



**Universidad de Valladolid**  
**Grado en Enfermería**  
**Facultad de Enfermería de Valladolid**

**UVa**

Curso 2021-2022

**Trabajo de Fin de Grado**

Eficacia de la vacuna del virus del  
papiloma humano frente a la  
neoplasia intraepitelial cervical en  
mujeres. Una revisión sistemática.

**Alumno: Alba Rodríguez Cobos**

**Tutora: Manuela del Caño Espinel**

## **RESUMEN**

El virus del papiloma humano (VPH) es el causante de una infección de transmisión sexual que altera la piel y mucosas de los genitales, ano y orofaringe. Está relacionado con el 99% de los casos de cáncer de cérvix y de lesiones precancerosas; en 2006 se aprobó en España la comercialización de la vacuna frente al VPH con el fin de evitar la progresión de estas lesiones, introduciéndose en el calendario vacunal en 2007. Hoy en día, se utilizan tres tipos de vacunas que protegen frente a diferentes tipos de VPH: bivalente, tetravalente y nonavalente. El principal objetivo de esta revisión es conocer la efectividad de las tres vacunas y determinar cuál de ellas tiene una mejor eficacia frente a las lesiones intraepiteliales de cérvix. Para ello se realizó una revisión sistemática sobre la eficacia de las diferentes vacunas del VPH. Se seleccionaron aquellos artículos que fueran en inglés, publicados entre el año 2014 y 2022, ensayos clínicos o metaanálisis y con acceso al texto completo en diferentes bases de datos. Tras la búsqueda y posterior cribado, y siguiendo unos criterios de selección, fueron analizados 13 artículos. Todos los artículos indicaron la eficacia de la vacuna con un porcentaje mayor al 95% para los tres tipos de vacunas, siendo la vacuna tetravalente aquella con mejor efectividad, pero para un menor número de tipos de VPH. Por lo tanto, se considera que la vacuna nonavalente presenta una mayor efectividad, por su alta eficacia sobre un mayor número de tipos de VPH.

**Palabras clave:** virus del papiloma humano, vacuna, efectividad, lesión intraepitelial cervical.

## **INDICE DE CONTENIDOS**

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>8</b>
4.1. Diseño.....	8
4.2. Estrategia de búsqueda.....	8
4.3. Estrategia de selección.....	9
4.4. Materiales utilizados.....	9
4.5. Herramientas para la evaluación de la evidencia.....	10
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>11</b>
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>19</b>
6.1. Resultados obtenidos.....	19
6.2. Limitaciones del trabajo.....	21
6.3. Fortalezas.....	21
6.4. Futuras líneas de investigación.....	22
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>23</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>25</b>
<b>9. ANEXOS</b>	
9.1. Anexo I: Calendario Vacunal español 2007.	
9.2. Anexo II: Programa de lectura crítica CASPe de ensayos clínicos.	
9.3. Anexo II: Características de los ensayos clínicos acerca de la vacuna nonavalente incluidos en la revisión sistemática.	
9.4. Anexo III: Características de los ensayos clínicos acerca de la vacuna tetravalente incluidos en la revisión sistemática.	
9.5. Anexo IV: Características de los ensayos clínicos acerca de la vacuna bivalente incluidos en la revisión sistemática.	

## **INDICE DE ABREVIATURAS**

<b>ITS</b>	Infección de Transmisión Sexual.
<b>ETS</b>	Enfermedad de Transmisión Sexual.
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico.
<b>HPV/VPH</b>	Virus del Papiloma Humano.
<b>2vHPV</b>	Vacuna bivalente frente al virus del papiloma humano.
<b>qHPV</b>	Vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano.
<b>9vHPV</b>	Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano.
<b>CIN 1, 2 o 3</b>	Neoplasia intraepitelial de cérvix de grado 1, 2 o 3.
<b>LSIL</b>	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.
<b>HSIL</b>	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
<b>AIS</b>	Adenocarcinoma in situ.
<b>VLP</b>	Partículas similares al virus.
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings.</i>
<b>CASPe</b>	<i>Critical Appraisal Skills Programme español.</i>
<b>VIN</b>	Lesión intraepitelial vulvar de alto grado.
<b>EA</b>	Efectos adversos.
<b>ASC-US</b>	Células escamosas anómalas en el cuello uterino.
<b>IP&gt;6</b>	Infección persistente de más de seis meses.

## **INDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

### **Tablas**

Tabla 1. Vacunas comercializadas en España frente al VPH.....	4
Tabla 2. Tabla indicativa de la vacuna financiada por cada comunidad autónoma y año de implementación. <sup>(13)</sup> .....	5
Tabla 3. Formato PICO de la pregunta de investigación.....	8

### **Figuras**

Figura 1. Clasificación familia Papillomavirus. Fuente: elaboración propia.....	1
Figura 2. Diagrama de flujo de búsqueda. Fuente: Elaboración propia. ....	12
Figura 3. Eficacia de las vacunas 9vHPV, qHPV y 2vHPV en relación con las lesiones del cérvix de grado 1, 2, 3 e infección persistente de más de 6 meses. Fuente: elaboración propia.....	16
Figura 4. Seguridad de las vacunas 9vHPV, qHPV y 2vHPV. EA sistémicos y del lugar de inyección. Fuente: elaboración propia.....	18

## 1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS), previamente conocidas como enfermedades de transmisión sexual (ETS) o enfermedades venéreas, son un conjunto de afecciones clínicas infecciosas cuya vía de transmisión entre personas es a través del contacto vaginal, oral o anal. Hay un gran número de ITS conocidas, producidas por parásitos, bacterias o virus<sup>(1)</sup>.

El uso del preservativo es la principal medida de prevención contra el contagio de cualquiera de las infecciones de transmisión sexual conocidas hasta el momento. Una encuesta realizada en 2017 por Blanc Molina A. y Rojas Tejada AJ. en jóvenes españoles de entre 18 y 30 años acerca del uso del preservativo en la que participaron 1037 hombres y mujeres, indica que solo un 29,2% de la muestra utilizó el preservativo durante el coito; esto puede suponer una alta probabilidad de contagio de infecciones de transmisión sexual, al igual que de embarazos no deseados en jóvenes<sup>(2)</sup>.

Una de las ITS más prevalentes actualmente es la provocada por el Virus del Papiloma Humano (VPH), que altera la piel y mucosas de los genitales, anales y orofaríngeas. El VPH es un virus ADN bicatenario perteneciente a la familia *Papillomaviridae*, divididos en diversos géneros y agrupados en especies (*Ilustración 1*). Cada especie está formada por diversos genotipos, identificándose un total de más de 200; por ejemplo, los genotipos del género *Alphapapillomavirus* se han identificado como los principales causantes de cáncer, mientras que los del género *Beta-* y *Gammapapillomavirus* generalmente producen infecciones asintomáticas. Estos genotipos se pueden clasificar en alto riesgo oncogénico (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82), bajo riesgo oncogénico (VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) y posible alto riesgo oncogénico (VPH 26, 34, 53, 57, 66, 69, 73 y 84), de los que no se conoce con certeza el riesgo oncogénico que pueden ocasionar<sup>(3-5)</sup>.

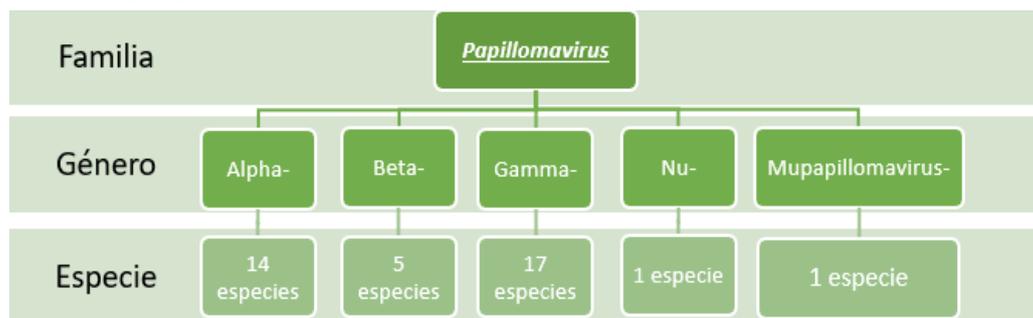


Figura 1. Clasificación familia *Papillomavirus*. Fuente: elaboración propia.

Harold zur Hausen fue el pionero en investigación en relacionar el VPH y el cáncer; en 1970 consiguió aislar en verrugas genitales el genoma del VPH y, en 1980, parte de su equipo aisló el genoma VPH6 y VPH11 en un condiloma acuminado y un papiloma laríngeo respectivamente. En 1983 se aisló el VPH 16 y VPH 18 en muestras de cáncer de cuello uterino/cérvix, pudiéndose observar dichos genomas en la mayor parte de las mujeres con cáncer de cuello uterino en 1985. Con el paso de los años se ha descubierto que los genotipos conocidos como de alto riesgo, citados anteriormente, pueden ocasionar cáncer del cuello de útero, vulva, vagina, pene, anal y orofaríngeo; mientras que los genotipos de bajo grado están asociados con una infección visible conocida como verruga o condiloma acuminado. Actualmente, se sigue investigando con el fin de conocer el riesgo de los genotipos que aún no están clasificados<sup>(3)</sup>.

El organismo combate la infección y, en la mayoría de los casos, es capaz de eliminar el virus del organismo en un periodo de 6 a 18 meses, pero hay casos en los que el organismo no puede combatir al virus y la infección permanece. En caso de que la infección persista, es decir, cuando el paciente presenta positividad ante el mismo genotipo en el momento de su detección y 15 meses después, pasa a ser considerado una infección crónica, persistente o de larga duración, llegando esto a ser la causa de hasta un 5% de los cánceres a nivel mundial<sup>(6)</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la infección genital por el VPH son muy variables, como hemos dicho anteriormente, desde estados asintomáticos hasta estados cancerígenos. Destacan los condilomas acuminados, o, comúnmente conocidos como verrugas genitales o anogenitales, que son lesiones benignas que pueden proliferar en cavidad oral, cérvix, vagina, región anal y anogenital, meato urinario y pubis. Son lesiones asintomáticas, pero favorecen la transmisión del VPH en el contacto sexual. Otra manifestación clínica son las verrugas cutáneas, que son lesiones benignas epiteliales que se pueden localizar en toda la superficie cutánea, aunque predominan en la cara, cuello, manos y planta de los pies. Son indoloros y se transmiten por contacto, generalmente en niños pequeños y adultos jóvenes<sup>(5,7)</sup>.

