



**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
ESPECIALIDAD ENFERMERÍA EN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA**

**“EFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA TETRAVALENTE
DE DOS DOSIS COMPARADO CON TRES DOSIS EN LA PREVENCIÓN DEL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ADOLESCENTES QUE AÚN NO
INICIARON ACTIVIDAD SEXUAL”**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ENFERMERÍA EN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA**

Presentado por:

AUTORES: GONZALES ARÉVALO, DIANA STEFANI
HUATUCO BRAVO, VANESSA ALEXANDRA

ASESORA: Dra. ORIANA RIVERA LOZADA DE
BONILLA

**LIMA – PERÚ
2018**

DEDICATORIA

A Dios en primer lugar por permitirnos vivir esta experiencia en nuestro desarrollo profesional.

A nuestros padres por ser el apoyo, fuerza para lograr cada objetivo trazado en nuestras vidas.

AGRADECIMIENTO

A nuestras familias por ser nuestra mayor motivación para continuar construyendo logros en nuestra carrera profesional. Ya que, con su apoyo, confianza hacen que continuemos forjando grandes cosas en la profesión día a día.

Asesora: Dra. ORIANA RIVERA LOZADA DE BONILLA

JURADO

Presidente: Dr. Patrick Albert Palmieri

Secretario: Mg. Jeannette Avila Vargas Machuca

Vocal: Mg. Violeta Aidee Zavaleta Gutierrez

ÍNDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesora	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1. Planteamiento del problema	12
1.2. Formulación del problema	15
1.3. Objetivo	15
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	
2.1. Diseño de estudio:	16
2.2. Población y muestra	16
2.3. Procedimiento de recolección de datos	16
2.4. Técnica de análisis	17
2.5. Aspectos éticos	17
CAPITULO III: RESULTADOS	
3.1. Tablas	19

CAPITULO IV: DISCUSIÓN	
4.1. Discusión	32
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1. Conclusiones	34
5.2. Recomendaciones	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

ÍNDICE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Estudios revisados sobre Efectividad de la vacuna tetravalente dos dosis comparado con la de tres dosis en la prevención del virus papiloma humano para las adolescentes que aún no tuvieron actividad sexual.	19
Tabla 2: Resumen de estudios sobre Efectividad de la vacuna tetravalente dos dosis comparado con la de tres dosis en la prevención del virus papiloma humano para las adolescentes que aún no tuvieron actividad sexual.	29

RESUMEN

Objetivo: Sistematizar la evidencia acerca de la efectividad de la administración de la vacuna tetravalente de dos dosis comparado con tres dosis en la prevención del virus del papiloma humano en adolescentes que aún no iniciaron actividad sexual. **Materiales y Métodos:** Revisión Sistemática observacional y retrospectivo, que sintetiza las múltiples investigaciones primarias. Son parte de enfermería basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica, los artículos con texto completo y seleccionados se sometieron a una lectura crítica y el sistema grade para la fuerza de recomendación. Se eligieron 10 artículos, encontrando 20% Suecia, Vietnam (10 %), Canadá (10 %) y México (10%), Australia (10%) y Ámsterdam (10%), China, India, USA (10%). Considerando los diseños de investigación, se incluyó: cuatro ensayos clínicos aleatorizados, una revisión sistemática y meta análisis, cinco estudios de cohorte prospectiva. **Resultados:** Del total de los 10 artículos revisados, el 90% muestran la efectividad de la administración de la vacuna tetravalente de dos dosis comparado con tres dosis. Además, el 10% refiere que menos de tres dosis de la vacuna tetravalente no ha demostrado inmunogenicidad no inferior de dos comparado con la de tres dosis, debido a evidencia no concluyente la implementación de la vacunación debe monitorearse. **Conclusiones:** Se evidenció en investigaciones revisadas que 9 de 10 refieren que existe efectividad de la vacuna tetravalente administrando dos y tres dosis de vacuna tetravalente generando una protección contra la infección.

Palabras claves: “Efectividad”, “vacuna tetravalente”, “dosis”, “prevención”, “adolescentes”.

