. Descriptores MeSH y DeCs

Palabras clave	MeSH	DeCs
Virus del papiloma humano	Papillomavirus infections	Infecciones por Papillomavirus
Efectos adversos	Adverse effects	Efectos adversos
Verrugas genitales	Condylomata Acuminata	Condiloma Acuminado
Cáncer de cuello uterino	Uterine cervical neoplasms	Neoplasmas del cuello uterino

Como puede observarse, la palabra clave Gardasil 9 no tiene adaptación a descriptor, por lo que en la búsqueda bibliográfica se hizo servir su forma de lenguaje natural.

Para la búsqueda, fue necesario realizar dos niveles de combinación booleana y así poder obtener artículos suficientes con los que responder a todos los objetivos de la investigación. Se combinaron los diferentes descriptores primarios y secundarios con el booleano “AND”.

Primer nivel de búsqueda: se combinó el descriptor primario con la palabra clave, obteniendo “Papillomavirus infections” AND “Gardasil 9”

Segundo nivel de búsqueda: se llevaron a cabo tres búsquedas diferentes en las que se usó la combinación de descriptores de primer nivel y se le añadió un descriptor más con el booleano “AND”. El resultado de las combinaciones fue el siguiente:

- “Papillomavirus infections” AND “Gardasil 9” AND “Adverse effects”
- “Papillomavirus infections” AND “Gardasil 9” AND “Condylomata Acuminata”
- “Papillomavirus infections” AND “Gardasil 9” AND “Uterine cervical neoplasms”

En todas las búsquedas se usaron los límites establecidos de las bases de datos, en concreto, se limitó a publicaciones entre los años 2015 y 2021, artículos escritos en inglés y español, y, por último, artículos sobre humanos.

Además, los criterios de inclusión y exclusión que se siguieron para la elección o el descarte de artículos fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados desde el año 2015 hasta la actualidad
- Estudios en humanos
- Ambos sexos
- Sujetos sin patologías clínicas concretas (ejemplo: VIH)

Criterios de exclusión:

- Artículos en idiomas que no sean inglés o español
- Artículos que no tengan “abstract” incluido en la base de datos
- Artículos que no se refieran a la vacuna Gardasil 9
- Población menor de 9 años
- Ensayos clínicos en animales
- Personas inmunodeprimidas con VIH
- Mujeres con cáncer de cuello de útero diagnosticado
- Estudio centrado en los costes económicos de la vacuna

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se llevaron a cabo los diferentes niveles de búsqueda mediante combinaciones booleanas mencionados anteriormente en las tres bases de datos elegidas para esta revisión. De cada una de ellas se obtuvieron un número alto de artículos, el cual, aplicando los diferentes límites de la propia tabla de datos, disminuyó.

En cuanto a los resultados para el primer nivel de búsqueda, se obtuvieron 31 artículos en PubMed, 9 artículos en EBSCOhost y 80 artículos en BVS.

El conjunto de búsquedas realizadas en el segundo nivel de búsqueda, proporcionaron un total de 19 artículos en PubMed, 3 artículos en EBSCOhost y 53 artículos en BVS.

Por lo tanto, el número total de artículos obtenidos fue de 195. De éstos, se eliminaron 95 debido a duplicidad de artículos entre las bases de datos.

El siguiente paso fue realizar una lectura del título y “abstract” de cada artículo lo que provocó que se eliminasen un total de 58 artículos.

El último paso de la búsqueda bibliográfica fue una lectura completa junto con la lectura crítica aplicando la escala SIGN a cada uno de los artículos, para obtener un nivel de evidencia y un grado de recomendación. Como resultado de este proceso, se obtuvieron los 23 artículos finales escogidos para llevar a cabo la revisión bibliográfica.

Se debe destacar que, durante el proceso de búsqueda bibliográfica, en la fase de bola de nieve, se obtuvieron un total de 7 artículos, que tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión junto con una lectura completa y lectura crítica se consideraron de interés para esta revisión.

A modo más visual, estos resultados pueden observarse organizados por base de datos en la siguiente figura:

Figura 1. Número de artículos obtenidos en cada base de datos

PubMed		
1º nivel	Nº 31	Seleccionados: 31
2º nivel	Nº 19	
EBSCOhost		
1º nivel	Nº 9	Seleccionados: 9
2º nivel	Nº 3	
BVS		
1º nivel	Nº 80	Seleccionados: 80
2º nivel	Nº 53	
Resultados finales		
	195	

Los 23 artículos seleccionados fueron: 3 revisiones sistemáticas, 14 ensayos clínicos aleatorizados, 1 estudio transversal, 1 estudio descriptivo, 2 estudios de cohortes, y 2 opiniones de expertos.

A cada artículo, tras la lectura crítica, se le asignó un nivel de evidencia y un grado de recomendación usando la escala SIGN. A las revisiones sistemáticas junto con los ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos se les dio un nivel de evidencia 1+ y, como consecuencia, un grado de recomendación A. Los estudios de cohorte obtienen un nivel de evidencia 2++ y un grado de recomendación B. A los artículos transversales y descriptivos se les dio un nivel de evidencia 3 y un grado de recomendación D. Por último, las opiniones de expertos cuentan con un nivel de evidencia 4 y su grado de recomendación es D.

Cada grado de recomendación tiene un significado diferente. El grado A, significa que lo que se expone en el artículo es extremadamente recomendable. El grado B, la recomendación de lo expuesto es favorable. Por último, lo que se expone en un artículo con grado de recomendación D ni se recomienda ni se desaprueba.

Toda esta información junto con otros datos relevantes sobre cada uno de los artículos se puede observar en la siguiente tabla-resumen:

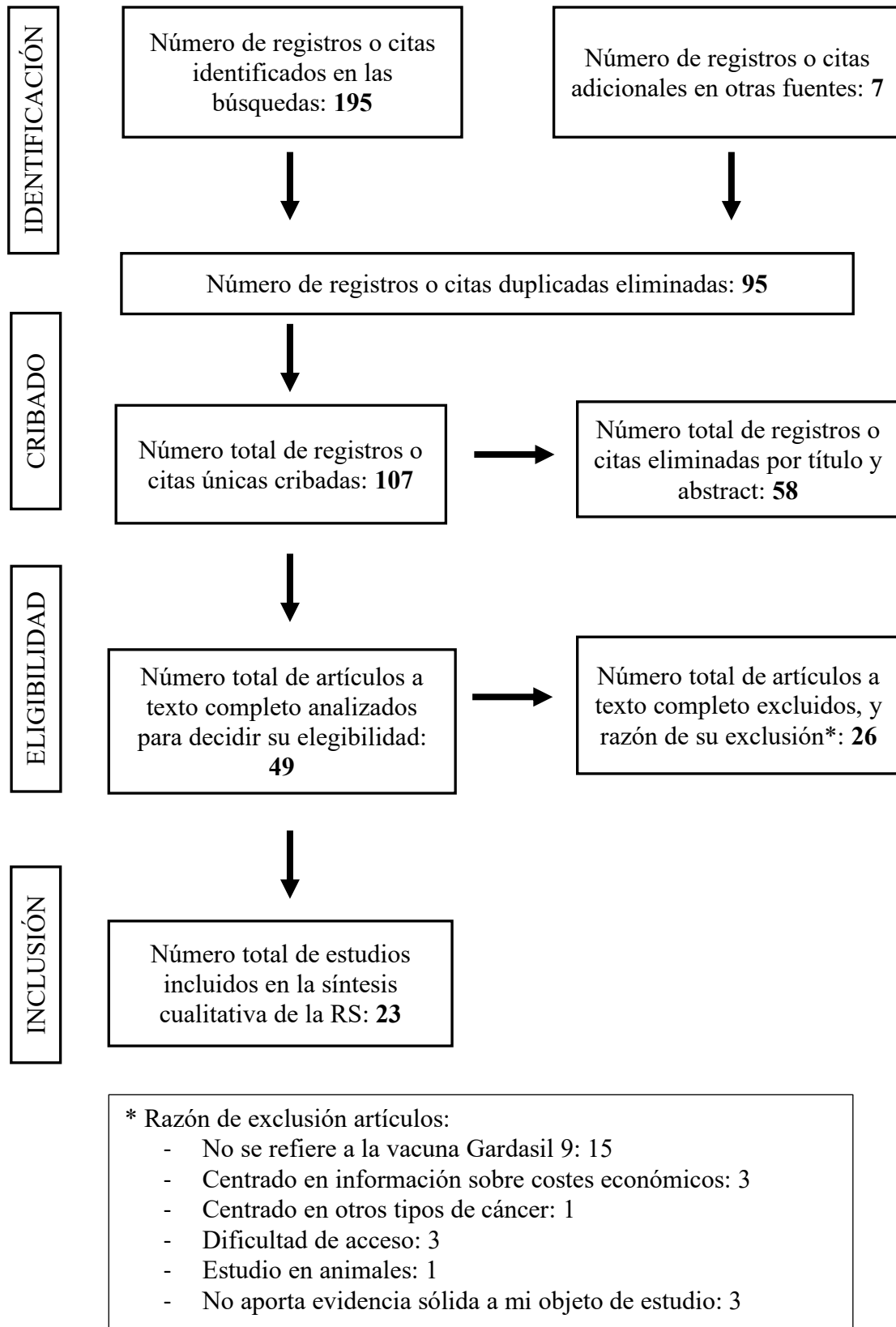
Tabla 2. Artículos seleccionados para la revisión

Año publicación	Autor principal	Lugar	Fecha recolección de datos	Sujetos de estudio	Fuente de datos	Tamaño muestral	Rango de edades	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
2017	Huh, Warner K	18 países	2007 – 2009	Mujeres	Muestras de tejido + sangre + biopsias	14.215	16 -26	1+	A
2016	Van Damme, Pierre	Bélgica, Alemania y Países Bajos	2014	Hombres	Muestras de sangre + tarjeta de EA	500	16 - 26	1+	A
2015	Vesikari, Timo	Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Italia, España y Suecia	2011	Niñas	Muestras de sangre + tarjeta de EA	600	9 - 15	1+	A
2017	Han, Jasmine J.	Estados Unidos	2013 - 2014	Hombres	Autoinforme + muestras de ADN	1.868	18 - 59	3	D
2015	Luxembourg, Alain	Asia-Pacífico, Europa, América Latina y América del Norte	2007-2013	Mujeres jóvenes	Muestras ginecológicas + sangre + exámenes genitales externos	14.000	16 - 26	1+	A
2015	Garland, Suzanne M.	8 países	2010-2011	Mujeres jóvenes	Muestras de sangre + tarjeta de EA	924	12 - 26	1+	A
2018	Gilca, Vladimir	Quebec (Canadá)	2015 - 2017	Niñas y niños	Muestras de sangre + registro EA	371	9 - 10	1+	A
2021	Cody, Palmer	Japón	2020	Ambos sexos	Estadísticas del gobierno japonés	126.932.722	11 - 26	1+	A
2015	Joura, Elmar A.	18 países	2007 - 2013	Mujeres	Muestras de sangre + citología + tarjeta de EA	14.215	16 - 26	1+	A
2019	Giuliano, Anna R.	28 países	2001 - 2014	Mujeres	Citología + biopsia	31.837	16 - 26	1+	A
2015	Van Damme, Pierre	17 países	2009 - 2013	Ambos sexos	Muestras de sangre + tarjeta de EA	3.066	9 - 26	1+	A
2017	Zhang, Zhigang	China	2017	Ambos sexos	Ensayos clínicos aleatorizados	24.253	9 - 26	1+	A
2015	Cuzick, Jack	Londres	-	Mujeres	Muestras de sangre + citología	14.215	16 - 26	4	D

2018	Ruiz.Sternberg, Ángela M.	Internacional	2007 - Actualidad	Ambos sexos	Muestras de sangre + tarjeta de EA.	5.372	9 - 26	1+	A
2019	Shimabukuro, Tom T.	Estados Unidos	2014 - 2017	Ambos sexos	EA recogidos de la VAERS	7.244	9 - 26	3	D
2015	Bruni, Laia	Internacional	2015	Ambos sexos	Ensayos clínicos aleatorizados	-	10 - 45	1+	A
2018	Petry, Karl- Ulrich	Dinamarca, Finlandia, Noruega, Suecia y Reino Unido	2018	Mujeres	Incidencia de cáncer + nº muertes	-	9 - 12	2++	B
2019	Donahue, James G.	Estados unidos	2015 - 2017	Ambos sexos	Vaccine Safety Datalink.	838.991	9 - 26	2++	B
2017	Iversen, Ole-Erik	15 países	2013 - 2015	Ambos sexos	Muestras de sangre	1.518	9 - 26	1+	A
2015	Petrosky, Emiko	18 países	2013 - 2015	Ambos sexos	Búsqueda bibliográfica	31.800	9 - 26	1+	A
2020	ACOG	Estados unidos	2020	Ambos sexos	Búsqueda bibliográfica	-	9 - 45	4	D
2017	Iwata, Satoshi	Japón	2016	Niñas	Muestras de sangre + tarjeta de EA	100	9 -15	1+	A
2018	Garland, Suzanne M.	India, Hong Kong, Corea del Sur, Japón, Taiwán y Tailandia	2018	Ambos sexos	Muestras de sangre + tarjeta de EA	2.519	9 - 26	1+	A

A modo mas visual, el resultado de la búsqueda junto con el número de artículos eliminados y su motivo correspondiente puede visualizarse en el siguiente diagrama de flujo:

Figura 2. Diagrama de flujo



DISCUSIÓN

Respondiendo a la eficacia de la vacuna, los porcentajes varían dependiendo del ensayo clínico que se revise, pero a modo general son altos. En concreto, en un ensayo clínico realizado a mujeres adolescentes de 16 a 26 años, la eficacia para la enfermedad cervical de alto grado fue de 97,1%, para las neoplasias cervicales intraepiteliales de grado 3 y adenocarcinomas in situ fue del 100%, para la infección persistente de 6 meses fue de un 96% y la de 12 meses un 96,7% (8).