La manifestación clínica más infrecuente del VPH, con una incidencia de 4 de cada 100.000 niños<sup>(8)</sup>, es la papilomatosis respiratoria recurrente, una enfermedad caracterizada por el desarrollo de tumores benignos en el aparato respiratorio, causado por los genotipos VPH 6 y 11. Los pacientes presentan ronquera, tos crónica o problemas

respiratorios. En niños puede acarrear dificultad para respirar o al tragar. Los papilomas pueden extirparse, pero suelen volver a crecer.<sup>(9)</sup>

En un 99% de los casos<sup>(10)</sup>, el VPH es causante de displasias en el cérvix, es decir, un crecimiento desordenado del epitelio, provocando la uniformidad morfológica de las células y una pérdida de la estructura tisular normal, provocando así la neoplasia intraepitelial del cérvix (CIN). La neoplasia intraepitelial cervical es una lesión precancerosa que se puede clasificar en tres estadios: CIN 1 o lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL), CIN 2 o lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) y CIN 3. Estas displasias, si no se detectan temprano, pueden evolucionar a un adenocarcinoma in situ (AIS), el cual afecta a las células de las glándulas endocervicales, o a un carcinoma epidermoide, que afecta a las células epiteliales.<sup>(11)</sup>

Existen virus carcinógenos u oncogénicos cuya presencia está asociada a ciertos tipos de cáncer, como el virus de la hepatitis B con el cáncer del hígado o el virus Epstein Barr con el linfoma de Burkitt. Fue el descubrimiento de la relación del cáncer de cuello uterino con el virus del papiloma humano lo que guió la investigación para el desarrollo de la vacuna frente al VPH. Se obtuvo la proteína estructural L1 que conforma la cápside viral del VPH por recombinación genética; utilizándola para formar partículas similares a los virus (VLP) pero sin genoma viral, por lo que no pueden causar una infección en el organismo. Estos VPL junto a los adyuvantes (sustancias incorporadas a los VPL para hacer más efectiva la respuesta inmune), provocan una respuesta inmunitaria en el organismo, es decir, se forman células de memoria (linfocitos B) que producen anticuerpos específicos capaces de activarse y generar una respuesta inmunitaria ante una nueva presencia del virus.<sup>(7,12)</sup>

En España se aprobó la comercialización de la vacuna frente al VPH en 2006, introduciéndose en el calendario vacunal español en 2007 (Anexo I); entonces, se vacunarían a las niñas de entre 11 y 14 años, a elección de cada comunidad autónoma, con la única vacuna comercializada en aquel momento, la vacuna bivalente. En 2015, se estipuló los 12 años como edad obligatoria para la vacunación frente al VPH para todas las comunidades en niñas, y, en 2022, se recomendó la vacunación también para niños de 12 años según el calendario vacunal regulado por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría<sup>(7)</sup>. Actualmente, están autorizadas tres vacunas, Cervarix® (vacuna bivalente), Gardasil® (vacuna tetravalente) y Gardasil 9® (vacuna

nonavalente), cuyas características vienen indicadas en la *tabla 1*, aunque en varones solo están autorizadas la vacuna bivalente y nonavalente.

De las tres vacunas vigentes, la más utilizada en los centros de salud españoles es la Gardasil 9, ya que tiene un amplio campo de protección frente a un mayor número de tipos del VPH; pero hay ciertas comunidades que únicamente financian la vacuna bivalente (Cervarix®)<sup>(13)</sup>; la relación entre comunidad y vacuna viene indicada en la *tabla 2*. La pauta de vacunación tanto para la vacuna bivalente como para la vacuna nonavalente es de dos dosis (0 y 6 meses) en hombres y mujeres de entre 9 y 14 años, y de tres dosis (0, 1-2 y 6 meses) en hombres y mujeres mayor o igual a 15 años.<sup>(7)</sup>

*Tabla 1. Vacunas comercializadas en España frente al VPH.*

Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil 9®
Tipo de vacuna	Bivalente	Tetra valente	Nonavalente
Principio activo	Proteína L1 del VPH tipo 16 y 18	Proteína L1 del VPH tipo 6, 11, 16 y 18	Proteína L1 del VPH tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
Adyuvante	Hidróxido de aluminio (AS04)	Hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo	Hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo
Año de integración	2007	2009	2015
Indicaciones	♂ y ♀ ≥ 9 años para prevenir cáncer de cérvix y de ano y lesiones ano-genitales premalignas causados por ciertos tipos de VPH.	♂ y ♀ ≥ 9 para prevenir condilomas acuminados, lesiones ano-genitales precancerosas y cáncer cervical y anal causados por ciertos tipos de VPH.	♂ y ♀ ≥ 9 para prevenir condilomas acuminados y lesiones precancerosas/cánceres ano-genitales causados por ciertos tipos de VPH.
Pauta de vacunación	Edad 9-14 años 2 dosis: 0 y 6 meses	Edad 9-14 años 2 dosis: 0 y 6 meses	Edad 9-14 años 2 dosis: 0 y 6 meses.
	Edad ≥ 15 años 3 dosis: 0, 1 y 6 meses	Edad ≥ 15 años 3 dosis: 0, 2 y 6 meses	Edad ≥ 15 años 3 dosis: 0, 2 y 6 meses

Fuente: Adaptación del documento de vacunación de la Asociación Española de Pediatría.<sup>(7)</sup>

No solo las mujeres pueden ser portadoras y transmisoras del virus del papiloma humano; los hombres también pueden contagiarse del VPH y desarrollar una sintomatología. Los hombres pueden desarrollar, como hemos dicho previamente, condilomas acuminados en la zona anal, orofaríngea y en el pene, al igual que las verrugas cutáneas, condilomas acuminados y la papilomatosis respiratoria. Estudios recientes han relacionado la infección por el VPH con el cáncer de pene y anal en los hombres,

asociando así los tipos VPH 16 y 18 al cáncer de pene y ano en los hombres y los tipos VPH 6 y 11 las verrugas anogenitales. En España, la vacunación frente al VPH en hombres está recomendada en el calendario vacunal según la asociación española de pediatría, pero no financiada. Hay comunidades que la han introducido financiada en sus calendarios vacunales, como Cataluña y Galicia; en Castilla y León, no está integrada en el calendario vacunal pero sí está financiada y recomendada en ciertas situaciones <sup>(14)</sup>:

- Hombres y mujeres Síndrome de WHIM (Inmunodeficiencia primaria) sin límite de edad.
- Hombres y mujeres con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hasta los 26 años.
- Hombres que tienen sexo con hombres (HSH), hasta los 26 años.
- Hombre y mujeres en situación de prostitución, hasta los 26 años.

*Tabla 2. Tabla indicativa de la vacuna financiada por cada comunidad autónoma y año de implementación.<sup>(13)</sup>*

COMUNIDAD AUTÓNOMA	VACUNA VPH FINANCIADA
Andalucía	Gardasil9 <sup>®</sup> (2019)
Aragón	Gardasil9 <sup>®</sup> (2019)
Asturias	Gardasil9 <sup>®</sup> (2019)
Baleares	Gardasil9 <sup>®</sup> (2021)
Canarias	Gardasil9 <sup>®</sup> (2019)
Cantabria	Cervarix <sup>®</sup> (2019)
Castilla-La Mancha	Gardasil9 <sup>®</sup> (2021)
Castilla y León	Gardasil9 <sup>®</sup> (2019)
Cataluña	Gardasil9 <sup>®</sup> (2021)
Comunidad Valenciana	Gardasil9 <sup>®</sup> (2021)
Extremadura	Gardasil9 <sup>®</sup> (2017)
Galicia	Gardasil9 <sup>®</sup> (2019)
Madrid	Cervarix <sup>®</sup> (2019)
Murcia	Gardasil9 <sup>®</sup> (2019)
Navarra	Gardasil9 <sup>®</sup> (2019)
País Vasco	Gardasil9 <sup>®</sup> (2019)
La Rioja	Gardasil9 <sup>®</sup> (2019)
Ceuta/Melilla	Cervarix <sup>®</sup> (2019)/ Gardasil9 <sup>®</sup> (2021)

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de cérvix fue el séptimo tumor más frecuente diagnosticado en el mundo en 2020, y se estima que, para 2022, haya un total aproximado de 2500 casos nuevos de cáncer de cérvix en España. Por lo que respecta a la mortalidad, el cáncer de cérvix fue el noveno tumor más mortífero a nivel mundial; provocó 673 muertes en España en 2020 según la Sociedad Española Oncológica Médica, siendo menor que en 2013, que España registró un total de 712 casos.<sup>(15,16)</sup>

Estos datos reflejan la importancia de la vacunación profiláctica frente al VPH, con el fin de disminuir tanto la incidencia de personas contagiadas por el virus del papiloma humano, como la incidencia de personas con lesión intraepitelial cervical y cáncer de cérvix. En esta revisión sistemática, nos centraremos en estudiar la eficacia de los tres tipos de vacunas vigentes hoy en día en todo el mundo: vacuna bivalente, vacuna tetravalente y vacuna nonavalente, con el fin de conocer cuál de las tres vacunas tiene una mejor eficacia frente a las lesiones intraepiteliales de cérvix; ya que, dichas lesiones, si se controlan o evitan, reducirán la incidencia de cáncer de cérvix en la población.

### **3. OBJETIVOS**

#### Objetivo principal.

Conocer la eficacia de las vacunas del virus del papiloma humano frente a las lesiones intraepiteliales de cérvix, comparando las eficacias de los diferentes tipos de vacunas vigentes en 2022: bivalente contra el VPH 16 y 18, tetravalente contra el VPH 6, 11, 16 y 18, y nonavalente contra el VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, con el fin de conocer cuál de las tres vacunas presenta una mejor efectividad.

#### Objetivos específicos.

- a. Revisar los diferentes ensayos existentes desde que se aprobó la vacuna nonavalente hace ocho años hasta la fecha (2022) sobre la eficacia de las vacunas del VPH.
- b. Valorar los efectos adversos más comunes producidos por la vacuna frente al VPH descritos en los distintos ensayos a revisar.
- c. Identificar los tipos de VPH que producen las diferentes lesiones premalignas o malignas y su efecto sobre la aparición del cancer
- d. Estudio del coste económico que supone la vacunación frente al tratamiento de la enfermedad.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Diseño.

Este Trabajo de Fin de Grado (TFG) se basa en una revisión sistemática, en la cual se pretende conocer la eficacia de las tres vacunas comercializadas en España contra el virus del papiloma humano frente a las lesiones intraepiteliales de cérvix, así como determinar, con los datos existentes, cuál de las tres vacunas podría ser la más eficaz como profilaxis.

### 4.2. Estrategia de búsqueda.

Para poder desarrollar este trabajo, se elaboró la pregunta de investigación utilizando la estrategia PICOT: “¿Cómo de eficaces son las vacunas contra el virus del papiloma en mujeres frente a las lesiones intraepiteliales de cérvix, y cuál de las tres vacunas es la más eficaz?”

Tabla 3. Formato PICO de la pregunta de investigación.

<b>P- Paciente/problema</b>	Mujeres vacunadas contra el VPH con una de las tres vacunas.
<b>I- Intervención</b>	Protección frente a las lesiones intraepiteliales de cérvix.
<b>C- Comparador</b>	Mujeres no vacunadas o mujeres vacunadas con placebo.
<b>O- Outcome (resultado)</b>	Qué vacuna contra el VPH es más eficaz.
<b>T- Tiempo</b>	Desde la incorporación de la vacuna nonavalente hasta la actualidad (2022).

La búsqueda de artículos para la revisión sistemática tuvo lugar entre los meses de diciembre y abril de 2021-2022. Esta búsqueda se realizó de forma estructurada utilizando las bases de datos electrónicas PubMed, Cochrane, Scopus y Web of Science.