ABSTRACT

Objective: Systematizing evidence about the effectiveness of the administration of the quadrivalent two-dose vaccine compared with three doses in preventing human papillomavirus in adolescents who have not yet initiated sexual activity virus. **Materials and methods:** Systematic review observational retrospective that synthesizes multiple primary research. They are part of evidence-based nursing for its rigorous methodology, identifying relevant studies to answer specific questions of clinical practice, full text articles and selected underwent a critical reading and grade system for force recommendation. 10 items were chosen, finding 20% Sweden, Vietnam (10%), Canada (10%) and Mexico (10%), Australia (10%) and Amsterdam (10%), China, India, USA (10%). Considering the research designs, it included: four randomized clinical trials, a systematic review and meta-analysis five prospective cohort studies. **Results:** Of all 10 items revised 9/10 articles (90%) show the effectiveness of the administration of two doses of tetravalent vaccine compared with three doses. Of 1, 10 (10%) refers to less than three doses of tetravalent vaccine has not demonstrated immunogenicity not infer two compared with three doses due to inconclusive evidence implementation of vaccination should be monitored. **Conclusions:** It was evidenced in peer-reviewed research that exists quadrivalent vaccine effectiveness of administering two and three doses of quadrivalent vaccine producing protection against infection.

Keywords: "Effectiveness", "quadrivalent vaccine", "dose", "prevention", "adolescents".

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema.

A nivel mundial, el Cáncer de Cuello Uterino (CCU) es uno de los más frecuentes en la mujer (1) y en el año 2015, más de 278.000 mujeres fallecieron en el mundo a causa del CCU, también llamado cáncer de cérvix, siendo un problema de salud pública en más de 41 países (2).

El cáncer de cérvix constituye uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados en la mujer peruana (3), en Lima Metropolitana durante el periodo 2010 – 2012 el cáncer de cuello uterino fue el segundo más frecuente (4). Este se produce por la infección persistente o crónica del virus del papiloma humano (3) (VPH), es muy frecuente y se estima que el 80 % de la población adulta sexualmente activa se infecta sub clínicamente por algún subtipo de este virus en su vida (5).

Como estos subtipos de VPH son sexualmente transmisibles, existe muy poca evidencia que la infección pueda ser evitada por cambios en la

conducta sexuales (6). Así mismo estos subtipos oncogénicos 16, 18, 31, 33 el 35, 39 y 45 (se asocian a una displasia moderada, severa y cáncer de cérvix) (5). Y en vista de que el tamizaje con citología no ha tenido impacto en las tasas de incidencia y mortalidad se hace inminente la adopción de nuevas estrategias (7).

La vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) representa una importante oportunidad para reducir de forma significativa la carga mundial del cáncer cervix (8). Y la organización mundial de salud (OMS), recomienda incluir la vacunación contra el VPH en los programas nacionales de inmunización, para prevenir el cáncer cervicouterino (9).

En el 2011 se actualiza el calendario de vacunación en el Perú. Este se considera la intervención más efectiva para el control de la carga de enfermedad, la vacuna bivalente (VPH16/18) demuestra la seguridad, inmunogenicidad y eficacia (10) en la prevención desde ese periodo de tiempo.

En el 2014 se implementa en nuestro país, la vacuna tetravalente (subtipos 16, 18, 6 y 11), se confieren la máxima protección en las mujeres sin contacto previo con los subtipos de virus del papiloma humano, siendo las niñas de 9 a 13 años (adolescentes) que aún no iniciaron la actividad sexual (9,10).

La vacuna está compuesta por la proteína HPV L1, la principal proteína de la cápside del VPH, esta vacuna tetravalente es una mezcla de cuatro VLPs específicas del tipo de VPH preparadas a partir de las proteínas L1 de HPV 6, 11, 16 y 18 combinadas con un adyuvante de aluminio, demostrando la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna en los ensayos clínicos (10,11).

La vacuna se administra por inyección intramuscular y la programación recomendada es una serie de 3 dosis con las segundas y terceras dosis administradas 2 y 6 meses después de la primera dosis (11). Por lo cual la administración de la tetravalente reduciría significativamente el número de casos de cáncer de cuello de útero, de lesiones precancerosas y de verrugas genitales (12).

A partir de este año 2017, por una nueva investigación del centro médico de boston (bmc), publicada en línea en la revista std journal, refiere que las niñas adolescentes sólo necesitan 2 dosis de la vacuna contra el VPH (13). De este modo, el ministerio de salud (MINSa) está priorizando vacunar a las niñas entre los 9 y 13 años que cursan el 5to de primaria de cualquier colegio público o privado. Con tan solo dos dosis en seis meses, las menores estarán protegidas contra el VPH (14).

Por consiguiente, se realizó una búsqueda sistemática de los artículos que compara la efectividad de administrar dos dosis con tres dosis de tetravalente, ya que es una vacuna que ha causado un efecto positivo en la prevención del cáncer de cuello uterino, mejorando la salud del adolescente que aún no iniciaron actividad sexual. Por lo que su efectividad es una medida del alcance de intervenciones, procedimientos, tratamientos o servicios en condiciones reales.