Otro ensayo clínico con mujeres del mismo rango de edad expresó resultados de disminución de la incidencia de enfermedad cervical, vulvar y vaginal de alto grado a 14/1.000 personas-año y disminución de incidencia de neoplasias epiteliales cervicales de alto grado y adenocarcinomas in situ relacionados con los tipos VPH31/33/45/52/58 a 0,1/1.000 personas-año. Además, la incidencia de infección persistente de seis meses o más fue sólo de 2,1/1.000 personas-año (9).

Giuliano et al. (10) realizó un ensayo clínico en el mismo tipo de población y exportó sus resultados de eficacia en forma de disminución de la incidencia. En concreto, se vio que la incidencia de enfermedad cervical de alto grado en el grupo de mujeres vacunadas con Gardasil 9 fue de 2 casos frente a 141 casos en el grupo placebo, es decir, la incidencia disminuyó un 98,2%. También, la incidencia de enfermedad cervical de cualquier grado relacionada con los 9 tipos de VPH se redujo un 98,4%, la enfermedad vulvar y vaginal de cualquier grado se redujo un 94,9% y la de alto grado en un 100%.

Apoyando estos resultados, otro de los ensayos clínicos realizado en el mismo tipo de sujetos, expresó que, con la vacunación 9vHPV, las lesiones cervicales, vulvares y vaginales de alto grado asociadas con el VPH31/33/45/52/58 se redujeron en un 96,6%. En concreto, las lesiones de alto grado solo se detectaron en 1 sujeto, a diferencia de la vacunación con la vacuna tetravalente con la que se detectaron 3 casos. Las infecciones persistentes de seis o más meses se redujeron en un 96% (11).

Siguiendo con la eficacia de la vacuna Gardasil 9, el resto de los ensayos clínicos revisados se realizaron en grupos de hombres y mujeres con diferentes rangos de edad. Para los grupos de 9-26 años, se expresó una eficacia frente a la infección persistente de seis o más meses relacionada con los 5 tipos adicionales de VPH que incorpora la vacuna (31/33/45/52/58) de un 96% (12,13), 95,2% (14) y 95,8% (15). La eficacia para enfermedad cervical, vulvar y vaginal de alto grado de esos 5 tipos de VPH fue de un 92,3% (14). Para las enfermedades de cualquier grado, encontramos resultados de eficacia de un 97,1% en general (12), 98% para las cervicales y 93,7% para las vaginales y vulvares (14). Incluso en uno de los estudios no se detectó ningún caso de estos tipos de enfermedad, a diferencia con el grupo control, vacunado con la vacuna tetravalente, en el que detectaron 7 casos de enfermedad cervical (15).

En esos mismos rangos de edad y ampliando hasta los 45 años, se observó que la eficacia frente a CIN2+ (neoplasia cervical intraepitelial grado 2+), VIN2+ (neoplasia vulvar intraepitelial 2+) y VaIN2+ (neoplasia vaginal intraepitelial 2+) relacionados con los 5 tipos de VPH adicionales fue de un 96,7% (13,16). La incidencia acumulada durante cuatro años frente a esas enfermedades anteriores fue de 30 casos en el grupo vacunado con la vacuna tetravalente frente a 1 caso en el grupo de la vacuna nonavalente (16).

La vacuna 9vHPV protege ante más de un 99% de enfermedad relacionada con VPH6/11/16/18 y hasta un 96,7% con los genotipos VPH31/33/45/52/58 (17).

Como concluye Luxembourg et al. (18) en su ensayo clínico, la vacuna 9vHPV es muy eficaz para prevenir enfermedades cervicales, vulvares y vaginales de alto grado relacionadas con cualquiera de los cinco tipos de VPH adicionales, al igual que para la infección persistente provocada por esos cinco tipos.

Según los resultados en el ensayo clínico de Cody et al. (19), se expresa que con la vacunación 9vHPV se prevendrían unos 23.520 casos de cánceres no cérvico-uterinos en mujeres y unos 21.400 casos en hombres. A esto, se le puede añadir lo que expresa Cuzick (11) en su artículo: “Se espera prácticamente el 100% de protección directa contra la infección persistente para los nueve tipos de VPH que contiene la vacuna”.

Pasando a responder el objetivo sobre inmunogenicidad de la vacuna 9vHPV, todos los artículos revisados expresan unas tasas muy altas de seroconversión, que es la aparición de anticuerpos contra esa enfermedad. La primera medición de anticuerpos la hacen al cabo de un mes de la última dosis administrada, es decir, al séptimo mes del inicio de la vacunación.

Para los estudios realizados en mujeres jóvenes de edades entre 16 y 26 años, los porcentajes de seroconversión para los 9 tipos de VPH fueron de 99,6% (8), superiores a un 98% (20) y prácticamente un 100% (11,21). También, se publicaron datos sobre el comportamiento de los anticuerpos con el paso del tiempo. En concreto, se expresó que un 77,5% de las mujeres mantuvieron los anticuerpos en el mes 60 de haber iniciado la vacunación (8).

Un dato en el que coinciden todos los artículos es en que los anticuerpos contra los tipos de VPH que comparten la vacuna 9vHPV y la qHPV fueron comparables en ambas vacunas, es decir, no fueron inferiores los de la vacuna más reciente en comparación con la anterior (8,18). En concreto, según Cuzick (11), los anticuerpos fueron similares entre las dos vacunas para los cuatro tipos de VPH comunes y 50 veces más altos para los nuevos tipos incorporados.

En el caso de niñas de edades menores (9 – 15 años), Iwata et al. (22) expresa en su ensayo clínico un porcentaje de seroconversión para los 9 tipos de VPH del 100%, manteniendo esas cifras de anticuerpos durante un periodo de tiempo de 2 años. Vesikari et al. (23), en los resultados de su ensayo clínico, demuestran que la respuesta de anticuerpos creados con Gardasil 9 ante el VPH6/11/16/18 fue similar a la respuesta que generó la vacuna tetravalente. Además, todos los sujetos seroconvirtieron ante los nuevos tipos de VPH incorporados en 9vHPV a excepción de una niña para el VPH45.

Continuando con los resultados sobre inmunogenicidad publicados en artículos con una muestra de ambos sexos y edades de 9-26 años, se ha visto que, tras la tercera dosis de vacuna, más del 99% de los participantes seroconvirtieron para los 9 tipos de VPH (13,14,24) con una persistencia del valor de esos anticuerpos durante 5 años (14).

Un dato que destacar es la respuesta de anticuerpos más elevada en aquellos grupos de edad más jóvenes. Uno de los estudios expone que los anticuerpos para VPH6/11/16/18 fueron más elevados en aquellos hombres de 16-17 años que el grupo de hombres de 18-26 años (25). Otros estudios expresan que los anticuerpos contra los 9 tipos de VPH tras 3 dosis fueron mas altos en la población de 9-15 años que en la de 16-26 (12–15,24). Además, se ha observado que la tasa de anticuerpos en sexo masculino no es inferior a la producida por el sexo femenino (13).

Bruni et al. (16) en su revisión establece que “el título de anticuerpos presenta un pico al mes después de la tercera dosis (séptimo mes), con un descenso progresivo hasta los 12-18 meses y estabilizándose posteriormente en un nivel muy superior al obtenido mediante una infección natural (que en ocasiones produce títulos de anticuerpos que no protegen frente a nuevas infecciones)” (p.7)

También, encontramos diferencias en cuanto a tasas de anticuerpos dependiendo del tiempo transcurrido entre la administración de las dosis. Según Iversen et al. (26), se obtuvieron respuestas de anticuerpos mas altas en niñas y niños que recibieron dos dosis en un intervalo de doce meses que los que la recibieron en seis meses. Estos resultados, permiten cierta flexibilidad en poder espaciar la segunda dosis a un periodo de tiempo más alto del que se está llevando a cabo en la actualidad.

Han et. al. (27) indican que la vacunación contra el VPH masculino puede tener una eficacia y un efecto mayor sobre la transmisión de la infección y la prevención del cáncer en hombres y mujeres de lo que se había estimado anteriormente.

En cuanto a la seguridad de la vacuna y la aparición de efectos adversos relacionados con la vacunación, los resultados encontrados en los artículos revisados fueron muy similares. Los resultados se asemejan tanto si la muestra estudiada era sólo de mujeres o de hombres e incluso en grupos de edad más jóvenes o grupos más mayores.

Los efectos adversos más comunes fueron los relacionados con el lugar de la inyección, en concreto, varios ensayos destacan los siguientes: dolor, inflamación, eritema (12-15). En

muchos otros ensayos clínicos, a esos efectos locales se le añade el prurito (16,20,24) y el hematoma (20).

Los efectos adversos sistémicos también son comunes y, entre ellos, se destacan cefalea y pirexia (12,14,24) fiebre, fatiga, cefalea y mialgia (16). Otros efectos sistémicos notificados en un ensayo clínico realizado en hombres de 16 a 26 años fueron cefalea (8,1%), linfadenopatía (2,4%), pirexia (2%), fatiga (2%), náuseas (2%), diarrea (2%), nasofaringitis (1,6%), mialgia (1,6%), mareos (1,2%) y dolor orofaríngeo (1,2%) (25). En otro ensayo clínico realizado en niñas de 9 a 15 años se notificaron efectos adversos sistémicos en un 20,7% de las participantes, siendo los mas comunes cefalea (11,4%), pirexia (5,0%), náuseas (3%), dolor orofaríngeo (2,7%) y dolor abdominal superior (1,7%) (23).

Shimabukuro et al. (28) publicaron un estudio sobre la seguridad de la vacuna 9vHPV basado en las notificaciones sobre efectos adversos que recibió el Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS) durante los tres primeros años de licencia en los Estados Unidos. En total, se recogieron 7.244 notificaciones, el 97,4% de las cuales no fueron graves. Las reacciones en el lugar de la inyección mas comunes fueron dolor, inflamación y eritema en un 17,5% de mujeres y un 18% en hombres. Se estudiaron condiciones clínicas pre-especificadas, como: 3 casos de anafilaxia de los cuales todos tenían antecedentes de hipersensibilidad a alérgenos alimentarios o ambientales; 4 casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB), en los que 3 de ellos habían presentado una infección vírica respiratoria o gastrointestinal semanas antes de presentar los síntomas de SGB; 5 casos de Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (POTS); 1 caso de Síndrome de dolor regional complejo (CRPS) de una niña de 13 años que experimentó dolor perisacro extendido hacia la espalda y las extremidades inferiores el día post-vacunación; 2 casos de Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) que se recuperaron y, por último, 2 fallecimientos sin información relevante que expresase una relación directa de causa por la vacuna. Se concluyó que los problemas de seguridad eran los esperados y análogos a los que se dieron en los ensayos clínicos previos a la obtención de la licencia.

El ensayo de Donahue et al. (29) también estudió la aparición de efectos adversos pre-especificados, en concreto: apendicitis en niños de 9 a 17 años; pancreatitis en hombres de 18 a 26 años y reacciones alérgicas en niñas de 9 a 17 años y mujeres de 18 a 26 años. Concluyó que, después de una evaluación adicional de estos casos, no se pudo confirmar la causalidad de la vacuna con la aparición de esos episodios, por lo tanto, la vacuna 9vHPV tiene un perfil de seguridad favorable.

La revisión publicada por Bruni et al. (16) refuerza la idea de que los efectos adversos como anafilaxias, Síndrome de Guillain-Barré, convulsiones o tromboembolismos, que en algún momento se detectaron de forma puntual y crearon preocupación y alarma, no tienen relación con la vacuna ni con un aumento de la tasa de aparición esperada.

Se ha observado mayor cantidad de efectos adversos en el lugar de la inyección con la vacuna 9vHPV que con la qVHP (9,17), esto es probable que se deba a que la nueva vacuna contiene una mayor cantidad de adyuvante.

El último objetivo del estudio se centra en la relación de la vacunación con la aparición de verrugas genitales y cáncer de cuello uterino. Para este apartado, el número de artículos que referían información sobre ello fue menor. En concreto, Huh et al. (8), afirma en su ensayo clínico que la eficacia de la vacunación con 9vHPV a mujeres de 16-26 años fue de un 100% para las neoplasias cervicales intraepiteliales de grado 3, el adenocarcinoma in situ o el cáncer cervical.

Petry et al. (30), realizaron un estudio en el que comparan las tasas de riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino sin ningún tipo de medidas de prevención frente al riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino usando la vacunación con Gardasil 9 como medida de prevención. Los resultados que publicaron fueron que la vacunación redujo el riesgo aproximadamente 7 veces (por ejemplo, en Reino Unido se pasa de un riesgo de cáncer de útero de 1/76 a 1/548 y en Dinamarca de 1/31 a 1/228).

Cody et al. (19) concluyen que, en 100 años, la vacunación con 9vHPV reducirá la incidencia de cáncer de cuello uterino más de un 86%. También, que prevendrá 2.085.249 verrugas anogenitales en mujeres y 3.435.746 en hombres.

En otro de los ensayos, la eficacia de vacunación contra condilomas vulvares y vaginales fue de un 94,3% en mujeres de 16-26 años (10).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (17), ACOG por sus siglas en inglés, expresa que la vacuna reduce de forma significativa la incidencia de cáncer anogenital y de verrugas genitales tanto en mujeres como en hombres. Por ejemplo, en Suecia, la efectividad en prevenir condilomas acuminados fue de un 93% en niñas de 10-13 años, un 48% en mujeres de 20-22 años y un 21% si tenían 23-26 años.

LIMITACIONES

El tema de estudio junto con los diferentes artículos revisados, presentan ciertas limitaciones.

La primera de ellas es que no es éticamente aceptable usar un grupo de control con placebo para valorar la aparición de enfermedades relacionadas con el VPH. El grupo de control debía estar formado siempre por una de las otras dos vacunas existentes.

Otra de las limitaciones es que no hay un umbral definido que indique protección inmunitaria para las vacunas, así que el análisis para los tipos de VPH6/11/16/18 se hace comparando y demostrando respuestas no inferiores de anticuerpos de la nueva vacuna con las que generan las vacunas existentes.