Se emplearon los descriptores en inglés MeSH (Medical Subject Headings) para la búsqueda de estudios de interés, con los siguientes términos: *human papillomavirus* (virus del papiloma humano), *vaccine efficacy* (eficacia de la vacuna), *cervical cancer* (cáncer cervical), *vaccine effectiveness* (efectividad de la vacuna) y *HPV vaccine* (vacuna del VPH), combinando los descriptores con el operador booleano AND como nexo de la búsqueda.

Para acotar las búsquedas, se utilizaron los siguientes filtros en las diferentes bases de datos: “Full text” (“texto completo”), “clinical trial” (“ensayo clínico”), “meta-analysis” (“metaanálisis”), “Randomized Controlled trial” (“ensayo controlado aleatorio”), “english language” (“idioma inglés”)y con una fecha de publicación entre “2014-2022”.

### **4.3. Estrategia de selección.**

#### Crterios de inclusión

Se introdujeron artículos que fueran ensayos clínicos aleatorizados, que incluyeran un estudio base acerca de la eficacia de la vacuna. Los estudios debían basarse en las vacunas nonavalente, tetravalente o bivalente; debían compararse con un grupo control, ya fuera otra vacuna o un placebo. También se incluyeron los artículos tanto en inglés como en español.

#### Crterios de exclusión

Se excluyeron los artículos en los que alguno de los participantes fueran hombres, las publicaciones que no estuvieran relacionadas con la eficacia de alguna de las tres vacunas contra el VPH y ensayos con una calidad <6 puntos según la guía de Valoración Crítica de Ensayos Clínicos de CASPe. Los artículos que no trataran la efectividad de la vacuna se suprimieron. Los artículos cuyo estudio no valorara la eficacia de la vacuna frente a las lesiones intraepiteliales de cérvix (CIN 1, CIN 2 y CIN3) se eliminaron. También se eliminaron aquellos artículos que fueran revisiones sistemáticas, ya que buscamos ensayos en los que se estudie la eficacia; también se suprimieron aquellos en los que las vacunas se utilizaran como agente terapéutico en lugar de como agente profiláctico para el VPH.

### **4.4. Materiales utilizados.**

Para organizar, seleccionar y almacenar las referencias bibliográficas utilizadas para la realización de nuestro trabajo de fin de grado, se utilizó el gestor bibliográfico Zotero. Este gestor bibliográfico ha permitido compartir las referencias, agregar las citas según Vancouver y realizar la bibliografía del trabajo.

#### **4.5. Herramientas para la evaluación de la evidencia.**

Para evaluar la calidad de las evidencias científicas de los artículos, se utilizó la Guía de Valoración Crítica de Ensayos Clínicos de Critical Appraisal Skills Programme español (CASPe) de lectura crítica de la evidencia clínica. Esta guía está formada por 11 preguntas válidas para entender un ensayo clínico, las cuales se dividen tres apartados: la validez de los resultados del ensayo, la magnitud del efecto de los resultados y su precisión y su aplicabilidad. Se eliminaron 4 artículos siguiendo la herramienta CASPe (*Anexo II*)<sup>(17)</sup>.

## 5. RESULTADOS

La búsqueda realizada nos proporcionó un total de 1552 artículos. Después de la eliminación de artículos tras aplicar los filtros de cribado (n=1374), eliminar las citas duplicadas (n=60) y llevar a cabo la eliminación tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión en la lectura del título y el resumen de los artículos (n=89), se seleccionaron 29 artículos para ser evaluados a texto completo. Finalmente, tras el análisis, aplicar los criterios de exclusión, y lectura de los 29 artículos, 13 cumplían todos los criterios (cuatro se eliminaron con las herramientas de evaluación de la evidencia <sup>(18-21)</sup> y los artículos restantes no proporcionaban la información que necesitábamos para evaluar la eficacia de las vacunas frente a los tres tipos de CIN). Se incluyeron así 13 artículos para la realización de la revisión sistemática, de los cuales, 9 fueron obtenidos en PubMed, 2 en Scopus, 1 en Cochrane y 1 en Web of Science (*Figura 2*).

Una vez realizada la búsqueda, se procedió a su lectura y análisis de las características de los artículo, incluido en los *Anexos III, IV y V*.

Para poder analizar mejor los resultados, se procedió a clasificar los artículos en función del tipo de vacuna utilizada en el ensayo; los artículos que informan acerca de los hallazgos de la vacuna nonavalente, son cinco, de los cuales tres artículos informan también acerca de la seguridad de la vacuna en los participantes (*Anexo III*). Los artículos acerca de la eficacia de la vacuna tetravalente son 3, de los cuales, uno estudia también la seguridad de la vacuna (*Anexo IV*); y, por último, son siete los artículos basados en la vacuna bivalente, con 3 de ellos que notifican la seguridad de la vacuna (*Anexo V*). Concretamente, los artículos informaron de los siguientes hallazgos:

- Dos artículos realizaron un seguimiento durante **54 meses** acerca de la eficacia, inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna 9vHPV, en comparación con la vacuna qHPV en Asia, Europa y América, y otro ensayo en Japón, Hong Kong, Corea del Sur, Taiwan y Tailandia.<sup>(22,23)</sup>
- Dos artículos realizaron un seguimiento de **84 meses**, uno para evaluar la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna 9vHPV, en comparación con la vacuna qHPV, en Austria, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Dinamarca, Alemania, Hong Kong, Japón, Corea del Sur, México, Nueva Zelanda, Noruega, Suecia, Taiwan, Tailandia y EE.UU.<sup>(24)</sup>, y el segundo notificó la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna 2vHPV en China.<sup>(25)</sup>

- Un artículo notificó los hallazgos acerca de la eficacia, inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna 9vHPV, en comparación con la vacuna qHPV, en mujeres de entre 16 y 26 años realizando un seguimiento de 58 meses en Brasil, Chile, Colombia, México y Perú.<sup>(26)</sup>
- Tres artículos hicieron un seguimiento durante **72 meses**, uno para evaluar la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna 9vHPV en comparación con el grupo placebo en EE. UU., Austria, Australia, Noruega, Canadá y Dinamarca<sup>(27)</sup>; otro estudio para evaluar la eficacia de la vacuna qHPV en comparación con un grupo placebo en China<sup>(28)</sup>. El último estudio busca evaluar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna 2vHPV en Canadá, Perú, EE. UU., Filipinas, México, Singapur, Tailandia, Australia, Rusia y Reino Unido.<sup>(29)</sup>

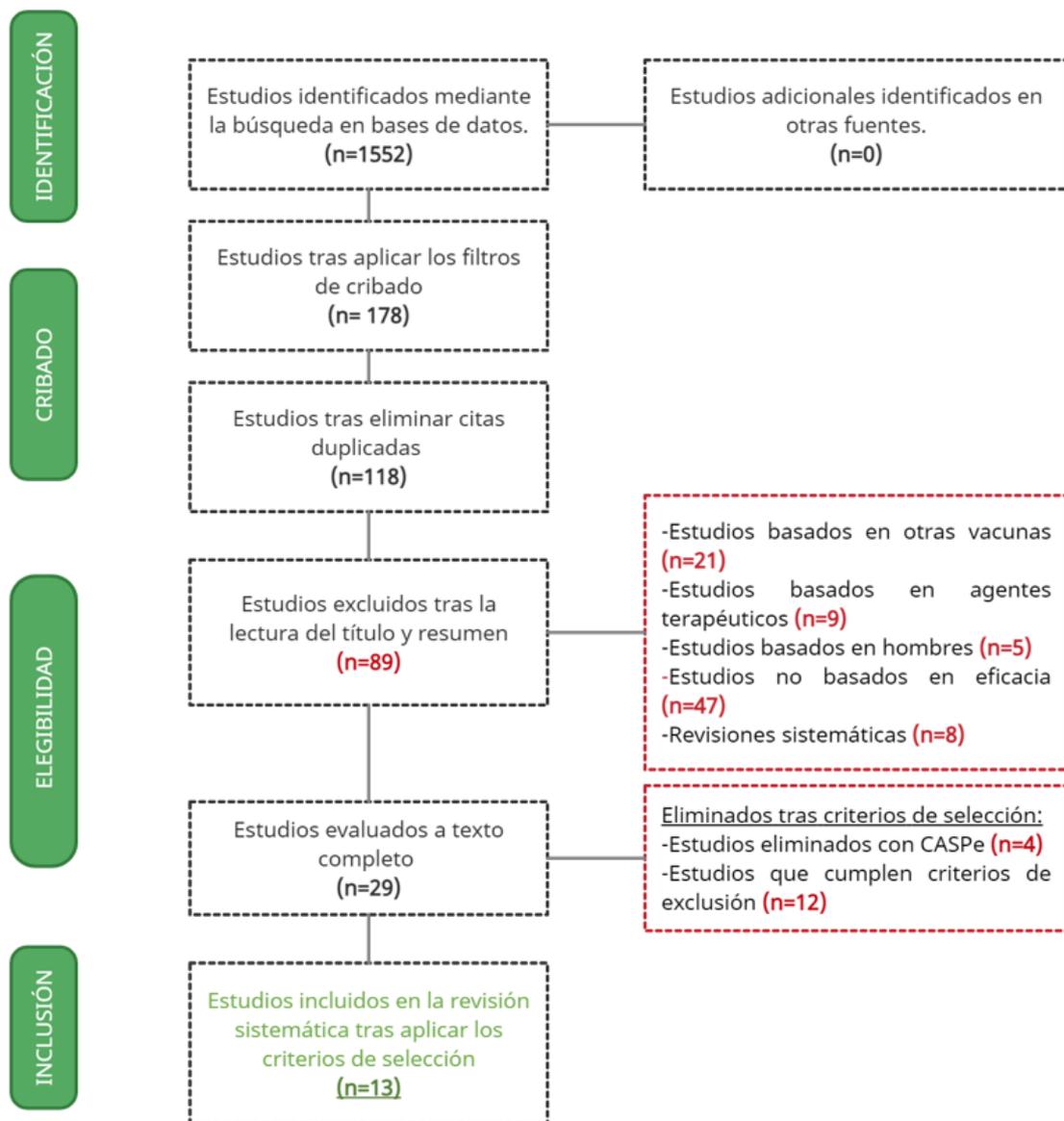


Figura 2. Diagrama de flujo de búsqueda. Fuente: Elaboración propia.

- Un artículo notificó los hallazgos acerca de la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna qHPV, en comparación con un grupo placebo, en mujeres de entre 16 y 23 años realizando un seguimiento de **240 meses** en Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia.<sup>(30)</sup>
- Dos artículos realizaron un seguimiento durante **48 meses**, uno para evaluar la eficacia y la seguridad de la vacuna qHPV, en comparación con un grupo placebo en Japón<sup>(31)</sup>, y el segundo evaluaba la eficacia de la vacuna 2vHPV, también en Japón.<sup>(32)</sup>
- Un artículo notificó los hallazgos acerca de la eficacia y la seguridad de la vacuna 2vHPV, en comparación con un grupo placebo, en mujeres de entre 18 y 25 años realizando un seguimiento de **132 meses** en Costa Rica.<sup>(33)</sup>
- Un artículo notificó los hallazgos acerca de la eficacia de la vacuna 2vHPV, en comparación con un grupo placebo, en mujeres de entre 18 y 25 años realizando un seguimiento de **39 meses** en América, Asia y Europa.<sup>(34)</sup>
- Un artículo notificó los hallazgos acerca de la eficacia de la vacuna 2vHPV, en comparación con un grupo placebo, en mujeres de entre 15 y 25 años realizando un seguimiento de **113 meses** en Brasil y América del Norte.<sup>(35)</sup>

### Eficacia

Todas las eficacias se han valorado en el grupo de participantes de eficacia por protocolo, que son aquellos sujetos que no estaban infectados por el VPH en el momento de la vacunación, y recibieron las tres dosis de la vacuna en un año, ya que aportan una información más exacta acerca de la efectividad de las vacunas. La eficacia se estima con un índice de confianza del 95%, comparando el número de positivos para dicha afección frente al número total de vacunados de cada grupo.