1.2. Formulación del problema.

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P= PACIENTE/PROBLEMA	I=INTERVENCIÓN	C=INTERVENCIÓN DE COMPARACIÓN	O=OUTCOME RESULTADO
Adolescentes que aún no iniciaron actividad sexual	Administración de la vacuna tetravalente de dos dosis	Administración de la vacuna tetravalente de tres dosis	Efectividad = Prevención del virus del papiloma humano

¿Cuál es la efectividad de la administración de la vacuna tetravalente de dos dosis comparado con tres dosis en la prevención del virus del papiloma humano en adolescentes que aún no iniciaron actividad sexual?

1.3 Objetivo.

Sistematizar la evidencia acerca de la efectividad de la administración de la vacuna tetravalente de dos dosis comparado con tres dosis en la prevención del virus del papiloma humano en adolescentes que aún no iniciaron actividad sexual

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio:

Se realiza una revisión Sistemática que es un diseño de investigación observacional y retrospectivo, sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Es una parte esencial de la enfermería basada en la evidencia, por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica (15).

2.2. Población y muestra.

La población y muestra está constituida por la revisión sistemática de 10 artículos originales, publicados e indizados en las bases de datos científicos y que responden a artículos publicados en idioma inglés con una antigüedad no mayor de diez años.

2.3. Procedimiento de recolección de datos.

La recolección de datos se realizó a través de la revisión de la literatura de artículos de investigaciones internacionales que tuvieron como tema principal la efectividad de la administración de la vacuna tetravalente de dos dosis comparado con tres dosis en la prevención del virus del papiloma humano en adolescentes que aún no iniciaron actividad sexual; de todos

los artículos que se encontraron, se incluyeron los más importantes según nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes. Se estableció la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

Los términos de búsqueda fueron verificados en el descriptor de búsqueda de ciencias de la salud.

El algoritmo de búsqueda sistemática de evidencias fue el siguiente:

Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18 AND Immunization

Effectiveness AND Papillomavirus Infections AND Papillomavirus Vaccines

Immunogenicity Vaccine AND Adolescent AND Papillomavirus Infections

Effectiveness OR Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18 NOT Papillomavirus Infections

Base de datos:

Dialnet, Medline, Ebsco y Pub Met.

2.4. Técnica de análisis.

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de tablas de resumen (Tablas N°1 y N° 2) con los datos principales de cada uno de los artículos escogidos, evaluando cada uno de los artículos para una comparación de los puntos o características en las cuales concuerda y los puntos en los que existe discrepancia entre artículos internacionales. Además, de acuerdo a criterios técnicos pre establecidos, se realizó una evaluación crítica e intensiva de cada artículo, a partir de ello, se determinó la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo, según el sistema GRADE.

2.5. Aspectos éticos.

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, está de acuerdo a las normas técnicas de la bioética en la investigación verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. Tablas 1. Estudios revisados sobre Efectividad de la vacuna tetravalente dos dosis comparado con la de tres dosis en la prevención del virus papiloma humano para las adolescentes que aún no tuvieron actividad sexual.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Neuzil K; Canh D; Thiem V; Janmohamed A; Huong V; Tang Y y Colaboradores.	2011	“Immunogenicity and Reactogenicity of Alternative Schedules of HPV Vaccine in Vietnam A Cluster Randomized Noninferiority Trial” “Horarios immunogenicity and reactogenicity of alternative de vacuna contra vph en Vietnam” (16).	Revista Jama Network https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/896683 305(14):1424-1431 Vietnam	Volumen 305 Número 14

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Ensayo Clínico Aleatorizado	Población: 785 000 niñas Muestra: 1 857 niñas	Ficha de redacción de datos.	Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los padres y se obtuvo el consentimiento escrito de todos los participantes.	Los GMT antes de la tercera dosis fueron los más bajos en el grupo horario estándar y más alto en el grupo horario alternativo a los 0, 12 y 24 meses para los 4 tipos de HPV. (HPV- Relación de 16 GMT: 0,98 [IC del 95%, 0,75-1,29], relación HPT-18 GMT: 0,91 [IC del 95%, 0,71 a 1,17]).	En el análisis exploratorio predefinido que compara los niveles de anticuerpos antes de la tercera dosis, refiere niveles más altos de anticuerpos en el grupo de cronogramas alternativos de los 0, 12 y 24 meses. Esto es sorprendente dado que los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo y en el grupo de 0, 12 y 24 meses tuvo el intervalo más prolongado entre la recepción de la segunda dosis. Se sugiere continuar con estudios de una dosis de 2 en relación con un programa de 3 dosis.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Dobson S; Mcneil S; Dionne M; Dawar M; Ogilive G; Krajden M y colaboradores	2013	<p>“Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial”.</p> <p>“Inmunogenicidad de las 2 dosis de vacuna contra el VPH en adolescentes jóvenes vs 3 dosis en mujeres jóvenes” (17).</p>	<p style="text-align: center;">The JAMA Network; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632723 309 (17): 1793 – 1802 Canadá</p>	<p>Volumen 309 Número 17</p>