La siguiente limitación es el uso del cáncer de cuello uterino como criterio de valoración, esto no es factible ya que pueden pasar más de 20 años en desarrollarlo, así que como criterio de valoración se usan los pre-cánceres o las lesiones precursoras.

Por último, para el estudio de efectos adversos, se ven limitados por las propias limitaciones de los sistemas de notificación, como la notificación insuficiente, sesgos o calidad inconsistente.

Además, hay ciertos aspectos que requieren mayor investigación. Se destaca el de la durabilidad de los anticuerpos y su protección. Los seguimientos realizados en los ensayos clínicos han sido de duración limitada, por lo que es necesario un seguimiento más a largo plazo para así poder proporcionar información más sólida sobre ese aspecto.

CONCLUSIONES

Los estudios que se han revisado e incluido en este trabajo han aportado información relevante, consiguiendo dar respuesta a los diferentes objetivos planteados al inicio. Es decir, la información que han aportado corrobora la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna Gardasil 9.

A través de esta revisión, se ha observado que existen estudios con datos lo suficientemente fuertes para afirmar que la vacuna Gardasil 9 es segura y eficaz para diferentes patologías y lesiones, al igual que sus predecesoras. Al incluir cinco tipos de VPH adicionales a los cuatro previos, se consigue un aumento de la cobertura y eficacia frente a las diferentes enfermedades relacionadas con el VPH. Es verdad que la vacuna provoca efectos adversos, pero son los esperados. Todas las vacunas pueden provocar efectos adversos tanto locales como sistémicos. No se debe mantener el miedo y preocupación que se creó con esta vacuna.

En España, la vacuna está financiada únicamente para las niñas. En mi opinión, se debería cambiar este aspecto ya que los niños también se contagian de VPH, desarrollan lesiones y cánceres y, además, son portadores y un vehículo de transmisión del virus.

Pienso que sería necesario seguir con ensayos más a largo plazo para poder evaluar qué ocurre con la cantidad de anticuerpos generados por la vacuna. Es importante conocer la duración de la protección que genera, ya que las personas estamos en riesgo de exposición al VPH y de desarrollar las enfermedades durante toda nuestra vida.

En mi opinión, la investigación sobre este tema es bastante útil para la enfermería y su práctica clínica, sobretodo en atención primaria. Esto se debe a que es la enfermera de atención primaria es la que se encarga de vacunar a las niñas y de aconsejar la vacunación a los niños. Es importante mantenerse al día sobre los datos de eficacia y seguridad de la vacuna para poder llevar a cabo la mejor calidad en nuestra práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Española RA. Definición papiloma [Internet]. RAE. 2021 [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://dle.rae.es>
2. Asociación Española de Pediatría. CAPÍTULO 42 - VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO [Internet]. Vacunas AEP. 2021 [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42#4>
3. Albero Abril G, Bellobé 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 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER: EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN 4 a Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología [Internet]. Barcelona, Spain; 2006 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/4monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf>
4. OMS. Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino [Internet]. OMS. 2020 [cited 2021 Mar 28]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
5. American Cancer Society. Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los Hispanos/Latinos [Internet]. Atlanta: Sociedad Americana Contra El Cáncer. 2018 [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.cancer.org/es/investigacion/datos-y-estadisticas-sobre-el-cancer-entre-los-hispanos.html>
6. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX de SS. Human Papillomavirus and Related Diseases Report. SPAIN [Internet]. Barcelona, Spain; 2019 [cited 2021 Mar 31]. Available from: www.hpvcentre.net
7. Brotons Agulló M, Lubrano Rosales A, Alba Menéndez A, Guarch Troyas R, Serrano Velasco M, de la Fuente Valero J, et al. CONDILOMAS ACUMINADOS [Internet].

- Bladé DAT, Saladrigues DM del P, editors. AEPCC; 2015 [cited 2021 Mar 31]. 1–40 p. Available from: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/04/AEPCC_guiaCONDILOMAS-ACUMINADOS-ISBN.pdf
8. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, 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 [Internet]. Vol. 390, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017 [cited 2021 Mar 28]. p. 2143–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617318214>
 9. 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* [Internet]. 2015 Feb 19 [cited 2021 Apr 3];372(8):711–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405044>
 10. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen OE, Kjaer SK, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Mar 21];154(1):110–7. Available from: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(19\)30488-3/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(19)30488-3/fulltext)
 11. Cuzick J. Gardasil 9 joins the fight against cervix cancer. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2015;12(8):1047–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14760584.2015.1051470>
 12. Zhang Z, Zhang J, Xia N, Zhao Q. Expanded strain coverage for a highly successful public health tool: Prophylactic 9-valent human papillomavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2017;13(10):2280–91. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1346755>
 13. Emiko Petrosky, Joseph A Bocchini Jr, Susan Hariri, Harrell Chesson, C Robinette Curtis, Mona Saraiya, Elizabeth R Unger LEM. Use of 9-Valent Human

- Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [Internet]. 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584883/>
14. Ruiz-Sternberg ÁM, Moreira ED, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Res* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Apr 3];5:63–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887018/>
 15. 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. *J Infect Dis* ® [Internet]. 2018;218(1):95–108. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/218/1/95/4996119>
 16. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Feb 16];33(5):342–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X15001408>
 17. ACOG. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion Summary, Number 809 [Internet]. Vol. 136, Obstetrics and gynecology. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 Mar 15]. p. 435–6. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-32732766>
 18. Luxembourg A, Bautista O, Moeller E, Ritter M, Chen J. Design of a large outcome trial for a multivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Mar 21];42:18–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551714415000427?via%3Dihub>

19. Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 21];11. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05632-0#citeas>
20. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2015 Nov 27 [cited 2021 Mar 21];33(48):6855–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15011871?via%3Dihub>
21. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – A randomized clinical trial. *Vaccine* [Internet]. 2018 Nov 12 [cited 2021 Mar 21];36(46):7017–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497054/>
22. Iwata S, Murata S, Han SR, Wakana A, Sawata M, Tanaka Y. Safety and Immunogenicity of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Administered to 9- to 15-Year-Old Japanese Girls [Internet]. Vol. 70, *Jpn. J. Infect. Dis.* Tokyo; 2017. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/70/4/70_JJID.2016.299/_article
23. Vesikari T, Brodzki 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* [Internet]. 2015 Sep 26 [cited 2021 Mar 21];34(9):992–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201509000-00018>

24. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Mar 21];136(1):e28–39. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-3745>
25. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* [Internet]. 2016 Jul 29 [cited 2021 Mar 21];34(35):4205–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16304807?via%3Dihub>
26. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys Vs A 3-Dose Regimen in Women. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2016 Dec 13 [cited 2021 May 1];316(22):2411–21. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.17615>
27. Han JJ, Beltran TH, Song JW, Klaric J, Choi YS. Prevalence of genital human papillomavirus infection and human papillomavirus vaccination rates among US adult men national health and nutrition examination survey (NHANES) 2013-2014. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Mar 21];3(6):810–6. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2016.6192>
28. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano M V. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Mar 13];144(6). Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/144/6/e20191791.long>
29. Donahue JG, Kieke BA, Lewis EM, Weintraub ES, Hanson KE, McClure DL, et al. Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics* [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 13];144(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780202/>

30. Petry K-U, Bollaerts K, Bonanni P, Stanley M, Drury R, Joura E, et al. Estimation of the individual residual risk of cervical cancer after vaccination with the nonavalent HPV vaccine. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 15];14(7):1800–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1450125>

ANEXOS

Anexo 1. Ficha técnica de todos los artículos para la revisión bibliográfica

Nº Ficha		Código de Referencia interna
1		8
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, 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 [Internet]. 2017 Nov 11 [cited 2021 Mar 28];390(10108):2143–59. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617318214	
Introducción	Resumen de la introducción	Según estudios epidemiológicos, la vacuna 9vHPV puede prevenir cerca del 90% de CCU, 90% cánceres de vagina y vulva, 70-85% de lesiones cervicales de alto grado y alrededor de 90% de cánceres anales y verrugas genitales en hombres y mujeres.
	Objetivo del estudio	Informar sobre la eficacia de 9vHPV hasta 6 años después de la 1ª administración y respuestas de anticuerpos durante 5 años
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	26 septiembre 2007 - 18 diciembre 2009
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras de tejido + biopsia+ exámenes genitales externos + análisis de sangre para serologías
	Población y muestra	14.215 mujeres de 16 a 26 años 105 sitios en 18 países (Austria, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Dinamarca, Alemania, Hong Kong, Japón, Corea del Sur, Méjico, Nueva Zelanda, Noruega, Perú, Suecia, Taiwán, Tailandia y Estados Unidos).
Resultados relevantes	<p>La eficacia de la vacuna 9vHPV fue de un 97,4% en enfermedad cervical, vulvar y vaginal de alto grado; un 97,1% para a enfermedad cervical de alto grado, 96% para infección persistente 6 meses y 96,7% para infección persistente 12 meses. La eficacia fue de un 100% para las neoplasias cervicales intraepiteliales grado 3, el adenocarcinoma in situ o el cáncer cervical; eficacia mayor de 90% para cualquier grado de enfermedad genital externa en relación con VPH31/33/45/52/58</p> <p>Las respuestas de anticuerpos ante la vacuna fueron fuertes a los 9 tipos de HPV. Prácticamente todos los participantes (99,6%) seroconvirtieron en mes 7 y un 77,5% se mantuvieron seropositivos en el mes 60. Los anticuerpos HPV6/11/16/18 en mes 7 para 9vHPV fueron comparables a los de qHPV.</p> <p>La incidencia de enfermedad cervical, vulvar y vaginal, la infección persistente y las citologías cervicales anormales relacionadas con HPV6/11/16/18 fueron similares entre los dos grupos.</p> <p>Una reducción superior del HPV16 relacionada con la infección persistente y citologías anormales se observó en grupo 9vHPV.</p> <p>4 participantes experimentaron EA serios que se relacionaron con 9vHPV y fueron informados por el investigador. 6 participantes fallecieron durante el periodo del EC, pero no se consideraron relacionadas con la vacuna. En los dos grupos los EA mas comunes fueron abortos espontáneos, abortos electivos y apendicitis. Otros EA</p>	

	serios fueron de frecuencia baja y afectaron a varios órganos de diferentes sistemas. Solo un efecto adverso de anafilaxia se reportó.	
Discusión planteada	<p>9vHPV muestra una alta y mantenida eficacia para prevención de la infección persistente y la enfermedad relacionada con el VPH31/33/45/52/58 hasta los 6 años tras la primera vacunación. También se demostró una eficacia sólida para prevenir la neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o superior, la citología cervical anormal y los procedimientos cervicales relacionados con el VPH31/33/45/52/58.</p> <p>El perfil de inmunogenicidad de 9vHPV respecto al VPH6/11/16/18 fue similar al de qHPV; Además, la incidencia de infecciones persistentes, citología cervical anormal, enfermedad de alto grado también fueron comparables.</p> <p>Debido al pequeño número de casos, no se alcanzó significación estadística para el criterio de valoración de la enfermedad cervical, vulvar y vaginal de alto grado relacionada con el VPH45.</p> <p>Los tipos adicionales de VPH31/33/45/52/58) no afectan negativamente a la inmunogenicidad y eficacia de 9vHPV para los tipos originales de HPV6/11/16/18</p>	
Conclusiones del estudio	Gardasil9 previene de infecciones, anomalías citológicas, lesiones de alto grado y procedimientos cervicales relacionados con VPH31/33/45/52/58. Además, el perfil de inmunogenicidad con VPH6/11/16/18 es similar al de la vacuna qHPV. La eficacia de la vacuna se mantiene por lo menos 6 años. Esta vacuna podría proporcionar una cobertura mas amplia y prevenir el 90% de los casos de CCU en todo el mundo.	
Valoración (Escala Likert)	Likert 1	Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2	Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3	Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
2		25
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. Vaccine [Internet]. 2016 Jul 29 [cited 2021 Mar 21];34(35):4205–12. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16304807?via%3Dihub	
Introducción	Resumen de la introducción	9vHPV autorizada en 2015 en la UE está creada para proteger contra los 9 tipos de VPH oncogénicos más comunes en el CCU. En ECA realizados en mujeres de 16 a 26 años se vio que previno infección y enfermedades causadas por VPH31/33/45/52/58 además de crear anticuerpos para el VPH6/11/16/18 no inferiores a la vacuna qHPV. Estos resultados fueron similares a los de otro ECA en hombres de 16-26 años.
	Objetivo del estudio	Apoyar la extensión de los hallazgos de eficacia de la vacuna qHPV a la vacuna 9vHPV en hombres de 16 a 26 años.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico
	Año de realización	24 marzo 2014 - 17 septiembre 2014
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras de sangre para serología + EA por observación y tarjeta de informe
	Población y muestra	500 hombres de entre 16 y 26 años. En 7 centros ubicados en Bélgica, Alemania y Países Bajos.
Resultados relevantes	Las respuestas inmunes al VPH6/11/16/18 de 9vHPV no fueron inferiores a los de qHPV. Todos los participantes que recibieron 9vHPV seroconvirtieron para los 9 tipos a excepción de 4 participantes ante VPH6 y 1 participante ante VPH18. Los anticuerpos para VPH6/11/16/18 fueron + elevados en hombres más jóvenes (16-17 años) 9vHPV mostró un perfil de seguridad comparable a la de qHPV. La mayoría de los participantes informó de al menos 1 reacción en el lugar de la inyección: los más comunes dolor e hinchazón (77,8% y 14,5%). También EA sistémicos en 23% hombres, los + comunes: cefalea (8,1%), linfadenopatía (2,4%), pirexia (2,0%), fatiga (2,0%), náuseas (2,0%), diarrea (2,0%), nasofaringitis (1,6%), mialgia (1,6%), mareos (1,2%) y dolor orofaríngeo (1,2%). No hubo EA graves en 9vHPV, pero si en qHPV (6 casos).	
Discusión planteada	Las reacciones en el lugar de inyección fueron mas frecuentes en el grupo de 9vHPV, puede ser consecuencia de dosis mas alta de VLP y adyuvante que contiene en comparación con qHPV. No se consideró necesario un análisis en niños de 9-15 años ya que la inmunogenicidad de 9vHPV y qHPV es similar en niñas y niños de 9 a 15 años. El estudio se realizó en hombres heterosexuales. Según otros estudios realizados por separados, la inmunogenicidad es un poco mas baja en hombres homosexuales.	
Conclusiones del estudio	Un régimen de tres dosis de 9vHPV provocó una respuesta de anticuerpos similar al VPH6/11/16/18 que qHPV en hombres de 16-26 años. El perfil de seguridad y tolerabilidad también fue similar para las dos vacunas. A partir de estos resultados, se puede decir que la eficacia de 9vHPV es comparable a la de qHPV. Además, 9vHPV puede ofrecer beneficios adicionales al ir dirigida contra 5 tipos de VPH más, responsables del 8% de los cánceres anales y del 15% de los cánceres de pene.	

Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
3		23
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Vesikari T, Brodzski 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. <i>Pediatr Infect Dis J</i> [Internet]. 2015 Sep 26 [cited 2021 Mar 21];34(9):992–8. Available from: https://journals.lww.com/00006454-201509000-00018	
Introducción	Resumen de la introducción	La infección por el virus del papiloma humano (VPH) puede causar lesiones precancerosas y cancerosas del cuello uterino, vagina, vulva, ano y pene, además de cánceres de orofaringe y verrugas genitales. La última vacuna desarrollada es 9vHPV que añade más protección a las dos vacunas anteriores: un 20% en CCU, 30% en neoplasias intraepiteliales de alto grado, 10% en cánceres vaginales / vulvares y 5% en cánceres anales
	Objetivo del estudio	Comparar la inmunogenicidad para VPH6/11/16/18 y seguridad de la vacuna 9vHPV vs qVPH en niñas de 9-15años
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	23 febrero 2011 – 11 mayo 2011
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras de sangre para serología + EA por observación y tarjeta de informe
	Población y muestra	600 niñas de 9-15años en 24 centros (hospitales, departamentos de pediatría y ginecología y clínicas de vacunación) de Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Italia, España y Suecia.
Resultados relevantes	<p>Las respuestas inmunes al VPH6/11/16/18 provocadas por 9vHPV fueron similares a las provocadas por qHPV. Obteniendo valores + elevados en el grupo de edad + joven (9-12 años) que en el de 13-15años. Todos los participantes seroconvirtieron ante esos 4 tipos de VPH tras las 3 dosis de vacuna.</p> <p>Para los VPH31/33/45/52/58 se obtuvieron valores muy altos en 9vHPV y más inferiores en qHPV. Todos los participantes seroconvirtieron ante esos tipos de VPH a excepción de 1 participante de 9 años que no lo hizo con VPH45.</p> <p>9vHPV y qHPV mostraron perfiles de seguridad comparables. 93,3% participantes informaron de EA. La mayoría de las participantes informó de al menos 1 reacción en el lugar de la inyección: el + común fue hinchazón (47,8%). También se notificaron EA sistémicos en 20,7% de participantes, los + comunes fueron cefalea (11,4%), pirexia (5,0%), náuseas (3,0%), dolor orofaríngeo (2,7%) y dolor abdominal superior (1,7%). Hubo un EA grave en 9vHPV y dos en qHPV.</p>	
Discusión planteada	Se cumplió el objetivo ya que se demostró que las respuestas inmunitarias del VPH6/11/16/18 de 9vHPV fueron similares a las provocadas por qHPV. En el tema de la seguridad de la vacuna, el hecho de que haya mayor incidencia de inflamación con la vacuna 9vHPV podría deberse a la mayor dosis de adyuvante que contiene.	
Conclusiones del estudio	Un régimen de 3 dosis de 9vHPV provocó una respuesta inmune similar al VPH6/11/16/18 en comparación con qHPV en niñas de 9-15años. El perfil de seguridad y tolerabilidad también fue similar, aunque se observaron más reacciones en el lugar de la inyección con 9vHPV. Además, 9vHPV ofrece un beneficio clínico adicional debido a la protección que ofrece contra los tipos de VPH31/33/45/52/58.	

Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

N° Ficha		Código de Referencia interna
4		27
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Han JJ, Beltran TH, Song JW, Klaric J, Choi YS. Prevalence of genital human papillomavirus infection and human papillomavirus vaccination rates among US adult men national health and nutrition examination survey (NHANES) 2013-2014. JAMA Oncol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Mar 21];3(6):810–6. Available from: http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2016.6192	
Introducción	Resumen de la introducción	Solo en los EEUU, se estima que 79 millones de personas están infectadas con algún tipo de VPH. Se estima que más de 9000 casos de cánceres relacionados con el VPH ocurren anualmente en hombres. El VPH6/11 son responsables del 90% de las verrugas genitales, y 160.000 hombres se ven afectados anualmente.
	Objetivo del estudio	Estimar la prevalencia de la infección genital por VPH y la tasa de vacunación contra el VPH en los Estados Unidos entre hombres adultos y examinar los posibles factores de riesgo de la infección por VPH.
Metodología	Tipo de estudio	Estudio transversal
	Año de realización	2013 - 2014
	Técnica recogida de datos	Encuesta/cuestionario de elaboración propia: Autoinforme durante entrevistas estandarizadas en el hogar: Para la información demográfica y de vacunación Registro de datos cuantitativos: Muestras de ADN (frotis de pene) + Regresión logística multivariante binaria para las probabilidades de infección
	Población y muestra	1.868 hombres de 18 a 59 años de EEUU. Para la vacunación fueron elegidos los hombres de 18 a 32 años.
Resultados relevantes	<p>La prevalencia general de infección por VPH genital fue del 45,2% y la prevalencia de VPH de alto riesgo definido por las pruebas de ADN fue del 25,1%.</p> <p>La prevalencia de la infección genital por VPH pareció seguir un patrón bimodal, con un primer pico infeccioso en hombres de 28-32 años y un 2º pico aún más alto en hombres de 58-59 años</p> <p>El subtipo de VPH de alto riesgo más prevalente detectado fue el 51.</p> <p>Prevalencia general de los 5 tipos de VPH adicionales 31/33/45/52/58 encontrados en la vacuna 9vHPV fue de 1,3% ; 1,3% ; 2,1% ; 2,7% y 1,3%.</p> <p>Personas de 18 a 32 años que fueron elegidos para la vacuna, la prevalencia de infección con al menos un tipo de VPH 9vHPV fue del 15,4%. La prevalencia del VPH 9-valente fue igualmente elevada entre el grupo no elegible para la vacuna en un 14,6%</p> <p>La prevalencia general del VPH16 fue del 4,3% = 3,3 millones de hombres.</p> <p>La prevalencia del VPH18 fue del 1,7% = 1,3 millones de hombres.</p> <p>La prevalencia de la infección únicamente entre las personas de 18-32años fue 3,3% en VPH16 y 1,3% en VPH18</p> <p>La distribución y prevalencia de la infección genital por VPH de alto riesgo fue similar entre los grupos elegibles para la vacuna y los no elegibles para la vacuna en 29,5% y 29,1%.</p> <p>Vacunación: La tasa general de vacunación fue del 10,7% (muestra de 729 participantes)</p>	

Discusión planteada	<p>La prevalencia mas baja de infección de VPH fue en el grupo de hombres de 18-22 años, este hallazgo puede reflejar la práctica actual de proporcionar la vacuna a los grupos de edad masculina + jóvenes.</p> <p>Se ha informado que la eliminación de la infección genital por VPH en los hombres ocurre entre los 6 y los 18 meses, esto es comparable al periodo de tiempo de las mujeres. Pero, se debe decir que los hombres tienen menos anticuerpos circulantes contra el VPH que las mujeres aunque tengan una mayor prevalencia de infección genital por VPH</p> <p>La principal fortaleza de este estudio es que los datos provienen de la base de datos NHANES, que representa a 76,9 millones de hombres de EEUU. En cuanto a limitaciones encontramos el historial de vacunación y el historial sexual que se obtuvieron de los autoinformes, esto puede llevar a un subregistro o un sobreinforme.</p>	
Conclusiones del estudio	<p>Entre los hombres de 18-59 años en los EEUU, la prevalencia general de la infección genital por VPH fue 45,2% y la del VPH oncogénico de alto riesgo fue 29,5% en el grupo vacuna.</p> <p>La prevalencia general de la infección genital por VPH parece estar generalizada entre todos los grupos de edad de hombres, y la cobertura de vacunación es baja.</p> <p>La tasa general de vacunación fue solo del 10,7%. Este estudio indica que la vacunación contra el VPH en hombres puede tener un efecto mayor sobre la transmisión de la infección y la prevención del cáncer tanto en hombres como en mujeres de lo que se había estimado anteriormente. Lo que se necesita es aumentar las tasas de vacunación de forma significativa para poder lograr avances en erradicar la mayoría de cánceres relacionados con VPH en EEUU.</p>	
Valoración (Escala Likert)	Likert 1	Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2	Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3	Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
5		18
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Luxembourg A, Bautista O, Moeller E, Ritter M, Chen J. Design of a large outcome trial for a multivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. Contemp Clin Trials [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Mar 21];42:18–25. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551714415000427?via%3Dihub	
Introducción	Resumen de la introducción	El VPH es responsable de aproximadamente el 5% de la carga mundial de enfermedad por cáncer. La vacuna 9-valente tiene el potencial de prevenir aproximadamente el 90% de los cánceres de cuello uterino además de ampliar la cobertura de otros cánceres y abordar las verrugas genitales.
	Objetivo del estudio	Demostrar que la vacuna 9vHPV proporciona un nivel similar de protección en comparación con la vacuna qHPV contra la infección y enfermedad causada por los tipos de HPV6/11/16/18 además de una fuerte protección contra infecciones y enfermedades por los tipos VPH31/33/45/52/58. También, demostrar que la vacuna 9vHPV previene los precánceres de cuello uterino.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	Septiembre 2007 - abril 2013.
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras ginecológicas + exámenes genitales externos + muestras de sangre para serologías.
	Población y muestra	14.000 mujeres jóvenes de 16 a 26 años. En diferentes países de las siguientes áreas geográficas: Asia-Pacífico, Europa, América Latina y América del Norte. Los lugares de estudio seleccionados fueron: centros de salud comunitarios, centros de salud académicos y oficinas de atención primaria de salud.
Resultados relevantes	La vacuna 9vHPV fue muy eficaz para prevenir enfermedades cervicales, vulvares y vaginales de alto grado r/c con cualquiera de los cinco nuevos tipos de VPH, y también la infección persistente debida a cualquiera de esos cinco nuevos tipos. Las respuestas de anticuerpos VPH6/11/16/18 en el grupo 9vHPV no fueron inferiores a las qHPV.	
Discusión planteada	La vacuna 9vHPV en investigación se comparó con qHPV autorizada porque el uso de un placebo no era aceptable de forma ética Ya que no se ha definido ningún umbral de protección inmunitaria, el análisis con respecto a VPH6/11/16/18 fue la demostrar respuestas inmunitarias que no fuesen inferiores en los sujetos que recibieron 9vHPV en comparación con los que recibieron qHPV. Usar el CCU invasivo como criterio de valoración no es factible ya que pueden pasar + de 20 años en desarrollarlo. Por eso mismo, se usan como criterios de valoración los “precánceres”.	
Conclusiones del estudio	9vHPV podría representar un avance médico importante ya que su amplia adopción podría resultar en una profunda disminución en la incidencia de cánceres relacionados con el VPH y anomalías cervicales detectadas en programas de detección en todo el mundo	

Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
6		20
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. Vaccine [Internet]. 2015 Nov 27 [cited 2021 Mar 21];33(48):6855–64. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15011871?via%3Dihub	
Introducción	Resumen de la introducción	La vacuna 9vHPV ofrece el potencial de prevenir aproximadamente 90% de los CCU y los cánceres de vulva, vaginal y anales relacionados con el VPH, así como casi el 90% de las verrugas genitales en todo el mundo. A causa de la protección demostrada de esta vacuna contra cepas responsables de un 20% adicional de cáncer de cuello uterino, las personas previamente vacunadas con la qHPV pueden buscar una cobertura adicional con la nueva vacuna.
	Objetivo del estudio	Describir el perfil de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna 9vHPV administrada a receptores previos de la vacuna qHPV.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	Febrero 2010 - junio 2011
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras de sangre para serología + EA por observación y tarjeta de informe
	Población y muestra	924 adolescentes y mujeres jóvenes de 12 a 26 años. Todas debían haber recibido un régimen de 3 dosis de la vacuna qHPV. Se realizó en 32 sitios de 8 países (Australia, Canadá, Colombia, Dinamarca, Hong Kong, México, Suecia, Estados Unidos)
Resultados relevantes	91,1% de los que recibieron 9vHPV experimentaron EA en el lugar de la inyección. Los + comunes: dolor, hinchazón, eritema, prurito y hematoma. Además, un 30,6% experimentó EA sistémicos r/c la vacunación. Los + comunes: cefalea, pirexia, náuseas y mareos. Inmunogenicidad: anticuerpos VPH6/11/16/18 aumentaron bastante después de la 1ª dosis 9vHPV y permanecieron en un nivel similar después de la 3ª. Los anticuerpos para VPH31/33/45/52/58 aumentaron después de la 1ª dosis y siguieron aumentando después de la 2ª y 3ª. Las tasas de seroconversión fueron mayores al 98%.	
Discusión planteada	9vHPV fue generalmente bien tolerada en esta población de estudio. Los EA en el lugar de la inyección fueron debidos al antígeno y al adyuvante de la vacuna. La seroconversión se logró en + del 98% de las participantes del estudio. Los anticuerpos HPV6/11/16/18 aumentaron sustancialmente después de la 1ª administración 9vHPV, pero no cambió mucho después de nuevas administraciones de vacunas, lo que apoya una respuesta de memoria a estos cuatro tipos. Los anticuerpos para HPV31/33/45/52/58 aumentaron sustancialmente después de todas las vacunas, lo que es consistente con una respuesta primaria. La inmunogenicidad mas baja no se puede interpretar como una eficacia protectora mas baja contra las enfermedades relacionadas con el VPH porque actualmente no existe un umbral de protección.	