Los resultados de los ensayos acerca de la eficacia de la vacuna 9vHPV se encuentran resumidos en la *Anexo III*. Se han incluido cinco estudios acerca de la eficacia de dicha vacuna frente a la neoplasia intraepitelial cervical <sup>(22–24,26,27)</sup>. Cuatro de los cinco artículos son estudios de eficacia aleatorizado, de doble ciego y controlado con la vacuna qHPV<sup>(22–24,26)</sup>, y el artículo restante es un estudio de eficacia aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo<sup>(27)</sup>. Dos estudios con muestras de 14215 participantes en mujeres de entre 16 y 26 años compararon la eficacia de 9vHPV con qHPV frente a las enfermedades cervicales de cualquier grado, incluido adenocarcinoma in situ. <sup>(22,24)</sup> En la población de eficacia por protocolo, el grupo control vacunado con qHPV presentó una

alta eficacia para los tipos VPH 6, 11, 16 y 18 frente al CIN de cualquier grado, al igual que el grupo vacunado con 9vHPV (reducción del riesgo del **-0,4%**, con un IC del 95%  $-\infty$  a 97,4- y -0,3//IC del 95%  $-\infty$  a 97,4 en ambos estudios respectivamente); pero para los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 la vacuna nonavalente presentó una alta eficacia en comparación con la vacuna tetravalente, la cual presenta 28 casos de CIN de cualquier grado en comparación con un caso en el grupo vacunado con 9vHPV (reducción del riesgo del **96,3%** con un IC del 95% -79,5 a 99,8- // **97,1%** con un IC del 95% -83,5 a 99,9- en ambos estudios respectivamente). La infección persistente a más de seis meses (IP>6M) presenta mayor incidencia en el grupo vacunado con qHPV que con 9vHPV, tanto para los tipos VPH 6, 11, 16 y 18, como para los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 (reducción del riesgo del **96%** en ambos estudios con un IC 95%, -94,4 a 97,2- // IC 95%, -94,6 a 97,1-, respectivamente). Del segundo estudio<sup>(24)</sup> la eficacia de la vacuna frente al VPH es del **98,9%** (IC 95%, 94,1 a 100) frente al CIN1 (1 caso frente a 87 en el grupo control), del **96,9%** (IC 95%, 81,5 a 99,8) frente al CIN 2 (1 caso frente al 32), y del **100%** (IC 95%, 39,4 a 100) para el CIN 3 (0 casos frente a 7 en el grupo control). El tercer estudio incluido, tiene una muestra de 1717 participantes de entre 16 y 26 años<sup>(23)</sup>, presenta una reducción del riesgo para la enfermedad cervical de cualquier grado del **100%** del grupo 9vHPV frente al grupo vacuna qHPV (IC 95%, 71,5-98,7), con 7 casos en el grupo qHPV y ninguno en el grupo 9vHPV. La eficacia de IP>6 meses fue del **95,8%** (IC 95%, 87,8-98,9) para los tipos VPH 31, 33, 45, 52 y 58, con tres casos en el grupo 9vHPV frente a 67 en el grupo qHPV. En la población de eficacia por protocolo, en el grupo vacuna 9vHPV la incidencia de IP fue mucho menor en comparación con el grupo vacuna qHPV. Otro ensayo trata una muestra de 4744 mujeres de entre 16 y 26 años<sup>(26)</sup>, el cual presenta una eficacia del **98%** (IC 95%, 88,9-99,9) para la enfermedad cervical de cualquier grado de la vacuna 9vHPV en comparación con la qHPV, con un caso de CIN3 en el grupo 9vHPV frente a 45 casos de CIN 1 y 4 de CIN 3. La eficacia para la infección persistente relacionada con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58 es del **95,2%** (IC 95%, 92,7-97), con 22 casos en el grupo 9vHPV frente a 424 casos en el grupo qHPV. El último estudio que incluimos en dicha revisión sistemática acerca de la vacuna 9vHPV trata de un ensayo con una muestra de 10252 participantes de entre 16 y 26 años, que está controlado con un grupo placebo<sup>(27)</sup>. La reducción de la incidencia fue del **98,4%** (IC 95%, 96-99,5) para la enfermedad cervical de cualquier grado, y del **98,2%** (IC 95%, 93,6-99,7) para la enfermedad cervical de alto grado, de cualquiera de los tipos VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

Los resultados de los ensayos acerca de la eficacia de la vacuna qHPV se encuentran resumidos en la *Anexo IV*. Son tres los estudios acerca de la vacuna tetravalente incluidos en la revisión sistemática<sup>(28,30,31)</sup>. Dos de los tres artículos son estudios acerca de la eficacia aleatorizados, de doble ciego y controlado con placebo<sup>(28,30)</sup>; el artículo restante, es un ensayo descriptivo de un solo brazo, abierto.<sup>(31)</sup> Uno de ellos<sup>(28)</sup> tiene una muestra de 2602 mujeres de entre 20 y 25 años, en el que se estudia la eficacia de la vacuna qHPV durante 72 meses en comparación con un grupo placebo. La eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18 para la población de eficacia por protocolo fue del **100%** (IC 95%, 70,9-100), con 21 casos en el grupo control y ninguno en el grupo vacuna. La eficacia frente a la infección persistente a partir del sexto mes es del **75,9%** (IC 95%, 43,5-91,1) para la población de eficacia por protocolo. El segundo artículo seleccionado tiene una muestra de 5493 mujeres de entre 16 y 23 años<sup>(30)</sup>, el cual se basa en el estudio de la eficacia de la vacuna qHPV durante 168 meses de seguimiento. La eficacia para los tipos VPH 6, 11 16 y 18 es del **98,7%** (IC 95%, 92,9-100) para CIN 2+ del grupo vacuna qHPV frente al grupo placebo. Por último, un estudio con una muestra de 1030 mujeres de entre 17 y 26 años<sup>(31)</sup>, presenta una eficacia para los tipos de VPH que abarca la vacuna del **100%** (IC95%, 0,0-0,1) frente a las lesiones cervicales de cualquier grado en la población de eficacia por protocolo.

Los resultados de los ensayos acerca de la eficacia de la vacuna 2vHPV se encuentran resumidos en la *Anexo V*. Son seis artículos acerca de la vacuna bivalente incluidos en la revisión sistemática<sup>(25,29,32-35)</sup>. El primer artículo<sup>(33)</sup> tiene una muestra de 4603 participantes de entre 18 y 25 años, en el que la eficacia frente al CIN 3 es de **94,9%** (IC 95%, 73,7-99,4) con 2 casos en el grupo vacuna frente a 36 en el grupo control, y por lo que respecta al CIN 2, una eficacia del **97,4%** (IC 95%, 88-99,6), con 2 casos frente a 72 casos en el grupo control. Otro artículo<sup>(34)</sup> presenta una muestra de 10885 participantes de entre 18 y 25 años; la eficacia frente a la CIN1 es del **96,5%** (IC 95%, 89-99,4), con 3 casos en el grupo vacuna frente a 63 casos en el grupo control; una eficacia para la CIN2 del **98,4%** (IC 95%, 90,4-100), con un caso frente a 63 en el grupo control, y una eficacia del **100%** (IC 95%, 64,7-100) frente a la CIN3, con únicamente 13 casos en el grupo control. La eficacia frente a la infección persistente de más de 6 meses es del **93%** (IC 95%, 89,7-95,3) para los tipos de la vacuna, con 32 casos frente a 45 en el grupo control. El tercer artículo incluido<sup>(29)</sup>, con 4407 participantes de 26 años, presenta una eficacia del **83,7%** (IC 95%, 21,9-98,5/IC 95%, -46,5-99,7) tanto para el CIN1 como para el CIN2

respectivamente con 2 casos y uno en los grupos vacuna y 12 casos y 6 casos en el grupo control; y la eficacia para la infección persistente de más de seis meses es del 91,4% (IC 95%, 79,4-97,1) del grupo de eficacia por protocolo, con 6 casos en el grupo vacuna frente a 67 casos en el grupo control. Otro de los artículos con 1432 participantes de entre 20 y 25 años<sup>(32)</sup>, presenta una eficacia del **100%** tanto para el CIN1 (IC 95%, 56,6-100), CIN2 (IC 95%, 32,3-100) e IP>6(IC 95%, 79,5-100); en el grupo control se detectan 7 casos de CIN2+ y 3 casos de CIN1. El artículo de Naud PS et. al<sup>(35)</sup> presenta una muestra de 443 participantes de entre 15 y 25 años, con una eficacia del **100%** (IC 95%, 61,4-100; IC 95%, 45,2-100; IC 95, 100) para el CIN1, CIN2 e IP>6 para los tipos de VPH de la vacuna respectivamente; también se estudia la eficacia para cualquier tipo de VPH, siendo del **59,4%** (IC 95%, 73,7-99,4) para el CIN1, **52,5%** (IC 95%, 73,7-99,4) para el CIN2 y del **21,2%** (IC 95%, 15,5-46,4) para la IP>6 en la población de eficacia por protocolo. Por último, tenemos el artículo de Zhu FC, et al. <sup>(25)</sup> la muestra de 5780 participantes de entre 18 y 25 años. La eficacia de dicho artículo es del **96,8%** (IC 95%, 88-99,6) para la IP>6 meses, con 2 casos frente a 63 en el grupo control; una eficacia del **93,3%** (IC 95%, 56,2-99,8) para el CIN1, con un caso en el grupo vacuna y quince en el grupo control; y del **87,3%** (IC 95%, 5,5-99,7) para el CIN2+ en la población de eficacia por protocolo, con un caso en el grupo vacuna y ocho casos en el grupo control.

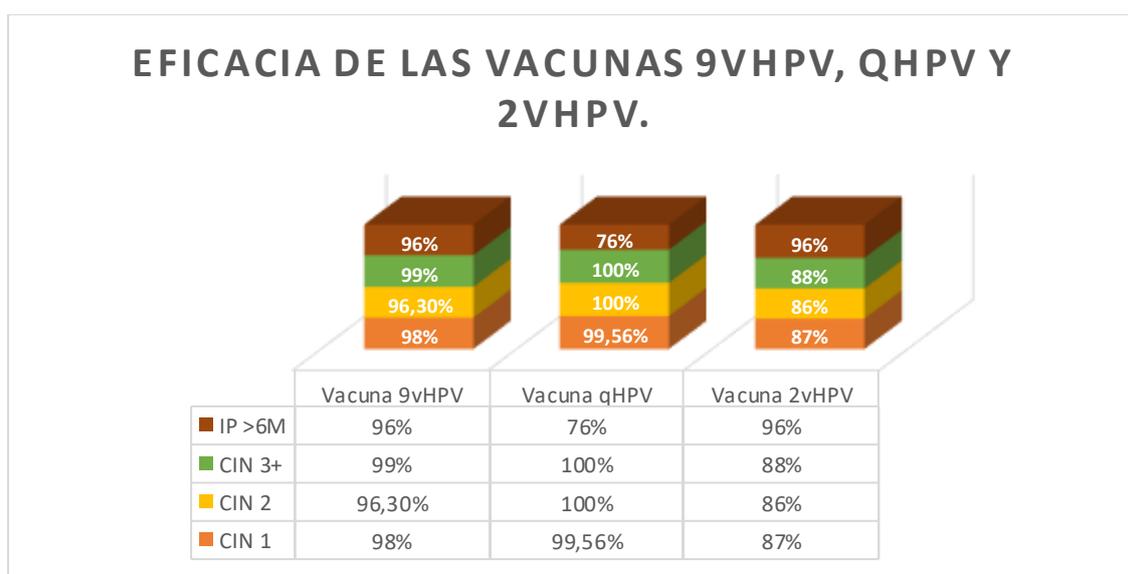


Figura 3. Eficacia de las vacunas 9vHPV, qHPV y 2vHPV en relación con las lesiones del cérvix de grado 1, 2, 3 e infección persistente de más de 6 meses. Fuente: elaboración propia.

### Seguridad

Siete artículos informaron acerca de la seguridad de las vacunas 9vHPV, qHPV y 2vHPV. En concreto, fueron tres artículos que hablaban acerca de la seguridad de la

vacuna 9vHPV en comparación con la vacuna qHPV<sup>(22,23,26)</sup>, uno acerca de la vacuna qHPV en comparación con placebo<sup>(31)</sup> y tres artículos acerca de la vacuna 2vHPV en comparación con placebo<sup>(25,33,35,36)</sup>. En cuatro ensayos, los participantes comunicaron efectos adversos en el lugar de la inyección, eventos adversos sistémicos e interrupciones por algún evento adverso<sup>(22,23,26,31)</sup>. Los efectos adversos en el lugar de inyección y los eventos adversos sistémicos se clasificaron en leve moderado y grave. Los eventos en el lugar de inyección (notificados entre los días 1 y 5 después de la vacunación) causaron principalmente, en los cuatro ensayos, dolor, hinchazón, eritema y prurito. En los eventos sistémicos (notificados entre los días 1 y 15 después de la vacunación), los participantes notificaron dolor de cabeza, pirexia, náuseas, mareos y fatiga como eventos más comunes. Los EA graves se clasificaron en EA relacionado con la vacuna, EA no relacionado con la vacuna y EA que causa muerte. La interrupción por evento adverso (notificada entre los días 1 y 15 después de la vacunación) podía estar relacionada por un evento grave o por un evento grave relacionado con la vacuna demostrado por investigadores. Por lo general, los participantes vacunados con 9vHPV fueron más propensos a EA en el lugar de inyección que los participantes vacunados con qHPV (88,53% en el grupo vacunado con 9vHPV frente a 83,33% en el grupo vacunado con qHPV, en mujeres de entre 16 y 26 años); en cambio, los EA sistémicos, fueron muy similares tanto en el grupo vacunado con 9vHPV (53,6%) como en el grupo vacunado con qHPV (53,7%)<sup>(22,23,26)</sup>. Solo se notificaron muertes en un estudio, pero se demostró que no tenían relación con la vacuna tanto en el grupo vacunado con 9vHPV como con qHPV<sup>(22)</sup>. La seguridad de la vacuna 9vHPV está resumida en la *Anexo III*. El estudio que muestra los hallazgos de los EA relacionados con qHPV, muestra una incidencia en el sitio de inyección del 14,5% de los participantes, y del 8,6% relacionado con EA sistémicos<sup>(31)</sup>. Se notificó una muerte por una hemorragia subaracnoidea, la cual se demostró no estar relacionada con la vacuna. La seguridad de la vacuna qHPV está resumida en la *Anexo IV*.

Los ensayos que informan acerca de la seguridad de la vacuna 2vHPV comparando con un grupo placebo son tres<sup>(25,33,35)</sup>. De los tres artículos, solo uno informa acerca de los EA relacionados con el lugar de inyección, en el cual, ambos grupos fueron muy similares (68% de los participantes del grupo vacuna notificó EA relacionados con el lugar de inyección frente a 67,4% de los participantes del grupo vacuna)<sup>(33)</sup>. Por lo que respecta a los EA sistémicos, son más comunes en los grupos vacuna, con un 32,3% de

los participantes del grupo vacuna, frente a un 28,12% en los grupos control<sup>(25,33,35)</sup>. La seguridad de la vacuna 2vHPV está resumida en la Anexo V.

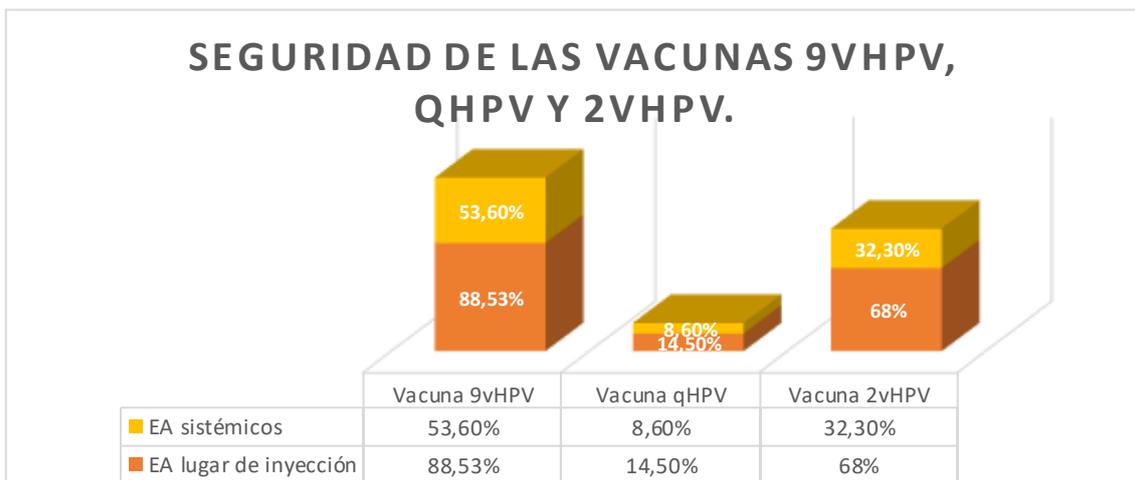


Figura 4. Seguridad de las vacunas 9vHPV, qHPV y 2vHPV. EA sistémicos y del lugar de inyección. Fuente: elaboración propia

## 6. DISCUSIÓN

Se recuperaron todos los artículos disponibles desde que el Comité de Medicamentos de Uso Humano aprobara el uso de la vacuna nonavalente, en 2014, hasta el año actual 2022<sup>(7)</sup>. Los artículos debían ser ensayos clínicos que estudiaran la eficacia de las vacunas nonavalente, tetravalente y bivalente frente a las lesiones intraepiteliales de cérvix, y los posibles efectos secundarios que pudieran causar tras su administración.

### 6.1. Resultados obtenidos.

A pesar de que se ha valorado la eficacia únicamente en los grupos de eficacia por protocolo, estos mismos estudios valoraban la incidencia acumulada, es decir, la eficacia de la vacuna tanto en el grupo de participantes que no estaban infectados por VPH en un principio y con tres dosis de la vacuna, como el grupo de participantes que estaban infectados por algún tipo de VPH en el inicio del estudio, y tenían mínimo una dosis de la vacuna.

La efectividad de la vacuna 2vHPV se evaluó en cinco artículos, cuyo estudio se realizó sobre mujeres de entre 16 y 26 años, de diferentes países del mundo. Tras valorar la eficacia de cada ensayo frente a las lesiones intraepiteliales escamosas de grado 1, 2 y 3, se evaluó la eficacia de forma conjunta, con un intervalo de confianza del 95%, del CIN 1 (87,4%), CIN2 (86,2%), CIN3 (88,08%) e IP>6 meses (95,92%), obteniendo así una eficacia global del 87,23% de la vacuna bivalente frente a las lesiones intraepiteliales cervicales<sup>(25,29,32-35)</sup>.

La vacuna 2vHPV, según los estudios observados, es la vacuna que menos eficacia presenta frente a los CIN de cualquier tipo. Actualmente, únicamente la utilizan dos comunidades y una ciudad autónoma en España: Madrid, Cantabria y Ceuta. Además, es la segunda vacuna con más efectos adversos, tanto en el punto de inyección como sistémicos.

La eficacia de la vacuna qHPV se evaluó en tres artículos, cuyo estudio se realizó sobre mujeres de entre 16 y 26 años, de diferentes países del mundo. Tras valorar la eficacia de cada ensayo frente a las lesiones intraepiteliales escamosas de grado 1, 2 y 3, se evaluó la eficacia de forma conjunta, con un intervalo de confianza del 95%, del CIN1 (99,56%), CIN2 (100%), CIN3 (100%) e IP>6 meses (75,9%), obteniendo así una eficacia global del 99,85% de la vacuna tetravalente frente a las lesiones intraepiteliales cervicales. Los ensayos han evidenciado que la vacuna qHPV ofrece una protección

cruzada para los tipos 31 y 45 de VPH<sup>(28,30,31)</sup>.

La efectividad de la vacuna 9vHPV se evaluó en cinco artículos, cuyo estudio se realizó sobre mujeres de entre 16 y 26 años, de diferentes países del mundo. Tras valorar la eficacia de cada ensayo frente a las lesiones intraepiteliales escamosas de grado 1, 2 y 3, se evaluó la eficacia de forma conjunta, con un intervalo de confianza del 95%, del CIN 1 (98%), CIN2 (96,3%), CIN3 (99%) e IP>6 meses (96%), obteniendo así una eficacia global del 97,7% de la vacuna nonavalente frente a las lesiones intraepiteliales cervicales<sup>(22-24,26,27)</sup>.

A pesar de que la vacuna tetravalente presenta una mayor eficacia de forma general para los tipos 6, 11, 16 y 18, y una protección cruzada para los tipos 31 y 45, en los ensayos comparativos acerca de la eficacia de 9vHPV y qHPV, la vacuna nonavalente presenta la misma eficacia frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 que la vacuna tetravalente y, a mayores, protege frente a los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 con una eficacia casi del 98%. Esto supone una disminución de los casos de lesión intraepitelial cervical en un alto porcentaje de la población que está vacunada con la vacuna nonavalente.

Por otra parte, los ensayos de las tres vacunas comercializadas han mostrado una eficacia asimismo en las mujeres positivas para algún tipo de VPH al inicio del estudio, evidenciando una disminución de lesiones intraepiteliales, o la involución de dichas lesiones en mujeres ya portadoras del virus.