Conclusiones del estudio	La vacuna 9vHPV es generalmente bien tolerada y altamente inmunogénica en receptores previos de qHPV. Hay que saber que la respuesta a VPH31/33/45/52/58 es menor que en sujetos que nunca han sido expuestos a ninguna vacuna. No hay contraindicaciones para administrar 9vHPV en receptores anteriores de la qHPV.		
Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3	X	Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4		Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
7		21
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	<p>Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – A randomized clinical trial. Vaccine [Internet]. 2018 Nov 12 [cited 2021 Mar 21];36(46):7017–24. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497054/</p>	
Introducción	Resumen de la introducción	La alta inmunogenicidad y eficacia de las vacunas contra el VPH ha llevado a la reducción del programa de vacunación inicial de 3 dosis a 2 dosis. Los datos existentes se limitan a la utilización de qHPV para la vacunación primaria y 2vHPV o 9vHPV como dosis de refuerzo unos años más tarde y hasta donde se sabe no existen datos sobre la respuesta inmune cuando se administran dos vacunas contra el VPH diferentes en diferente orden. Los datos de este estudio podrían proporcionar una guía sobre programas de vacunación flexibles en caso de escasez de vacunas
	Objetivo del estudio	Evaluar la inmunogenicidad y seguridad de 2 dosis de 9vHPV vs 1 dosis de 9vHPV y 1 dosis de 2vHPV
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	Septiembre 2015 – noviembre 2017
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras de sangre+ Registro de EA
	Población y muestra	371 niñas y niños de 9 a 10 años
Resultados relevantes	<p>Respuesta inmune primera dosis 9vHPV: un sujeto dio negativo (0,6%) al HPV45. El resto de los sujetos seropositivos a los 9 tipos.</p> <p>Respuesta inmune segunda dosis: 1 mes después de la 2ª dosis, todos los sujetos fueron seropositivos a los 9 tipos. Hubo aumento estadístico significativo de los anticuerpos en todos los tipos</p> <p>Resultados de inmunogenicidad fueron similares en niños y niñas que recibieron 2 dosis de 9vHPV.</p> <p>Seguridad: Después de la 1ª dosis, los EA fueron más frecuentes con la vacuna 2vHPV en comparación con la 9vHPV: reacción local (87,1% vs 67,4%) sistémica (66,7% vs 49,8%). Después de la 2ª dosis no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos vacunas.</p>	
Discusión planteada	<p>El estudio tiene limitaciones:</p> <p>Participaron el 18,6% de los niños cuyos padres recibieron una carta de invitación</p> <p>Se midieron los títulos de anticuerpos 1 y 6 meses después de la primera dosis de 9vHPV, pero solo 6 meses después de la primera dosis de 2vHPV</p> <p>Por último, esta fase del estudio evaluó solo la respuesta de anticuerpos a corto plazo. La persistencia de anticuerpos se evaluará más a fondo después de tres años.</p>	

Conclusiones del estudio	Los resultados muestran que los esquemas de vacunación mixta contra el VPH utilizados en este estudio son inmunogénicos y tienen un perfil de seguridad aceptable. Aunque el umbral seroprotector de los anticuerpos sigue siendo desconocido, la seropositividad del 100% a los 9 tipos de VPH incluidos en el 9vHPV y el aumento de anticuerpos observado en todos los grupos de estudio después de la administración de la 2ª dosis son tranquilizadores y sugieren que la protección podría lograrse independientemente del programa utilizado		
Valoración (EscalaLiker)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3	X	Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4		Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

N° Ficha		Código de Referencia interna
8		19
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study. BMC Infect Dis [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 21];11. Available from: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05632-0#citeas	
Introducción	Resumen de la introducción	La vacunación de rutina en niñas de 12 a 16 años en Japón se incluyó en el programa nacional de inmunización en abril de 2013. Sin embargo, tras informes no confirmados de eventos adversos en los medios de comunicación, se suspendió el uso de esta vacuna en junio de 2013. Posteriormente se publicó la no asociación causal entre la vacuna y los eventos adversos. El gobierno japonés ha aprobado recientemente el uso de la vacuna 9vHPV.
	Objetivo del estudio	Evaluar el impacto en la salud y la rentabilidad de la vacunación rutinaria y de recuperación de niñas y mujeres de 11 a 26 años con una vacuna qHPV o 9vHPV en Japón en comparación sin vacunación.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	2020
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Fuentes públicas de datos
	Población y muestra	Se hacen 3 grupos: <ul style="list-style-type: none"> - Niñas de 12 a 16 años que se vacunan con qHPV de forma rutinaria - Niñas de 12 a 16 años que se vacunan con 9vHPV de forma rutinaria - Adolescentes de 17 a 26 años que se les vacuna mediante programa de recuperación con la 9vHPV Se asume una población total de Japón de 126.932.722 personas
Resultados relevantes	Durante 100 años, en comparación con ninguna vacuna, se proyectó que 9vHPV reduciría la incidencia del CCU en +86%. Además, mediante el programa de recuperación se evitarán mayor número de casos de CCU y fallecimientos. También, la vacunación de rutina con 9vHPV de aquí 100 años se estima que prevendrá 2.085.249 verrugas anogenitales en mujeres y 3.435.746 en hombres. En el caso de cánceres no cervico-uterinos se prevendrían con la vacunación de puesta al día unos 23.520 casos en mujeres y 21.400 en hombres.	
Discusión planteada	En este análisis se muestra que la vacunación contra el VPH tendrá un impacto significativo en la salud pública en Japón ya que provocará reducciones sustanciales de cánceres cervicales, no cervicales y verrugas anogenitales en ambos sexos. La estrategia más rentable es la vacunación rutinaria con la vacuna 9vHPV junto con una vacunación de recuperación hasta los 26 años con la misma vacuna, esto es porque evita muchos cánceres y muertes y mejora la calidad de vida de hombres y mujeres.	

Conclusiones del estudio	Un programa de vacunación con una vacuna 9vHPV dirigido a niñas de 12 a 16 años, junto con un programa de actualización temporal para mujeres hasta los 26 años, evitará un número significativo de casos de enfermedades relacionadas con el VPH entre hombres y mujeres. Habrá una reducción significativa de cánceres de cuello de útero, verrugas anogenitales y otros tipos de cáncer.		
Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
9		9
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	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 [Internet]. 2015 Feb 19 [cited 2021 Apr 3];372(8):711–23. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405044	
Introducción	Resumen de la introducción	Los informes de países con programas de vacunación contra el VPH indican que tiene un efecto beneficioso a nivel de la población tan solo 3 años después de la introducción del programa de vacunación: disminución de la incidencia de anomalías cervicales de alto grado, prevalencia de los tipos de VPH de la vacuna e incidencia de verrugas genitales. La vacuna 9vHPV ofrece el potencial de aumentar la prevención general del cáncer de cuello uterino hasta un 90%.
	Objetivo del estudio	Informar de los hallazgos de eficacia e inmunogenicidad de la vacuna 9vHPV
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	Desde el 26 de septiembre de 2007 hasta el 10 de abril de 2013
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras de sangre + citología + muestras de genitales externos+ Tarjeta de informe de vacunación para registrar los EA
	Población y muestra	14.215 mujeres de 16 a 26 años.
Resultados relevantes	<p>Incidencia de la enfermedad cervical, vulvar y vaginal de alto grado: 14/1.000 personas-año. La tasa incidencia en el grupo no infectado de VPH al inicio: 2,4/1.000 personas-año. En este grupo, la eficacia para la enfermedad relacionada con los tipos de VPH de la vacuna: 100% y la eficacia para enfermedad no relacionada con los tipos de VPH vacunales: 19,7%.</p> <p>La tasa de incidencia de enfermedad de alto grado r/c VPH31/33/45/52/58: 0,1/1000 personas-año en 9vHPV</p> <p>La incidencia de neoplasia epitelial cervical de alto grado, adenocarcinoma in situ y cáncer de cuello uterino r/c tipos 31/33/45/52/58: 0,1/1000 personas-año.</p> <p>La incidencia de infección persistente (≥6 meses) r/c VPH31/33/45/52/58: 2,1/1000 personas-año.</p> <p>Casi el 100% de los participantes seroconvirtieron a los 9VPH al mes 7.</p> <p>Los receptores de9vHPV tuvieron mas EA r/c lugar de la inyección que los receptores de qHPV (90,7% vs 84,9%). Los EA mas comunes: dolor, eritema y prurito. La frecuencia de EA sistémicos fue parecida en ambos grupos (55,8% 9vHPV y 54,9% qHPV). Los mas comunes: cefalea, pirexia, náuseas, mareos y fatiga.</p>	

Discusión planteada	<p>resultados de este estudio mostraron que 9vHPV previno enfermedad cervical, vulvar y vaginal y la infección persistente asociada con VPH31/33/45/52/58. Respuestas de anticuerpos al VPH6/11/16/18 entre los participantes 9vHPV no fueron inferiores a qHPV. La tasa de EA clínicos fue generalmente similar en los dos grupos de vacunas. Todos los casos de enfermedad de alto grado detectados en 9vHPV ocurrieron en participantes que estaban infectados por el VPH al inicio del estudio, lo que resalta la importancia de la vacunación antes de la exposición.</p> <p>El seguimiento fue de duración limitada. Se necesita un seguimiento más a largo plazo de los participantes que han sido vacunados con 9vHPV para poder proporcionar una buena información sobre la durabilidad de la protección.</p>		
Conclusiones del estudio	<p>La administración profiláctica de la vacuna 9vHPV previno la infección y la enfermedad relacionada con HPV31,33,45,52,58 en una población susceptible y generó una respuesta de anticuerpos a HPV6,11,16, 18 que no fue inferior a la generada por la vacuna qHPV.</p>		
Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico
Bibliografía (revisión dirigida)	<p>Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin</i> [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Feb 16];33(5):342–54. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X15001408</p>		

Nº Ficha		Código de Referencia interna
10		10
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen OE, Kjaer SK, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. <i>Gynecol Oncol</i> [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Mar 21];154(1):110–7. Available from: https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(19)30488-3/fulltext	
Introducción	Resumen de la introducción	Se espera que la vacuna 9vHPV prevenga aproximadamente el 90% de todos los cánceres de cuello uterino; 70 a 85% de las enfermedades cervicales de alto grado; y el 90% de los cánceres de vulva, vagina y ano y verrugas genitales relacionados con el VPH en todo el mundo
	Objetivo del estudio	Evaluar la eficacia de la vacuna contra el VPH nuevevalente contra la enfermedad y las cirugías cervicales relacionadas con los 9 componentes de la vacuna en comparación con una población histórica de placebo.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico
	Año de realización	2007 – 2014 + 2001 – 2007 + 2002 – 2007
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Pruebas citológicas + Biopsias + exámenes genitales externos
	Población y muestra	14.215 mujeres 16-26 años + 17.622 mujeres 16 a 26 años
Resultados relevantes	<p>incidencia de enfermedad cervical de alto grado (9vHPV $n = 2$ casos; placebo $n = 141$ casos) y cirugía cervical (9vHPV $n = 3$ casos; placebo $n = 170$ casos) r/c los 9 VPH se redujo en 98,2% y 97,8%.</p> <p>La enfermedad cervical de cualquier grado r/c tipos de 9vHPV se redujo en 98,4% y la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grado en 98,2% en comparación con el placebo.</p> <p>La reducción general de la enfermedad vulvar y vaginal de cualquier grado fue del 94,9%. La reducción de la enfermedad vulvar y vaginal de alto grado fue del 100%</p> <p>Se observó una alta eficacia contra los condilomas vulvares y vaginales (94,3%)</p> <p>La biopsia cervical relacionada con los tipos de vacunas 9vHPV se redujo en un 95,1% y la terapia cervical definitiva en un 97,8%.</p>	
Discusión planteada	La vacuna 9vHPV demostró una protección directa sólida (> 94%) contra la enfermedad cervical de cualquier grado y, específicamente, la enfermedad cervical de grado alto, la enfermedad vulvar y vaginal de cualquier grado, condiloma, biopsia cervical y procedimientos de terapia cervical definitiva en comparación con la población de placebo histórica entre mujeres negativas para 14 tipos de VPH	
Conclusiones del estudio	<p>La implementación efectiva de la vacuna 9vHPV puede reducir sustancialmente la carga de enfermedades relacionadas con el VPH y procedimientos médicos relacionados.</p> <p>En general, la 9vHPV reduce significativamente la enfermedad genital causada por los tipos de VPH objetivo en comparación con una población de mujeres no vacunadas. Si 9vHPV se difunde ampliamente, es probable que la carga de enfermedades genitales disminuya drásticamente. Si bien la vacunación temprana en personas sin VPH es óptima, las personas adultas y sexualmente activas pueden beneficiarse de la vacunación, respaldando amplios programas de vacunación de recuperación.</p>	

Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
11		24
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. Pediatrics [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Mar 21];136(1):e28–39. Available from: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-3745	
Introducción	Resumen de la introducción	La vacuna 9vHPV tiene el potencial de aumentar la prevención del cáncer de cuello uterino a 90%. Además, también puede proporcionar entre un 5–10% de protección adicional ante cánceres de vulva, vagina, ano y contra neoplasias intraepiteliales de alto grado. La administración profiláctica de 3 dosis de 9vHPV a mujeres sin experiencia previa al VPH de 16–26 años es muy eficaz contra las infecciones y enfermedades relacionadas con los 9 tipos de VPH de la vacuna.
	Objetivo del estudio	Evaluar si la vacuna 9vHPV induce niveles de anticuerpos en chicos y chicas de 9 a 15 años no inferiores comparado con mujeres adolescentes de 16 - 26 años
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	Agosto 2009 – abril 2013
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras de sangre + Tarjeta de EA
	Población y muestra	3.066 sujetos de ambos sexos, 9-15 y 16-26 años. En 72 sitios distintos de 17 países
Resultados relevantes	<p>Anticuerpos contra 9 tipos VPH tras las 3ª dosis fueron + altos en la población 9-15 años que en el grupo de mujeres jóvenes.</p> <p>>99% participantes seroconvirtieron para los 9 tipos tras las 3ª dosis</p> <p>Las 3 dosis generalmente fueron bien toleradas por los 3 grupos de estudio. Se vio que tanto los EA sistémicos como los del lugar de la inyección fueron numéricamente más bajos en el grupo de niños y niñas que en el de las mujeres jóvenes.</p> <p>Los EA del sitio de inyección mas comunes: dolor, inflamación, eritema y prurito.</p> <p>Los EA sistémicos más comunes: cefalea y pirexia. En concreto, 4 participantes experimentaron un aumento de la temperatura entre 39,9°C y 40,9°C. Un sujeto falleció durante el estudio, pero la vacunación no se relacionó con la causa de la muerte.</p> <p>Ocurrieron 2 EA graves: 1 niño de 10 años con antecedentes de asma experimentó un episodio de exacerbación 1 día después de la primera dosis, se le hospitalizó y se recuperó. Una mujer fue hospitalizada con rigidez de nuca, cefalea y fiebre de 39°C, se le diagnosticó una infección vírica, se recuperó 8 días después (se vio que le había picado una araña)</p>	
Discusión planteada	<p>Una de las limitaciones del estudio es el seguimiento ya que es de duración limitada. Sería importante conocer la duración de la protección de la vacuna ya que las personas están en riesgo de exposición al VPH y de contraer las enfermedades relacionadas con este virus durante toda la vida.</p> <p>La vacuna 9vHPV tiene el potencial de proporcionar mayor beneficio que las dos vacunas existentes ya que amplía la cobertura frente a 5 tipos adicionales de VPH de alto riesgo.</p>	

Conclusiones del estudio	<p>9vHPV es eficaz en mujeres jóvenes y en niñas y niños de 9-15 años. Se apoya el implementar programas de vacunación de género neutro en preadolescentes y adolescentes.</p> <p>La seroconversión para los 9 tipos de VPH fue de más del 99% de los participantes. Los anticuerpos en niños y niñas no es inferior al de las mujeres jóvenes.</p> <p>La administración de la vacuna fue bien tolerada en los tres grupos de estudio.</p>		
Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
12		12
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Zhang Z, Zhang J, Xia N, Zhao Q. Expanded strain coverage for a highly successful public health tool: Prophylactic 9-valent human papillomavirus vaccine. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2017;13(10):2280–91. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1346755	
Introducción	Resumen de la introducción	El CCU es uno de los pocos cánceres que se pueden prevenir con vacunas profilácticas. La vacuna mas reciente (Gardasil9) tiene el potencial de prevenir aprox. el 90% de los cánceres de cuello uterino o verrugas genitales.
	Objetivo del estudio	Se revisarán los resultados sobre la seguridad y eficacia de la vacuna contra el 9vHPV. Se discutirá la última recomendación para el programa de vacunación contra el VPH 9 (es decir, 2 dosis para niños y niñas de 9 a 14 años) de la FDA
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	2017
	Técnica recogida de datos	Otras: Búsqueda bibliográfica de ECA
	Población y muestra	Casos escogidos en 7 ensayos clínicos de fase III. En total, 24.253 sujetos de estudio. Tanto hombres como mujeres en rango de edad de 9 a 26 años.
Resultados relevantes	<p>9vHPV resultó generalmente bien tolerada en adolescentes (9 a 15 años) y mujeres mas jóvenes (16 a 26 años). EA en el lugar de la inyección fueron: dolor local, hinchazón y eritema. EA sistémicos + frecuentes: cefalea y pirexia.</p> <p>inmunogenicidad HPV6/11/16/18 fue comparable a los resultados con la anterior vacuna. Las tasas de seroconversión de estos 4 tipos de VPH también fueron comparables.</p> <p>La eficacia de 9vHPV contra un criterio de valoración mixto de enfermedades de alto grado r/c VPH31/33/45/52/58 fue 96,7%. La eficacia frente a enfermedades, de cualquier grado, relacionadas con los 5 nuevos tipos fue del 97,1%. La eficacia frente a la infección persistente de 6 meses relacionada con los 5 nuevos tipos fue del 96,0%</p> <p>La inmunogenicidad de los 5 nuevos tipos de la vacuna es comparable y similar en ambos sexos, aunque es ligeramente superior en los grupos de edad más jóvenes.</p>	
Discusión planteada	No hay	
Conclusiones del estudio	<p>La vacuna 9vHPV se tolera bien por los receptores de 9 a 26 años y el perfil de seguridad general es comparable a la vacuna tetravalente.</p> <p>9vHPV es muy eficaz en la prevención de infecciones y enfermedades persistentes relacionadas con HPV31/33/45/52/58.</p> <p>Niveles de anticuerpos son + altos en los grupos mas jóvenes (9 a 15 años) que en los de mayor edad (16 a 26 años)</p> <p>La vacuna 9vHPV puede prevenir un 90% de los casos de cáncer de cuello uterino que ocurrirán en el futuro.</p> <p>Se ha demostrado seguridad y eficacia ya que puede compararse a la qHPV</p>	

Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha (por orden)		Código de Referencia interna
13		11
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Cuzick J. Gardasil 9 joins the fight against cervix cancer. Expert Rev Vaccines [Internet]. 2015;12(8):1047–9. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14760584.2015.1051470	
Introducción	<i>Resumen de la introducción</i>	No hay
	<i>Objetivo del estudio</i>	Valorar la eficacia de la vacuna Gardasil 9 y la inmunogenicidad.
Metodología	<i>Tipo de estudio</i>	Revisión de experto
	<i>Año de realización</i>	2015
	<i>Técnica recogida de datos</i>	Registro de datos cuantitativos: Muestra de sangre + citologías + Biopsia en casos necesarios
	<i>Población y muestra</i>	14.215 mujeres de entre 16 y 26 años
Resultados relevantes	<p>Las lesiones cervicales, vulvares y vaginales de alto grado r/c el VPH31/33/45/52/58 se redujeron 96,6% (30 casos a 1 caso). Los casos de lesiones de alto grado asociadas con el VPH6/11/16/18 se redujeron de 3 casos en el grupo de mujeres qHPV a 1 caso con Gardasil-9.</p> <p>Las infecciones persistentes de (6 meses de duración o más) r/c VPH31/33/45/52/58 se redujeron 96% (de 810 casos a 35 casos). También se observó una reducción no significativa del 26,4% en la infección persistente debida al VPH6/11/16/18. En el caso de enfermedades de alto grado, hubo una reducción significativa del 42%.</p> <p>La inmunogenicidad fue muy fuerte con prácticamente el 100% de seroconversión de todas las participantes en el mes siguiente a la tercera dosis. Los anticuerpos fueron similares entre las dos vacunas para los cuatro tipos de VPH comunes y fueron 50 veces mas altos para los nuevos tipos incorporados.</p>	
Discusión planteada	No hay	
Conclusiones del estudio	<p>Gardasil 9: 90% de protección contra el CCU</p> <p>Prácticamente 100% de protección contra la infección persistente para los 9 tipos de la vacuna</p> <p>Se ha demostrado protección mejorada contra lesiones precursoras del CCU. La respuesta de anticuerpos para los 4 tipos originales no fue inferior y se observó una reducción del 96,3% en la enfermedad cervical de alto grado para los otros cinco tipos.</p> <p>La infección persistente de 6m se redujo un 96% para estos tipos. No hubo preocupaciones serias de seguridad, aunque las reacciones en el lugar de la inyección fueron más comunes con la nueva vacuna.</p> <p>Representa un avance importante sobre las anteriores vacunas. En lugar de tener que depender de la protección cruzada para controlar las enfermedades de los cinco nuevos tipos, ahora se puede esperar una protección directa prácticamente del 100% contra estos tipos.</p> <p>En total, los 9 tipos de la vacuna representan aprox. el 90% de los CCU, por lo que es probable que se elimine prácticamente esta enfermedad en las mujeres vacunadas. Como ninguna de las vacunas disponibles actualmente brinda protección contra una infección existente, un tema clave será la protección contra tipos que aún no se han visto</p>	

Valoración (Escala Likert)	Likert 1	X	Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4		Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
14		14
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Ruiz-Sternberg AM, Moreira ED, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. <i>Papillomavirus Res</i> [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Apr 3];5:63–74. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887018/	
Introducción	Resumen de la introducción	Unos 78.000 cánceres relacionados con el VPH se informan anualmente en América Latina. A nivel mundial, la vacuna 9vHPV tiene el potencial de prevenir aproximadamente el 90% de los cánceres de cuello uterino, vulva y vagina en las mujeres, el 90% de los cánceres anales y las verrugas genitales en mujeres y hombres, y el 70-85% de los precánceres cervicales.
	Objetivo del estudio	Demostrar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna 9vHPV en 2 estudios centrados en participantes de América Latina (Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, México y Perú).
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	2007 - Actualidad
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras citológicas + Frotis de genitales externos + Muestras de sangre para serologías + EA mediante tarjeta de inform
	Población y muestra	2 ECA internacionales con un total de 17.289 participantes, se analizó en concreto la muestra de 5.372 participantes Latinoamericanos. Un grupo de mujeres jóvenes de 16-26 años y otro grupo de ambos sexos de 9-15 años.
Resultados relevantes	<p>Eficacia de la vacuna VPH31,33,45,52,58 : 92,3% para enfermedad cervical, vulvar y vaginal de alto grado; 90,9% para enfermedad cervical de alto grado; 98% para cualquier grado de enfermedad cervical y 93,7% para cualquier grado de enfermedad vulvar y vaginal.</p> <p>Eficiencia para la infección persistente de 6 meses fue de un 95,2%. Previno la displasia cervical, vulvar y vaginal de alto grado relacionada con el VPH31/33/45/52/58 con eficacia del 92,3%.</p> <p>Creación de anticuerpos fue mayor en el grupo de menor edad. >99% de los receptores seroconvirtieron para los 9 tipos en el mes 7. Los anticuerpos persistieron durante 5 años.</p> <p>Los EA mas comunes: los r/c lugar de la inyección (86% niñas, 76,9% niños y 89,6% mujeres). Los + comunes: dolor, hinchazón y eritema. EA sistémicos en 27,2% niñas, 37,5% niños y 31,4% mujeres siendo los + frecuentes la cefalea y pirexia.</p> <p>Se notificaron 2 EA graves r/c 9vHPV. Un niño con antecedentes de alergia y asma bronquial experimentó una crisis asmática un día después de recibir la dosis 1 de la vacuna, se recuperó al día siguiente tras tratamiento hospitalario y fue suspendido del estudio. Una mujer de 26 años experimentó fiebre de 38,6°, dolor corporal, dolor de cabeza y malestar a partir de las 11h de la administración de la tercera dosis de vacuna con empeoramiento de los síntomas las siguientes 12h a pesar de tto sintomático, se recuperó al día siguiente. 7 sujetos murieron durante el curso del estudio, pero ninguna muerte ocurrió dentro de los 15 días posteriores a la vacunación y ninguna se consideró relacionada con la vacuna del estudio.</p>	

Discusión planteada	<p>9vHPV previno la enfermedad cervical, vulvar y vaginal de alto grado r/c HPV31/33/45/52/58 y la infección persistente de estos 5 tipos, hasta 6 años de seguimiento.</p> <p>El estudio no utilizó un grupo de placebo por razones éticas, si no que utilizó qHPV como comparador activo. El estudio demostró eficacia contra infecciones persistentes, enfermedades, anomalías citológicas y procedimientos r/c HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 durante un período de hasta 6 años. Aún se está llevando a cabo seguimiento a largo plazo de 10 años.</p> <p>Inclusión de 9vHPV en programas nacionales de inmunización implementados de manera efectiva en América Latina tendrá un impacto significativo en la carga de enfermedad del VPH, tanto en países con programas de vacunación y aquellos en los que estos programas aún no están disponibles</p>		
Conclusiones del estudio	<p>La vacuna 9vHPV es eficaz, inmunogénica y bien tolerada en mujeres jóvenes, niñas y niños latinoamericanos. Estos datos respaldan los programas de vacunación contra el 9vHPV en América Latina, una región con una carga sustancial de cáncer de cuello uterino.</p>		
Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico
Bibliografía (revisión dirigida)	<p>Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR, Iversen OE, 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 [Internet]. Vol. 390, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017 [cited 2021 Mar 28]. p. 2143–59. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617318214</p>		

N° Ficha		Código de Referencia interna
15		28
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano M V. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. Pediatrics [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Mar 13];144(6). Available from: https://pediatrics.aappublications.org/content/144/6/e20191791.long	
Introducción	Resumen de la introducción	La vacuna 9vHPV fue autorizada para su uso en mujeres y hombres para la prevención de cánceres de cuello uterino y otros cánceres anogenitales, lesiones precancerosas o displásicas y verrugas genitales.
	Objetivo del estudio	Analizar los informes del Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS) después del 9vHPV durante sus primeros 3 años de licencia en los EE. UU.
Metodología	Tipo de estudio	Estudio descriptivo
	Año de realización	1 de diciembre de 2014 - el 31 de diciembre de 2017
	Técnica recogida de datos	Otras: - Cálculos de tasas brutas de EA recogidos de la VAERS
	Población y muestra	Personas vacunadas con 9vHPV en EEUU en ese periodo de tiempo
Resultados relevantes	<p>VAERS recibió 7244. De éstos, las mujeres representaron 2258 (31,2%), los hombres 1566 (21,6%) y en 3420 (47,2%), el sexo se desconocía o no se informaba. El 97,4% de los informes no fueron graves. En los informes en los que se documentó la edad (3.764) un 79,5% eran de personas de 9 a 17 años. Mareos, síncope y cefalea fueron los síntomas notificados con + frecuencia en informes no graves.</p> <p>Reacciones en el lugar de la inyección (dolor, hinchazón y eritema) en 17,5% mujeres y 18,0% hombres.</p> <p>Cefalea (33,9%), mareos (26,9%) y náuseas (25,8%) fueron síntomas comunes en informes graves.</p> <p>La tasa bruta de notificación fue de 259 notificaciones por millón de dosis de 9vHPV (se distribuyeron 27.996.934 dosis). En concreto, la tasa bruta de notificación de síncope fue de 26 por millón de dosis.</p> <p>Anafilaxia: 9 informes de anafilaxia de los cuales 3 contenían suficiente información para hacer el diagnóstico. Todos tenían antecedentes de hipersensibilidad a alérgenos alimentarios o ambientales.</p> <p>Síndrome de Guillain-Barré (GBS): 8 informes de los cuales 4 cumplían criterios para realizar el diagnóstico.</p> <p>Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (POTS): 17 informes de los cuales 5 cumplían los criterios.</p> <p>Síndrome de dolor regional complejo (CRPS): 1 reporte de una niña de 13 años que experimentó dolor perisacro extendido hacia la espalda y extremidades inferiores.</p> <p>Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM): 2 casos en los que ambos se recuperaron.</p> <p>Fallecimientos: 2, pero sin información relevante que sugiriera que la vacuna las causó o contribuyó</p>	