Por lo que respecta a la seguridad de las vacunas, los participantes de los estudios de la vacuna tetravalente han sido los menos propensos a efectos adversos, tanto sistémicos como en el lugar de inyección. De los efectos notificados por los participantes del grupo de la vacuna nonavalente, a pesar de que un alto porcentaje de ellos informaron de algún efecto adverso, los más habituales fueron el dolor de cabeza y la pirexia. Las muertes ocasionadas y los efectos graves se ha demostrado que no están relacionados con la vacuna.

Los tratamientos de elección para la lesión precancerosa de cérvix son la conización e histerectomía, los cuales suponen unos presupuestos de en torno a unos 1000€ y 5000€ respectivamente, en ocasiones, es necesario el uso de la radioterapia para el paciente, lo que aumentaría el valor del tratamiento. En cambio, en Castilla y León, el último contrato que se ha firmado para la obtención de la vacuna nonavalente para administrar siguiendo el calendario vacunal y para los grupos de riesgo, se ha aceptado

con un presupuesto de 1.216.800€, con la entrega de un número estimado de 26000 dosis, suponiendo esto un coste aproximado de 47€ por vacuna<sup>(13)</sup>.

Por lo que respecta a la vacunación frente al virus del papiloma humano en relación con el resto de los países de la OMS, 111 países incluyen la vacuna en su calendario de vacunación, solo un 57% de los países. Europa es el único continente en el que todos sus países tienen incluida la vacunación frente al VPH en sus calendarios, y, África, el continente con el menor número de países con la vacuna del VPH financiada para niñas, presente únicamente en 11 países. En Venezuela, la vacuna frente al VPH no está incluida en el calendario vacunal, eso supone un descenso en la vacunación de la población; en 2019 se produjeron aproximadamente 2000 muertes por cáncer cervicouterino, más del doble de muertes producidas en España (680)<sup>(37,38)</sup>. Esto demuestra la importancia de incluir la vacuna en los calendarios vacunales, ya que así se incentiva a la población a vacunarse.<sup>(39)</sup>

## **6.2. Limitaciones del trabajo.**

Dos de los trece artículos incluidos en dicha revisión sistemática presentaban un seguimiento mayor a 10 años, esto supone un mayor periodo para poder valorar la eficacia de la vacuna tras la vacunación; un mayor espacio temporal de seguimiento nos aportaría una efectividad más certera. Esto ha ocasionado una limitación a la hora de realizar el trabajo ya que, los artículos con un seguimiento menor de 10 años no permiten evidenciar de forma correcta la efectividad de las vacunas, puesto que la probabilidad de que se produzca una lesión intraepitelial cervical es menor cuanto menor es el tiempo de estudio.

## **6.3. Fortalezas.**

A pesar de que cuatro artículos de los seleccionados fueron eliminados siguiendo las herramientas CASPe para evaluar el nivel de evidencia (*Anexo II*), el resto de artículos han presentado un alto nivel de evidencia científica, superior a 8 puntos de 11. Esto se considera una fortaleza ya que denota que se ha realizado una elección de los artículos adecuada, leyéndolos de forma crítica y demostrando una evidencia científica.

Se presupone que la vacunación acerca del virus del papiloma humano es un tema actual, ya que hace relativamente poco tiempo se ha implementado una nueva vacuna, que ha provocado una protección hacia un mayor número de tipos de VPH. Esto ha supuesto una fortaleza a la hora de realizar el trabajo, ya que la cantidad de artículos y ensayos que se encuentran a disposición de la población son suficientes para poder sacar

unas conclusiones claras.

#### **6.4. Futuras líneas de investigación.**

En principio, se deberían realizar estudios con un mayor seguimiento en el tiempo, para valorar la eficacia de la vacuna a largo plazo, ya que, como hemos dicho anteriormente, únicamente dos artículos de los 13 incluidos en dicha revisión presentan un seguimiento mayor a 10 años. Un periodo de seguimiento mayor supondría un mayor coste, ya que se deben seguir realizando pruebas diagnósticas y de control, pero, en definitiva, supondría economizar en el tratamiento de pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN 3 o AIS).

Desde otro punto de vista, se ha evidenciado que los tipos del virus del papiloma humano de alto riesgo están relacionados en un 40% con el cáncer de pene<sup>(40)</sup>, al igual que los hombres son portadores del VPH. La vacuna del VPH no está financiada para los niños según el calendario vacunal, al contrario que con las niñas. 42 países en todo el mundo la tienen incluida, pertenecientes a América, Europa y Oceanía<sup>(7)</sup>. Debido a la relación fundada entre el VPH y el cáncer de pene, ano y orofaringe que puede provocar en hombres, las futuras líneas de investigación podrían ir orientadas a evaluar la eficacia de las vacunas contra el VPH con niños, ya que, a pesar de que se encuentran ensayos con hombres, al parecer no son suficientes en muchos países para demostrar un resultado positivo para prevenir tanto el cáncer de pene, anal y orofaríngeo. Los ensayos deberían ir orientados a la vacuna bivalente, que es la que presenta un escaso estudio en hombres.

También se han encontrado ensayos en los últimos años que valoran la vacunación con una única dosis de la vacuna, se estudia la eficacia y la inmunogenicidad con el paso de los años para intentar demostrar la misma eficacia en pacientes vacunados con una dosis que con dos o tres; Reino Unido ha reducido la pauta de vacunación a una única dosis de la vacuna nonavalente<sup>(7)</sup>. El reducir el número de dosis, podría suponer un aumento del número de vacunación, por ejemplo, entre las personas que rechacen las vacunas por miedo a la inyección o por los posibles efectos secundarios, y un aumento del coste-beneficio.

## 7. CONCLUSIONES

Tras la revisión y análisis de los ensayos clínicos y los artículos científicos, extraemos las siguientes conclusiones:

- La vacuna con una mejor eficacia para los tipos de VPH a los que protege frente a los diferentes tipos de CIN es la vacuna tetravalente. Pero, la vacuna nonavalente presenta un alta eficacia tanto para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18, como para los tipos 31, 33, 45, 52 y 58; por lo tanto, se consideraría la vacuna nonavalente como la vacuna de elección por su alta efectividad para un mayor número de tipos de VPH.
- La eficacia global de la vacuna nonavalente para los tipos 31, 33, 45, 52 y 58, de los cinco artículos obtenidos de la búsqueda realizada es del 97,7%; la eficacia global de la vacuna tetravalente para los tipos 6, 11, 16 y 18 de los tres artículos obtenidos de la búsqueda es del 99,85%. Por último, la eficacia global de la vacuna bivalente para los tipos 16 y 18 de los seis artículos analizados es del 87,23%.
- Los efectos adversos producidos por la vacuna frente al VPH pueden ser sistémicos o locales por el punto de inyección. Los efectos adversos sistémicos más frecuentes son el dolor de cabeza y la pirexia, así como los vómitos y mareos también son propensos en la población vacunada. Los efectos adversos localizados en el punto de inyección suelen ser dolor, eritema y prurito. De las muertes ocasionadas en los participantes vacunados, no está demostrado que la causa de la muerte esté relacionada con la vacuna.
- Está demostrado que los tipos de VPH-16 y 18 son los más comunes y los causantes de más del 70% de los cánceres de cérvix, ano, pene y orofaringe; y los tipos de VPH- 31, 33, 45, 52 y 58 son causantes, asimismo, del cáncer de cérvix. Los tipos de VPH-6 y 11 son los conocidos de bajo riesgo, y los principales causantes de las verrugas anogenitales. Estos tipos de VPH no son los únicos causantes de alteraciones, se está demostrando que los tipos de VPH- 35, 39, 51, 56 y 59 pueden causar condilomas acuminados, CIN y AIS; así como los tipos VPH- 16, 18, 31, 33, 35 y 51 carcinomas escamosos en cabeza y cuello (cavidad oral, orofaringe, laringe...).(41)
- Tras la valoración del coste económico que supone el tratamiento de una lesión premaligna o de un cáncer del cuello de útero, se entiende que la relación

coste-beneficio de la vacunación es mayor a la relación coste-beneficio del tratamiento de cualquier lesión maligna del cuello de útero. Este beneficio es mayor ya no solo por el coste económico que puede ocasionar una lesión premaligna o maligna, si no por los posibles efectos secundarios que puede causar una enfermedad, tanto para la salud física como para la salud mental.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Alfaro Castro A, Fournier Pérez M. Virus del papiloma humano. Rev Med Cos Cen [Internet]. 2013 [citado 2022 enero 26]; 70 (606): 211-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc132d.pdf>
2. Blanc Molina A, Rojas Tejada AJ. Uso del preservativo, número de parejas y debut sexual en jóvenes en coito vaginal, sexo oral y sexo anal. Rev Int Andrología. 2018 [citado 2022 enero 29]; 16 (1): 8-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.androl.2017.02.009>
3. Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. GAMO [Internet]. 2014 [citado 2022 enero 26]; 13 (5): 308-15. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920114805966>
4. Mateos Lindermann ML, Pérez-Castro S, Pérez-García MT, Rodríguez-Iglesias M. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano. Seimc. 2017 [citado 2022 febrero 2]; 35(9): 593-602. doi: [10.1016/j.eimc.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.008)
5. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. Seimic. 2019 [citado 2022 febrero 2]; 37(5): 324-34. doi: [10.1016/j.eimc.2019.01.010](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010)
6. Téllez L, Michelli E, Mendoza JA, Noguera ME, Vielma S, Callejas D, et al. Infección persistente por virus del papiloma humano de alto riesgo. Observación de una cohorte. ECancer. 2015 [citado 2022 febrero 2]; 9(579): 1-25. doi: [10.3332/ecancer.2015.579](https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.579)
7. Ivarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés Sánchez M, Garrote Llanos E, Iofrío de Arce A, et al, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Virus del papiloma humano. CAV-AEP [Internet]. 2022 [citado el 2022 febrero 6]. p.1-28. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>
8. Cong Luong T, Scrigni A, Ruvinsky S, Cocciaglia A, Rowensztein H. Papilomatosis respiratoria recurrente. Caso clínico. Arch Argent Pediatr. 2015 [citado 2022 febrero 6]; 113(04): 203-6. doi: [10.5546/aap.2015.e203](https://doi.org/10.5546/aap.2015.e203)
9. Rodríguez H, Cuestas G, Álvarez M, Monaje M. Papilomatosis respiratoria recurrente con compromiso pulmonar y de la pared torácica: una rara complicación en un adolescente. Acta Otorrinolaringol Esp. 2018 [citado 2022 febrero 12]; 69(2): 110-3. doi: [10.1016/j.otorri.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.otorri.2016.12.002)
10. Sánchez Lorenzo L. Cáncer de cérvix [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. 2019 [citado 2022 febrero 27]. Disponible en: <https://seom.org/174-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%BAblico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-cervix>
11. Medina-Villaseñor EA, Oliver-Parra PA, Neyra-Ortiz E, Pérez-Castro JA, Sánchez-Orozco JR, Contreras-González N. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. GMO [Internet]. 2014 [citado 2022 febrero 12];

- 13(1): 12-25. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X166592011427863X>
12. Bermúdez JM. La vacunación frente al virus del papiloma humano. *Adolescere* [Internet]. 2019 [citado 2022 febrero 12]; 7(1): 63-76. Disponible en: [https://www.adolescere.es/revista/pdf/volumen-VII-n1-2019/2019-n1-63-76\\_Adolescencia-y-vacunas-La-vacunacion-frente-VPH.pdf](https://www.adolescere.es/revista/pdf/volumen-VII-n1-2019/2019-n1-63-76_Adolescencia-y-vacunas-La-vacunacion-frente-VPH.pdf)
  13. García L, López Trujillo N, Tomico M, Martín Campos A. Consulta los documentos sobre la financiación de la vacuna contra el papiloma humano (VPH) para los grupos de riesgo en las CCAA. *Newtral* [Internet]. 2021 [citado 2022 marzo 1]. Disponible en: <https://www.newtral.es/financiacion-vacuna-vph-comunidades/20211024/>
  14. SACYL: Salud Castilla y León. Portal de salud [Internet]. Valladolid: Consejería de Salud de Castilla y León (España); 2019 [citado 2022 marzo 1]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es>
  15. El cáncer en cifras 2013 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid: SEOM; 2013 [citado 2022 marzo 1]. Disponible en: [www.seom.org/images/stories/recursos/CIFRAS\\_DE\\_CANCER\\_2013](http://www.seom.org/images/stories/recursos/CIFRAS_DE_CANCER_2013)
  16. El cáncer en cifras 2022 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid: SEOM; 2022 [citado 2022 marzo 1]. Disponible en: [https://www.seom.org/images/las\\_cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_espana\\_2022.pdf](https://www.seom.org/images/las_cifras_del_cancer_en_espana_2022.pdf)
  17. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17.
  18. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Munk C, Berger S, Dzabic M, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccines Immunother*. 2021 [citado 2022 marzo 10]; 17(4): 943-9. doi: 10.1080/21645515.2020.1839292
  19. Basu P, Malvi SG, Joshi S, Bhatla N, Muwonge R, Lucas E, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021 [citado 2022 marzo 10]; 22(11): 1518-29. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00453-8
  20. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, Bly A, et al. Human papillomavirus vaccine efficacy against invasive, HPV-positive cancers: population-based follow-up of a cluster-randomised trial. *BMJ Open*. 2021 [citado 2022 marzo 10]; 11(12): 1-5. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050669
  21. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, Harjula K, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point—registry-based follow-up of *three cohorts from randomized trials*. *BMJ Open*. 2017 [citado 2022 marzo 12]; 7(8): 1-9. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015867
  22. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent

- HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med.* 2015 [citado 2022 marzo 12];372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044
23. Garland SM, Pitisuttithum P, Ngan HYS, Cho CH, Lee CY, Chen CA, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries. *J Infect Dis.* 2018 [citado 2022 marzo 12]; 218(1): 95-108. doi: 10.1093/infdis/jiy133
  24. 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. *The Lancet.* 2017 [citado 2022 marzo 12];390(10108):2143-59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31821-4
  25. Zhu F, Hu S, Hong Y, Hu Y, Zhang X, Zhang Y, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer Med.* 2019 [citado 2022 marzo 20];8(14):6195-211. doi: 10.1002/cam4.2399
  26. 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.* 2018 [citado 2022 marzo 20]; 5: 63-74. doi: 10.1016/j.pvr.2017.12.004
  27. 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.* 2019 [citado 2022 marzo 20];154(1):110-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.253
  28. Wei L, Xie X, Liu J, Zhao Y, Chen W, Zhao C, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. *Vaccine.* 2019 [citado 2022 marzo 20]; 37(27): 3617-24. doi:10.1016/j.vaccine.2018.08.009
  29. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016 [citado 2022 marzo 20];16(10): 1154-68. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30120-7
  30. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020 [citado 2022 marzo 20]; 23:1-11. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100401
  31. Sakamoto M, Miyagi E, Sumi Y, Aisaka K, Kuno N, Nagano H, et al. Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. *J Infect Chemother.* 2019 [citado 2022 marzo 20];25(7):520-5. doi: 10.1016/j.jiac.2019.02.012

32. Konno R, Yoshikawa H, Okutani M, Quint W, V Suryakiran P, Lin L, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women: Open follow-up of a randomized clinical trial up to 4 years post-vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2014 [citado 2022 marzo 20];10(7):1781-94. doi:10.4161/hv.28712
33. Porras C, Tsang SH, Herrero R, Guillén D, Darragh TM, Stoler MH, et al. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* 2020 [citado 2022 marzo 20];21(12):1643-52. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30524-6
34. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of Human Papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer in Young Women: Final Event-Driven Analysis of the Randomized, Double-Blind PATRICIA Trial. Plotkin SA, editor. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 [citado 2022 abril 1];22(4):361-73. doi: 10.1128/CVI.00591-14
35. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2014 [citado 2022 abril 1]; 10(8): 2147-62. doi: 10.4161/hv.29532
36. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: Final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine.* 2014 [citado 2022 abril 1]; 32(39): 5087-97. doi:10.1016/j.vaccine.2014.06.038
37. Las cifras del cáncer en España 2019 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid: SEOM; 2019 [citado 2022 mayo 15]; Disponible en: [https://seom.org/images/SEOM\\_cifras\\_cancer\\_2019.pdf](https://seom.org/images/SEOM_cifras_cancer_2019.pdf)
38. Perfil de cáncer cervicouterino en los países. Venezuela [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2021 [citado 2022 mayo 15]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/cervical-cancer/cervical-cancer-ven-2021-country-profile-es.pdf?sfvrsn=b7d49676\\_18&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/cervical-cancer/cervical-cancer-ven-2021-country-profile-es.pdf?sfvrsn=b7d49676_18&download=true)
39. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2020: monitoreando la salud para los ODS, objetivo de desarrollo sostenible [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [citado 19 de mayo de 2022]. 77 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338072>
40. Medina-Villaseñor EA, Ibáñez García AO, Martínez Macías R, Barra Martín R, Quezada Adame I, Pérez Castro JA, et al. Cáncer de pene. Revisión de las características clínico-patológicas. *GAMO.* 2010 [citado 2022 abril 24];9(6):282-96. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920110004344>

41. Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. XIX. Elsevier; 2020. Cap 285, Enfermedades Infecciosas; p. 2309.

## 9. ANEXOS

### 9.1. Anexo I: Calendario Vacunal español 2007

VACUNAS	EDAD														
	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	13 años	14 años	16 años	
Poliomielitis	VP1	VP2	VP3		VP4										
Difteria-tétanos-pertussis	DTP1	DTP2	DTP3		DTP4			DTP5 o DT					Td		
Haemophilus- influenzae b	Hib1	Hib2	Hib3		Hib4										
Sarampión Rubéola Parotiditis				TV1			TV2								
Hepatitis B	HB3 dosis 0; 1-2; 6									HB3 dosis					
Meningitis meningocócica C	MenC1		MenC2		MenC3										
Varicela										VVZ					
Virus del papiloma humano											VPH				

Fuente: Adaptación del calendario vacunal 2007 Asociación española de Pediatría<sup>(7)</sup>.

**9.2. Anexo II: Programa de lectura crítica CASPe de ensayos clínicos <sup>(17)</sup>**

	Joura EA, et. al 2015(22)	Garland SM, et. al 2018(23)	Huh WK, et. al 2017(24)	Ruiz-Sternberg AM, et. al 2018(26)	Giuliano AR, et. al 2019 (27)	Kjaer SK, et. al 2021(18)	WeiL, et. al 2019(28)	Kjaer SK, et. al 2020(30)	Sakamoto M, et. al 2019(31)
Pregunta claramente definida	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Asignación a leatoria de los pacientes a los tratamientos	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Seguimiento completo	0	1	1	1	1	0	1	1	1
Cegamiento	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Grupos similares al inicio	0	1	0	1	0	No valorable	1	1	1
Grupos con mismo trato	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Efecto grande del tratamiento	1	1	1	1	1	0	1	0	0
Resultados precisos IC>95%	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Resultados aplicables a tu medio	1	0	1	1	1	1	0	1	1
Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica	1	1	1	1	0	0	0	1	1
Beneficios a obtener justifican los riesgos y costes	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable
<b>Resultado total</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>8</b>

	Basu P, et. al 2021(19)	Lehtinen M, et. al 2021(20)	Porras C, et. al 2020(33)	Apter D, et. al 2015(34)	Wheeler CM, et. al 2016(29)	Lehtinen M, et. al 2017(21)	Konno R, et. al 2014(32)	Naud PS, et. al 2014(35)	Zhu FC, et. al 2019(25)
Pregunta claramente definida	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Asignación aleatoria de los pacientes a los tratamientos	0	0	1	1	1	1	1	1	1
Seguimiento completo	1	1	1	0	0	1	1	1	0
Cegamiento	0	0	1	1	1	0	1	1	1
Grupos similares al inicio	1	1	1	0	1	1	1	1	1
Grupos con mismo trato	1	0	1	1	1	1	No valorable	No valorable	1
Efecto grande del tratamiento	0	1	0	1	0	0	1	0	1
Resultados precisos IC>95%	0	1	1	1	1	1	0	1	1
Resultados aplicables a tu medio	1	0	0	1	1	0	1	1	1
Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica	1	0	1	1	1	0	1	1	1
Beneficios a obtener justifican los riesgos y costes	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable
<b>Resultado total</b>	<b>6</b>	<b>&lt;6</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>9</b>

Abreviaturas: 1=Si; 0=No.

### 9.3. Anexo III: Características de los ensayos clínicos acerca de la vacuna nonavalente incluidos en la revisión sistemática.

Autores	Título	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Resultados
Joura EA, et al. 2015 <sup>(22)</sup>	A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women.	Estudio aleatorizado, doble ciego de fase 2b-3	14215 ♀ de entre 16-26 años de Asia, Europa y América. <ul style="list-style-type: none"> <li>• qHPV-7105</li> <li>• 9vHPV-7099</li> </ul>	Estudiar la eficacia, la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna en 54 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 96,3% frente a la lesión intraepitelial cervical (1 vs 28) para VPH 31, 33, 45, 52 y 58</li> <li>- Eficacia 96% frente a IP&gt;6M para VPH 31, 33, 45, 52 y 58</li> <li>- EA en el lugar de inyección: dolor, hinchazón, eritema y prurito (90,7% vs 84,9%) y EA sistémicos: dolor de cabeza, pirexia, náuseas, mareos y fatiga (55,8% y 54,9%)</li> </ul>
Garland SM, et al. 2018 <sup>(23)</sup>	Efficacy, immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine: subgroup analysis of participants from Asian Countries	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con qHPV.	1717 ♀ de entre 16-26 años de Japón, Hong Kong, Corea del Sur, Taiwán y Tailandia. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9vHPV-858</li> <li>• qHPV-859</li> </ul>	Estudiar la eficacia, inmunogenicidad, y seguridad de la vacuna 9vHPV durante 54 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 100% frente a la lesión intraepitelial cervical (0 vs 7) para VPH 31, 33, 45, 52 y 58.</li> <li>- Eficacia 95,8% frente a IP&gt;6M para VPH 31, 33, 45, 52 y 58 (3 vs 67).</li> <li>- EA en el lugar de inyección: dolor, hinchazón, eritema y prurito (85,5% y 80,2%) y EA sistémicos: dolor de cabeza y pirexia (43,8% 9vHPV y 45,7% qHPV)</li> </ul>
Huh WK, et al. 2017 <sup>(24)</sup>	Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial.	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con qHPV.	14215 ♀ de entre 16-26 años de Austria, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Dinamarca, Alemania, Hong Kong, Japón, Corea del Sur, México, Nueva Zelanda, Noruega, Suecia, Taiwán, Tailandia y EE. UU. <ul style="list-style-type: none"> <li>• qHPV-7106</li> <li>• 9vHPV-7109</li> </ul>	Estudiar la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna 9vHPV durante 84 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 97,1% frente a la lesión intraepitelial cervical (2 vs 110 casos) para VPH 31, 33, 45, 52 y 58.</li> <li>- Eficacia 98,9% frente al CIN 1 (1 vs 87), del 96,9% frente al CIN 2 (1 vs 32) y del 100% frente al CIN 3 (0 vs 7)</li> <li>- Eficacia 96% frente a IP&gt;6M (41 vs 956)</li> </ul>