Discusión planteada	<p>El perfil de seguridad observado 9vHPV es consistente con los datos de los ECA previos a la licencia de la vacuna y es similar a los datos de monitoreo de seguridad posteriores a la licencia para 4vHPV y 2vHPV y para otras vacunas administradas en este grupo de edad</p> <p>Para 9vHPV, el 97,4% de los informes al VAERS se clasificaron como no graves (frente al 94,2% para 4vHPV); las tasas brutas de notificación de EA para todos los informes (259) y los graves (7) por millón de dosis distribuidas (frente a 327 y 19 informes por millón, respectivamente, para 4vHPV)</p> <p>VAERS está sujeto a las limitaciones de los sistemas de notificación espontánea en general, que incluyen notificación insuficiente, sesgos de notificación, calidad inconsistente e integridad de los informes, falta de un denominador y falta de un grupo de comparación imparcial y no vacunado</p>		
Conclusiones del estudio	<p>No se detectaron problemas de seguridad inusuales o inesperados en la revisión de los informes de 9vHPV al VAERS. La mayoría de los informes no fueron graves (97,4%) y los EA fueron análogos a los observados en los EC previos a la obtención de la licencia.</p> <p>Los síntomas notificados más comunes fueron similares en mujeres y hombres. El perfil de seguridad de 9vHPV es favorable y comparable al de la vacuna qHPV</p>		
Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico
Bibliografía (revisión dirigida)	<p>ACOG. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion Summary, Number 809 [Internet]. Vol. 136, Obstetrics and gynecology. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 Mar 15]. p. 435–6. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-32732766</p>		

Nº Ficha		Código de Referencia interna
16		16
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin</i> [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Feb 16];33(5):342–54. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X15001408	
Introducción	Resumen de la introducción (max 100 pal)	El siguiente artículo revisa los resultados de los ensayos clínicos de las 3 vacunas existentes contra el VPH (vacunas de partículas similares a virus VLP). Este artículo actualiza los contenidos de otra revisión recientemente publicada
	Objetivo del estudio	Revisar los principales resultados de los ensayos clínicos de vacunas contra el VPH
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	Hasta febrero de 2015
	Técnica recogida de datos	Otras: Busqueda bibliográfica
	Población y muestra	Para la vacuna 9vHPV: 14.215 mujeres de 16 a 26 años. El conjunto de ensayos clínicos: mujeres y hombres de 10 a 45 años
Resultados relevantes	<p>9vHPV demostró una alta eficacia frente a infección y lesiones r/c los VPH31/33/45/52/58 no incluidos en el resto de las vacunas. Además, demostró que la respuesta frente a VPH6/11/16/18 era equivalente a la de la vacuna qHPV.</p> <p>La eficacia frente a CIN2+, VIN2+ y VaIN2+ r/c VPH31/33/45/52/58 fue del 96,7%. También, la incidencia acumulada de CIN2+, VIN2+ y VaIN2+ debidos a VPH31/33/45/52/58 fue de 30 casos a los cuatro años en el de qHPV mientras que en el de 9vHPV se mantuvo muy baja y estable (1 caso).</p> <p>La respuesta de anticuerpos frente a VPH6/11/16/18 demostró ser no inferior a la generada por qHPV.</p> <p>EA locales fueron más frecuentes en el 9vHPV que en el de la qHPV (90,7% vs. 84,9%)</p> <p>Los síntomas más frecuentes: dolor, inflamación, eritema y prurito, y probablemente están relacionados con la mayor cantidad de adyuvante contenido en la vacuna. La aparición de EA sistémicos fue similar en ambos grupos y no fue causa de abandono del estudio. Los mas comunes: fiebre, fatiga, cefalea y mialgia.</p> <p>Los EA graves (como anafilaxias, síndrome de Guillain-Barré, convulsiones o tromboembolismos) que se detectaron puntualmente y crearon preocupación y alarma se han estudiado en más detalle y no se ha demostrado ninguna asociación con la vacuna o que tengan una aparición con una frecuencia mayor respecto a las tasas esperadas.</p> <p>Todas las vacunas han demostrado tasas de seroconversión próximas al 100%. El título de anticuerpos presenta un pico al mes después de la tercera dosis, con un descenso progresivo hasta los 12-18meses y estabilizándose posteriormente en un nivel muy superior al obtenido mediante una infección natural.</p>	
Discusión planteada	No hay	

Conclusiones del estudio	9vHPV incrementó la eficacia un 42,5% respecto a la vacuna tetravalente para CIN2+, VIN2+ y VaIN2+ ocasionados por cualquier tipo de VPH (incluidos o no en la vacuna) en mujeres naïve (negativas ante el VPH antes del estudio) Los estudios confirman un prometedor perfil de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en mujeres jóvenes. Los resultados informan de una alta eficacia frente a CIN2+, VIN2+ y VaIN2+ relacionado con VPH31/33/45/52/58, y una respuesta de anticuerpos a VPH6/11/16/18 no inferior a la generada por la vacuna qHPV.		
Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico
Bibliografía (revisión dirigida)	Ruiz-Sternberg AM, Moreira ED, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. <i>Papillomavirus Res</i> [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Apr 3];5:63–74. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887018/		

Nº Ficha		Código de Referencia interna
17		30
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Petry K-U, Bollaerts K, Bonanni P, Stanley M, Drury R, Joura E, et al. Estimation of the individual residual risk of cervical cancer after vaccination with the nonavalent HPV vaccine Estimation of the individual residual risk of cervical cancer after vaccination with the nonavalent HPV vac. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 15];14(7):1800–6. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1450125	
Introducción	Resumen de la introducción	La vacuna 9vHPV cubre los siete tipos de VPH oncogénicos más comunes (16/18/31/33/45/52/58) asociados con el cáncer de cuello uterino, además del 6 y 11 de bajo riesgo responsables del 90% de las verrugas genitales. La eficacia de 9vHPV es del 97,1% contra la enfermedad cervical de alto grado relacionada con HPV31/33/42/52/58. La eficacia 9vHPV es similar a la qHPV contra la enfermedad relacionada con el VPH6/11/16/18, basado en la respuesta inmune no inferior.
	Objetivo del estudio	Estimar el riesgo de por vida (hasta 75 años) de desarrollar cáncer de cuello uterino y la mortalidad relacionada después de vacunar a una niña sin experiencia con el VPH con 9vHPV en la hipotética ausencia de detección de cáncer de cuello uterino.
Metodología	Tipo de estudio	Cohortes
	Año de realización	2018
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Datos de incidencia de cáncer + nº muertes relacionadas con el cáncer de cuello uterino Otras: Modelos de simulación de Monte Carlo.
	Población y muestra	Mujeres vacunadas y no vacunadas de diversos países de la UE
Resultados relevantes	En el escenario hipotético de ausencia de medidas de prevención del VPH, el riesgo de por vida de CCU fue: 1/76 (Reino Unido) y 1/31 (Dinamarca) y el riesgo de mortalidad de por vida por CCU fue entre 1/205 (Reino Unido) a 1/117 (Dinamarca). Se estimó que la vacunación con 9vHPV, asumiendo protección de por vida y en ausencia de medidas de prevención adicionales, reduciría los riesgos de CCU a valores que van desde 1/548 (Reino Unido) a 1/228 (Dinamarca) y el riesgo de mortalidad de por vida relacionado a valores que varían desde 1/1488 (Reino Unido) hasta 1/851 (Dinamarca) En general, la vacunación redujo el CCU de por vida y el riesgo de mortalidad relacionado en aproximadamente 7 veces.	
Discusión planteada	A través de la simulación de Monte Carlo, se estimó que el CCU de por vida y los riesgos de mortalidad relacionados se redujeron 7 veces después de la vacunación en comparación con 2 a 4 veces después de décadas de detección repetitiva. Solo se obtuvieron incidencias para 5 países, se considera que los hallazgos de reducciones del riesgo de por vida después de la vacunación se pueden generalizar a otras áreas geográficas con una incidencia de infección por VPH y atribuciones de genotipo comparables.	

Conclusiones del estudio	La eficacia de la vacuna para el CIN2+ (precursor del CCU) es del 98,2% para los VPH16/18 y 97,1% para los 5 tipos adicionales de alto riesgo VPH31/33/45/52/58		
Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico
Bibliografía (revisión dirigida)	Ruiz-Sternberg AM, Moreira ED, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. <i>Papillomavirus Res</i> [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Apr 3];5:63–74. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887018/		

Nº Ficha		Código de Referencia interna
18		29
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Donahue JG, Kieke BA, Lewis EM, Weintraub ES, Hanson KE, McClure DL, et al. Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. Pediatrics [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 13];144(6). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780202/	
Introducción	Resumen de la introducción	EC previos a la licencia de 9vHPV no detectaron problemas de seguridad importante, estos estudios no tenían el poder estadístico suficiente para detectar eventos adversos poco comunes. Meses después de la recomendación del ACIP, Vaccine Safety Datalink (VSD) inició una vigilancia casi en tiempo real para evaluar los riesgos de EA preespecificados después de recibir 9vHPV.
	Objetivo del estudio	Realizar una vigilancia casi en tiempo real y evaluar riesgos de eventos adversos preespecificados después de recibir la 9vHPV.
Metodología	Tipo de estudio	Cohortes
	Año de realización	Octubre 2015 – octubre 2017
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: En 6 sitios de registros de datos de seguridad de las vacunas Otras: Metodología de análisis de ciclo rápido (RCA)
	Población y muestra	638.947 dosis (76,2%) personas de 9-17 años, 47,6% niñas. 200.044 dosis(23,8%) personas de 18-26 años, 64,4% mujeres
Resultados relevantes	<p>838.991 dosis 9vHPV. Identificaron señales estadísticas inesperadas para 3 EA: apendicitis en niños 9-17años después dosis 3; pancreatitis hombres 18-26años; y reacciones alérgicas niñas 9-17años y mujeres 18-26años después de la dosis 2.</p> <p>En el sistema de análisis MaxSPRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pancreatitis: Hombres de 18-26 años después de cualquier dosis. Hubo 8 casos, de los cuales 2 no fueron incidentes y 5 fueron por causas distintas. El único caso confirmado no tenía factores de riesgo conocidos. Como consecuencia, la señal estadística se clasificó como falso positivo. <p>En el sistema de análisis ESA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apendicitis: Niños de 9-17 años después de la tercera dosis. 30 casos de apendicitis aguda en los 42 días post-vacunación. La tasa fue de 1,4. La señal estadística de apendicitis se clasificó como falso positivo porque 2 de 3 métodos analíticos secuenciales no dieron señal. - Reacción alérgica: Servicio de urgencias o en un entorno hospitalario después de cualquier dosis en niñas de 9-17 años. 8 posibles reacciones alérgicas. Posterior a la 2a dosis de la vacuna en mujeres de 18-26 años en el ámbito ambulatorio se dieron 6 posibles casos. Las señales estadísticas de reacción alérgica se clasificaron como falsos positivos porque solo se observaron en 1 método analítico, se observaron resultados discordantes en entornos ambulatorios, urgencias y pacientes. Mayoría de los casos no confirmados - Síncope: en mujeres de 18 a 26 años. - Reacción en el lugar de la inyección: en el grupo de niños de 9 a 17 años - Reacción inespecífica: 2 casos en el grupo de hombres de 18 a 26 años después de la dosis 3. 	