Ruiz-Sternberg AM, et. al 2018 <sup>(26)</sup>	Efficacy, immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women.	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con qHPV.	4744 ♀ de entre 16-26 años de Brasil, Chile, Colombia, México y Perú. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9vHPV-2372</li> <li>• qHPV-2372</li> </ul>	Estudio de la eficacia, inmunogenicidad, y seguridad de la vacuna 9vHPV durante 58 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 98% frente a la lesión intraepitelial cervical (1 vs 45) para VPH 31, 33, 45, 52 y 58.</li> <li>- Eficacia 95,2% frente a IP&gt;6M para VPH 31, 33, 45, 52 y 58 (22 vs 424).</li> <li>- EA en el lugar de inyección: dolor, hinchazón, eritema y prurito (89,6% 9vHPV y 84,2% qHPV) y EA sistémicos: dolor de cabeza, mareos, náuseas y pirexia (61,4% 9vHPV frente a 60,6% qHPV)</li> </ul>
Giuliano AR, et. al 2019 <sup>(27)</sup>	Nine-valent HPV vaccine efficacy against a disease and definitive therapy: comparison with historic placebo population.	Estudio aleatorizado, internacional, doble ciego, controlado con placebo.	10252 ♀ de entre 16-26 años de EE.UU., Austria, Australia, Noruega, Canadá y Dinamarca. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9vHPV-4365</li> <li>• Placebo-5887</li> </ul>	Estudio de la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna 9vHPV durante 72 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 98,4% frente a la lesión intraepitelial cervical de cualquier grado (4 vs 315)</li> <li>- Eficacia 98,2% frente a la lesión intraepitelial cervical de alto grado (2 vs 141)</li> </ul>

Abreviaturas: ♀ = mujeres; HPV= virus del papiloma humano; 2vHPV= vacuna VPH bivalente; qHPV = vacuna VPH tetravalente; 9vHPV = vacuna VPH nonavalente; EA= Efectos adversos; CIN1= neoplasia intraepitelial cervical grado 1; CIN2= neoplasia intraepitelial cervical grado 2; CIN3= neoplasia intraepitelial cervical grado 3; ASC-US= células escamosas anómalas en el cuello uterino; LSIL= lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; HSIL= lesión intraepitelial escamosa de alto grado; AIS= adenocarcinoma in situ; += alteraciones a ese nivel y a niveles superiores; VIN= lesión intraepitelial vulvar de alto grado; IP>6M= infección persistente de más de 6 meses. La población de eficacia por protocolo es aquella que previo al inicio del estudio no tenía infección o enfermedad prevalente, es la población susceptible.

#### 9.4. Anexo IV: Características de los ensayos clínicos acerca de la vacuna tetravalente incluidos en la revisión sistemática.

Autores	Título	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Resultados
Wei L, et. al 2019 <sup>(28)</sup>	Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: a Randomized-placebo-controlled trial with 78 month follow up.	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	2602 ♀ de entre 20-25 años de China. <ul style="list-style-type: none"> <li>• qHPV- 1308</li> <li>• Placebo- 1294</li> </ul>	Estudio de la eficacia de la vacuna qHPV durante 72 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 100% frente a la lesión intraepitelial cervical (0 vs 21) para VPH 6, 11, 16 y 18</li> <li>- Eficacia 75,9% frente a IP&gt;6M para VPH 6, 11, 16 y 18 (7 vs 28)</li> </ul>
Kjaer SK, et. al 2020 <sup>(30)</sup>	Final analysis of a 14-years long term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic Countries.	Estudio base, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	5493 ♀ de entre 16-23 años de Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia. <ul style="list-style-type: none"> <li>• qHPV-2650</li> <li>• Placebo- 1843</li> </ul>	Estudio de la eficacia de la vacuna qHPV durante 168 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 98,7% frente a la lesión intraepitelial cervical (0 vs 21) para VPH 6, 11, 16 y 18</li> </ul>
Sakamoto M, et. al 2019 <sup>(31)</sup>	Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women	Ensayo descriptivo de un solo brazo, abierto contra la vacuna qVPH.	1030 ♀ de 17 a 26 años en Japón. <ul style="list-style-type: none"> <li>• qHPV - 1030</li> </ul>	Estudio de la eficacia y seguridad de la vacuna qVPH durante 48 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 100% frente a la lesión intraepitelial cervical (0 vs 21) para VPH 6, 11, 16 y 18</li> <li>- EA del lugar de inyección (8,6% qHPV): dolor (11,5%), hinchazón (3,9%), prurito (24%) y eritema (1,2%) y EA sistémicos (14,5% qHPV): dolor de cabeza (2,3%), malestar general (1,7%) y pirexia (1,3%).</li> </ul>

Abreviaturas: ♀ = mujeres; HPV= virus del papiloma humano; 2vHPV= vacuna VPH bivalente; qHPV = vacuna VPH tetravalente; 9vHPV = vacuna VPH no valente; EA= Efectos adversos; CIN1= neoplasia intraepitelial cervical grado 1; CIN2= neoplasia intraepitelial cervical grado 2; CIN3= neoplasia intraepitelial cervical grado 3; ASC -US= células escamosas anómalas en el cuello uterino; LSIL= lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; HSIL= lesión intraepitelial escamosa de alto grado; AIS= adenocarcinoma in situ; += alteraciones a ese nivel y a niveles superiores; VIN= lesión intraepitelial vulvar de alto grado; IP>6M= infección persistente de más de 6 meses. La población de eficacia por protocolo es aquella que previo al inicio del estudio no tenía infección o enfermedad prevalente, es la población susceptible.

### 9.5. Anexo V: Características de los ensayos clínicos acerca de la vacuna bivalente incluidos en la revisión sistemática.

Autores	Título	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Resultados
Porras C, et. al 2020 <sup>(33)</sup>	Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18 associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica vaccine trial.	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	4603 ♀ de entre 18-25 años de Costa Rica. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2vHPV-2073</li> <li>• Placebo-2530</li> </ul>	Estudio de la eficacia y la seguridad de la vacuna 2vHPV durante 132 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 94,9% frente a la CIN 3 (2 vs 36) y del 97,4% frente a la CIN 2 (2 vs 72).</li> <li>- EA en el lugar de inyección: dolor, hinchazón, eritema y prurito (2vHPV 68% y 67,4% control)</li> <li>- EA sistémicos: dolor de cabeza y fiebre (43,9% 2vHPV y 41,1% control)</li> </ul>
Apter D, et. al 2015 <sup>(34)</sup>	Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV 16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the Randomized, double-blind PATRICIA trial.	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de fase III.	10885 ♀ mujeres de entre 18-25 años de América, Asia y Europa. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2vHPV-5449</li> <li>• Placebo-5436</li> </ul>	Estudio de la eficacia de la vacuna 2vHPV durante 39 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 96,5% frente al CIN 1 (3 vs 85), del 98,4% frente al CIN 2 (1 vs 63) y del 100% frente al CIN 3 (0 vs 13)</li> <li>- Eficacia del 93% frente al IP&gt;6M</li> </ul>
Wheeler CM, et. al 2016 <sup>(29)</sup>	Efficacy, safety and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7 years follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVANE study.	Estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo.	4407 ♀ mayores de 26 años de Canadá, Perú, EE. UU., Filipinas, México, Singapur, Tailandia, Australia, Rusia, Reino Unido. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2vHPV-2209</li> <li>• Placebo-2198</li> </ul>	Estudio de la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna 2vHPV durante 72 meses de seguimiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia 83,7% frente a CIN 1 (2 vs 12), del 83,7% frente a CIN 2 (1 vs 6) y del 91,4% frente a IP&gt;6M (6 vs 67)</li> </ul>

Konno R, et. al 2014 <sup>(32)</sup>	Efficacy of the human papillomavirus (HPV) 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	1432 ♀ de entre 20-25 años de Japón. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2vHPV- 714</li> <li>• Placebo- 718</li> </ul>	Estudio de la eficacia de la vacuna 2vHPV durante 48 meses de seguimiento.	- Eficacia 100% frente al CIN 1 (0 vs 10 casos, 7 casos de CIN2+ y 3 casos de CIN1)
Naud PS, et. al 2014 <sup>(35)</sup>	Sustained efficacy immunogenicity and safety of the HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9,4 years post-vaccination.	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	443 ♀ de 15-25 años de Brasil y América del Norte. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2vHPV- 224</li> <li>• Placebo- 219</li> </ul>	Estudio de la eficacia de la vacuna 2vHPV durante 113 meses de seguimiento.	- Eficacia del 100% para CIN 1 y CIN 2 (8 y 3 casos en los grupos control) - Eficacia del 100% frente a IP>6M - EA graves 8,9% en el grupo vacuna y 5,2% en el grupo control y EA significantes 26,8% en el grupo vacuna y 17,8% en el grupo
Zhu FC, et. al 2019 <sup>(25)</sup>	Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: end-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial.	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	5780 ♀ de entre 18-25 años de China. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2vHPV- 2523</li> <li>• Placebo- 2534</li> </ul>	Estudio de la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna 2vHPV durante 84 meses de seguimiento.	- Eficacia del 93,3% frente al CIN1 y del 87,3% frente al CIN 2 - Eficacia del 96,8% frente a IP>6M - EA graves (1,85% en el grupo vacuna y 2,7% en el grupo control)

Abreviaturas: ♀ = mujeres; HPV= virus del papiloma humano; 2vHPV= vacuna VPH bivalente; qHPV = vacuna VPH tetravalente; 9vHPV = vacuna VPH nonavalente; EA= Efectos adversos; CIN1= neoplasia intraepitelial cervical grado 1; CIN2= neoplasia intraepitelial cervical grado 2; CIN3= neoplasia intraepitelial cervical grado 3; ASC-US= células escamosas anómalas en el cuello uterino; LSIL= lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; HSIL= lesión intraepitelial escamosa de alto grado; AIS= adenocarcinoma in situ; += alteraciones a ese nivel y a niveles superiores; VIN= lesión intraepitelial vulvar de alto grado; IP>6M= infección persistente de más de 6 meses. La población de eficacia por protocolo es aquella que previo al inicio del estudio no tenía infección o enfermedad prevalente, es la población susceptible.