Discusión planteada	<p>Después de 2 años de vigilancia y casi 839.000 dosis 9vHPV, no se identificó ningún problema de seguridad nuevo de un grupo de EA pre-especificados. La metodología RCA permite una evaluación rápida y casi en tiempo real para identificar posibles problemas de seguridad, pero se basa en resultados codificados de diagnóstico electrónico no confirmado. En este marco, se esperan señales estadísticas falsas positivas y se realizan más investigaciones para determinar si una señal estadística representa un problema de seguridad válido.</p> <p>Durante el período de vigilancia, hubo varias señales estadísticas, pero se esperaban sobre la base de los ensayos previos a la obtención de la licencia o se clasificaban como falsos positivos después de una investigación adicional.</p>		
Conclusiones del estudio	<p>casi 839 000 dosis 9vHPV administradas durante 2 años y no se identificó ningún problema de seguridad nuevo. Aunque detectaron varias señales de seguridad potenciales inesperadas, ninguna se confirmó después de una evaluación adicional. Esto es consistente con los EC previos a la licencia, que han determinado que el 9vHPV, similar al 4vHPV, tiene un perfil de seguridad favorable</p>		
Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico
Bibliografía (revisión dirigida)	<p>Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano M V. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. Pediatrics [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Mar 13];144(6). Available from: https://pediatrics.aappublications.org/content/144/6/e20191791.long</p>		

Nº Ficha		Código de Referencia interna
19		26
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys Vs A 3-Dose Regimen in Women. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2016 Dec 13 [cited 2021 May 1];316(22):2411–21. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.17615	
Introducción	Resumen de la introducción	Las infecciones por el VPH provocan cánceres anogenitales y verrugas. La vacuna 9vHPV brinda protección contra 7 tipos de alto riesgo responsables del 90% de los cánceres de cuello uterino y 2 tipos que representan el 90% de las verrugas genitales
	Objetivo del estudio	Determinar si las respuestas de anticuerpos específicos del tipo de VPH no serían inferiores entre niñas y niños de 9 a 14 años después de recibir 2 dosis de la vacuna 9vHPV en comparación con niñas adolescentes y mujeres jóvenes de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	16 de diciembre de 2013 al 19 de junio de 2015.
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras de sangre + Registro de EA
	Población y muestra	1518 participantes. Mujeres jóvenes de 16-26 años y niñas y niños de 9-14 años
Resultados relevantes	Las respuestas de anticuerpos contra el VPH en niñas y niños que recibieron 2 dosis no fueron inferiores a las respuestas que crearon el grupo de mujeres jóvenes con 3 dosis. Más del 98% de los participantes seroconvirtieron al mes de la última dosis de vacuna para cada uno de los 9 tipos de VPH de la vacuna. Seguridad: 22 participantes experimentaron EA graves, aunque ninguno se relacionó con la vacuna.	
Discusión planteada	La eficacia clínica no se puede probar directamente durante la adolescencia temprana debido a la limitada exposición al VPH. En el estudio actual, las respuestas de anticuerpos contra el VPH fueron generalmente mas altas en niñas y niños que recibieron 2 dosis en un intervalo de 12 meses que en los que la recibieron en 6 meses. Estos resultados permiten cierta flexibilidad en el espaciamiento de la segunda dosis. En muchos países las tasas de vacunación siguen siendo subóptimas. El uso de un régimen de 2 dosis que implique menos visitas podría mejorar la adherencia a los programas de vacunación contra el VPH.	
Conclusiones del estudio	Entre los niños y niñas de 9 a 14 años que recibieron regímenes de 2 dosis de una vacuna 9vHPV separados por 6 o 12 meses, la inmunogenicidad 4 semanas después de la última dosis no fue inferior a un régimen de 3 dosis en una cohorte de niñas adolescentes y mujeres jóvenes. Se necesitan más investigaciones para evaluar la persistencia de las respuestas de los anticuerpos y los efectos sobre los resultados clínicos.	

Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
20		13
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Emiko Petrosky, Joseph A Bocchini Jr, Susan Hariri, Harrell Chesson, C Robinette Curtis, Mona Saraiya, Elizabeth R Unger LEM. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [Internet]. 2015. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584883/	
Introducción	Resumen de la introducción	Febrero de 2015, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) recomendó 9vHPV contra el VPH. El VPH se asocia con CCU, vulva y vagina en las mujeres y cáncer de pene en los hombres. Además de cáncer anal y orofaríngeo en ambos sexos. La mayoría de estos cánceres son atribuibles al VPH16 o 18 aunque se ha visto que también hay un porcentaje atribuible al VPH31/33/45/52/58. La vacuna 9-valente recoge todos estos tipos.
	Objetivo del estudio	Revisar datos de ensayos clínicos que evalúan la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna 9vHPV.
Metodología	Tipo de estudio	Revisión sistemática
	Año de realización	octubre de 2013 - febrero de 2015
	Técnica recogida de datos	Otras: Búsqueda bibliográfica y evaluación de la evidencia mediante la escala GRADE
	Población y muestra	Un ensayo de eficacia en 14.000 mujeres de 16 a 26 años. Ensayo de inmuno-puente: 2.400 mujeres y hombres de 9 a 15 años y 400 mujeres de 16 a 26 años. 15.000 sujetos para evaluar la seguridad de la vacuna.
Resultados relevantes	En mujeres de 16 a 26 años: Eficacia de 9vHPV para la prevención de CIN2 o superior, neoplasia intraepitelial vulvar grado 2 o 3 y neoplasia intraepitelial vaginal grado 2 o 3 causada por VPH31/33/45/52/58 → 96,7%. La eficacia para la prevención del CIN2 o superior → 96,3% Para la infección persistente 6 meses → 96%. > del 99% de pacientes seroconvirtieron a os 9 tipos de VPH. En el ensayo de inmuno-puente: > 99% seroconvirtió a los nueve tipos. Anticuerpos fueron + altos en 9-15 años que en mujeres 16-26. Los anticuerpos en los hombres no fueron inferiores a las mujeres. Seguridad vacuna: la mayoría de los EA fueron dolor, hinchazón y eritema en el lugar de la inyección. Los hombres tuvieron menos EA que las mujeres.	
Discusión planteada	No hay	
Conclusiones del estudio	9vHPV, 4vHPV o 2vHPV se pueden utilizar para la vacunación de rutina de mujeres de 11 o 12 años y mujeres de hasta 26 años que no se han vacunado previamente o que no han completado la serie de 3 dosis. El 9vHPV o el 4vHPV se pueden utilizar para la vacunación de rutina de hombres de 11 o 12 años y de hasta 21 años que no han sido vacunados previamente o que no han completado la serie de 3 dosis. ACIP recomienda la vacuna 9vHPV o 4vHPV para hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y personas inmunodeprimidas (incluidas aquellas con infección por VIH) hasta los 26 años si no se han vacunado previamente.	

Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

Nº Ficha		Código de Referencia interna
21		17
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	ACOG. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion Summary, Number 809 [Internet]. Vol. 136, Obstetrics and gynecology. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 Mar 15]. p. 435–6. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-32732766	
Introducción	Resumen de la introducción	El VPH causa una mortalidad y morbilidad importante tanto en mujeres como en hombres. Aún así, el porcentaje de vacunados en EEUU es muy bajo. Si se aumentase a un 80% de cobertura vacunal en aquellos pacientes entre 11-12 años se estima que se prevendrían de forma adicional 53.000 casos de cáncer cervical. Ahora mismo, la vacuna disponible en EEUU es únicamente la 9-valente.
	Objetivo del estudio	Dar recomendaciones y conclusiones sobre la vacunación contra el VPH
Metodología	Tipo de estudio	Revisión de experto
	Año de realización	2020
	Técnica recogida de datos	Otras: Datos sobre el tema
	Población y muestra	Ambos sexos. 9-45 años
Resultados relevantes	<p>La vacuna 9-valente tiene un perfil de seguridad parecido al de la 4-valente, a excepción de que la 9vHPV tiene un mayor porcentaje de reacciones en el sitio de inyección (eritema e hinchazón). También, el síncope es un síntoma común en la vacunación, pero que ocurran EA es raro.</p> <p>Eficacia: vacunas del VPH son las + eficaces disponibles hasta el momento mundialmente, con una demostración de una >99% cuando son administradas en mujeres que no han sido expuestas a esos tipos de VPH todavía. La vacuna reduce de forma significativa la incidencia de cáncer anogenital y de verrugas genitales tanto en mujeres como en hombres. Además, disminuye la incidencia de cáncer de orofaringe. P.ej: Suecia, efectividad de la vacuna en prevenir verrugas genitales fue de 93% en niñas de 10-13 años comparado con 48% en mujeres 20-22 años y 21% de 23-26 años.</p> <p>En concreto, protege + de un 99% de enfermedad relacionada con los genotipos 6/11/16/18 y hasta un 96,7% de enfermedad relacionada con los genotipos 31/33/45/52/58, esto incluye prevención de enfermedad cervical, vaginal, vulvar y anal.</p>	
Discusión planteada	No hay	
Conclusiones del estudio	No hay	

Valoración (EscalaLiker)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2	X	Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4		Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico
Bibliografía (revisión dirigida)	Emiko Petrosky, Joseph A Bocchini Jr, Susan Hariri, Harrell Chesson, C Robinette Curtis, Mona Saraiya, Elizabeth R Unger LEM. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [Internet]. 2015. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584883/		

Nº Ficha		Código de Referencia interna
22		22
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	Iwata S, Murata S, Han SR, Wakana A, Sawata M, Tanaka Y. Safety and Immunogenicity of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Administered to 9- to 15-Year-Old Japanese Girls [Internet]. Vol. 70, Jpn. J. Infect. Dis. Tokyo; 2017. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/70/4/70_JJID.2016.299/article	
Introducción	Resumen de la introducción	La vacuna 9vHPV ofrece una significativa protección profiláctica para el cáncer en comparación con la ya proporcionada por la vacuna tetravalente anterior. En concreto, un aumento global del 70% al 90%. En las mujeres japonesas, administrar esta vacuna podría aumentar potencialmente la cobertura contra el cáncer de cuello uterino de un 50-60% a un 80-84%.
	Objetivo del estudio	Evaluar la inmunogenicidad, tolerabilidad y seguridad de la vacuna 9vHPV en niñas japonesas de 9-15 años
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo Clínico
	Año de realización	2016
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras de sangre + Tarjeta de EA
	Población y muestra	100 niñas Japonesas de 9 – 15 años.
Resultados relevantes	<p>seroconversión para 9 tipos de VPH fue del 100% y las cifras se mantuvieron durante 2 años.</p> <p>Comparado con cifras de anticuerpos en mujeres japonesas de 16-26 años, las cifras de anticuerpos en niñas 9-15 años fueron iguales.</p> <p>Seguridad y EA: La incidencia de EA desde el día 1 hasta el 15 tras la vacunación fue 97%.</p> <p>Las reacciones relacionadas con el sitio de inyección fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 93% dolor en el sitio de inyección - 42% inflamación en el sitio de inyección - Otras comunes (2%): prurito, hemorragia y calor <p>La incidencia de efectos adversos sistémicos fue de 14%:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pirexia 3% - Otras (2%): dolor abdominal, nauseas, cefaleas y hipoestusias <p>No hubo EA graves.</p>	
Discusión planteada	<p>Este estudio de seguimiento fue de duración limitada. Estudios más largos para determinar la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna podrían dar información sobre la duración de la protección ofrecida por esta vacuna.</p> <p>Una evaluación de la eficacia directa no fue posible debido a baja exposición de los sujetos al VPH y a la dificultad en recolectar muestras genitales en niñas sexualmente ingenuas.</p>	
Conclusiones del estudio	<p>La 9vHPV tiene el potencial de proporcionar beneficios adicionales a mujeres y niñas en comparación con las vacunas ya existentes. Esto es debido a que incorpora cinco tipos de VPH adicionales de alto riesgo.</p> <p>Los resultados de este estudio ofrecen evidencia de los beneficios potenciales que otorga la vacunación en mujeres en Japón.</p> <p>El 100% de participantes seroconvirtieron ante los 9 tipos de VPH además de persistir al menos durante 2 años. También, se vio que en general, es una vacuna bien tolerada.</p>	

Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico

N° Ficha		Código de Referencia interna
23		15
Cita Bibliográfica (Según Vancouver)	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. J Infect Dis ® [Internet]. 2018;218(1):95–108. Available from: https://academic.oup.com/jid/article/218/1/95/4996119	
Introducción	Resumen de la introducción	Los datos epidemiológicos mundiales indican que la vacuna 9vHPV tiene potencial para prevenir el 90% de los CCU y los cánceres de vulva, vagina y ano relacionados con el VPH, entre el 70% y el 85% de las lesiones precancerosas del cuello uterino y el 90% de las verrugas anogenitales. Según la distribución del subtipo de VPH en Asia, la vacuna 9vHPV puede ofrecer una protección aún mayor contra el cáncer de cuello uterino (aprox. 92% de casos) posiblemente debido a las mayores contribuciones relativas de HPV52 y 58.
	Objetivo del estudio	Describir la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna 9vHPV en gente asiática.
Metodología	Tipo de estudio	Ensayo clínico
	Año de realización	2018
	Técnica recogida de datos	Registro de datos cuantitativos: Muestras de sangre+ Muestras ginecológicas+ Tarjeta de EA
	Población y muestra	2.519. Mujeres 16-26 años y niñas y niños 9-15 años. India, Hong Kong, Corea del Sur, Japón, Taiwán y Tailandia
Resultados relevantes	<p>Eficacia: 9vHPV previno las infecciones persistentes (≥ 6 meses) r/c con VPH31/33/45/52/58 con eficacia del 95,8%. Para los 9 tipos, eficacia \rightarrow 91,3% a un 100%. Previno las infecciones persistentes (≥ 12 meses) r/c VPH31/33/45/52/58 con una eficacia del 93,9%.</p> <p>No se detectaron casos de enfermedad cervical, vulvar o vaginal de cualquier grado relacionados con VPH31/33/45/52/58, en cambio, en grupo de 4vHPV se detectaron 7 casos de enfermedad cervical.</p> <p>Redujo el riesgo de anomalías citológicas cervicales r/c VPH31/33/45/52/58 en un 92,1%</p> <p>Inmunogenicidad: Mujeres jóvenes: $\geq 97,9\%$ seroconvirtieron en el mes 7 a cada uno de los 9 tipos. Niñas y niños, los anticuerpos, a modo general mas elevados que en el grupo de mujeres jóvenes.</p> <p>Seguridad: Mujeres jóvenes: Mas comunes los EA en el sitio de inyección con 9vHPV que con 4vHPV. Los EA mas comunes: dolor, inflamación y eritema. Los EA sistémicos mas comunes fueron la pirexia. Niños y niñas: EA de sitio de inyección mas comunes: dolor, inflamación y eritema. Los EA sistémicos mas comunes fueron cefalea y pirexia. Hubo 3 fallecimientos, pero ninguno relacionado con la vacuna.</p>	

Discusión planteada	Los programas de vacunación pueden representar las estrategias de prevención mas eficaces en países sin programas organizados de detección de cáncer de cuello uterino. Esto es relevante para Asia, que contribuye con mas de la mitad de la carga mundial de este tipo de cáncer y, además, los programas de cribado completos y organizados no se han implementado ampliamente.		
Conclusiones del estudio	9vHPV es eficaz, inmunogénica y bien tolerada en la población asiática. Los datos de este estudio respaldan los programas de vacunación en Asia.		
Valoración (Escala Likert)	Likert 1		Poco relevante para el objetivo de nuestro estudio (valorar su exclusión)
	Likert 2		Relevante para el marco teórico de justificación del estudio, pero de poca calidad metodológica
	Likert 3		Relevante por la metodología de investigación, pero con resultados poco interesantes para nuestro estudio
	Likert 4	X	Relevante por la metodología, resultados, conclusiones y marco teórico