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
<p>Cuantitativo</p> <p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p>	<p>Población: 830</p> <p>Mujeres.</p> <p>Muestra: 675</p> <p>Mujeres.</p>	<p>Ficha de redacción de datos.</p>	<p>Consentimiento informado para los participantes y tutores.</p>	<p>La mayoría de los participantes (> 99%) permanecieron seropositivos para VPH-16, VPH-6 y VPH-11 durante el seguimiento hasta el mes 36. A los 24 meses, la seropositividad para VPH-18 fue del 89% (95% IC, 83% -92%) entre las niñas que recibieron 2 dosis, 94% (IC 95%, 89% -96%) entre las niñas que recibieron 3 dosis, y 83% (IC 95%, 77% -87%) entre las mujeres que recibieron 3 dosis A los 36 meses.</p>	<p>Entre las niñas que recibieron 2 dosis de vacuna contra el VPH con 6 meses de diferencia, no fueron inferiores a las mujeres jóvenes que recibieron 3 dosis de la vacuna. Debido a la pérdida de no inferioridad, se necesitan más datos sobre la duración de la protección antes de que se recomienden programas de dosis reducida.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Hernandez M; Torres L; Stabley M; Salmeron J; Cruz A; Muñoz N; y colaboradores	2016	<p>“Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using 2 versus 3 doses at month 21: An epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes”.</p> <p>“Evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente contra el VPH usando 2 frente a 3 dosis al mes 21: Un mecanismo de vigilancia epidemiológica de los esquemas de vacunación alternativos” (18).</p>	<p>Revista Human Vaccines & Immunotherapeutics January 2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962716/ 12 (1): 30 – 38 Mexico</p>	<p>Volumen 12 Número 1</p>

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Ensayo Clínico no Aleatorizado	Población: 450 Mujeres. Muestra: 150 Mujeres.	Ficha de redacción de datos	Consentimiento informado	Se observa que, de las 150 niñas asignados al programa de 2 dosis, 98% recibió la serie de vacunas. El 95,3% mujeres recibieron la vacuna QHPV, en el estándar de la Lista 3 dosis Independientemente de su grupo, los participantes recibieron la vacuna en el intervalo de 6 meses entre la primera y la última dosis.	El esquema de dos dosis fue no inferior en comparación con el esquema de 3 dosis en niñas de la misma edad y con el grupo de mujeres adultas después de 21 meses de la primera dosis de vacuna contra el VPH, apoyando la reciente recomendación de la OMS.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Leung TF; Liu AP; Pak-Yin A; Lim FS; Thollot F; Oh HM y colaboradores.	2015	<p>“Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to two- and three-dose schedules in girls aged 9–14 years: results to month 12 from a randomized trial”.</p> <p>“Inmunogenicidad comparativa y seguridad del virus del papiloma humano (HPV) -16/18 Vacuna adyuvada con AS04 y vacuna HPV-6/11/16/18 administrada de acuerdo con los esquemas de 2 y 3 dosis en niñas de 9 a 14 años: resultados al mes 12 de un ensayo aleatorizado” (19).</p>	<p>Revista Human Vaccin Immunother https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1050570 11(7):1689-1702 China</p>	<p>Volumen 11 Número 07</p>

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
<p>Cuantitativo</p> <p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p>	<p>Población: 1078 participantes.</p> <p>Muestra: 1075</p>	<p>Ficha redacción de datos.</p>	<p>de estudio fueron aprobados por el comité de ética independiente o un organismo equivalente para cada participante.</p>	<p>Se demostró que HPV-16/18 (2D) es superior a HPV-6/11/16/18 (2D) y HPV-6/11/16/18 (3D) en M7, ya que los límites inferiores de la IC del 95% para las relaciones anti-HPV-16 y -18 GMT (VPH-16/18 (2D) dividido por HPV-6/11/16/18 (2D) o - (3D)) fueron superiores a 1 en el total cohorte vacunal (TVC).</p>	<p>El esquema de 2D, fueron significativamente más altos uno y 6 meses después de la última dosis de vacuna, después de la administración vacuna HPV-16/18 Y HPV-6/11/16/18. Mostró que un programa 2D de la vacuna con adyuvante AS04 para HPV-16/18 provocó respuestas de anticuerpos superiores en las niñas a las provocadas por 2D y 3D de la vacuna HPV-6/11/16/18 1 y 6 meses después de la última dosis de vacuna.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Donken R; Knol M; Bogaards J; Van der Klis F; Meijer C y De Melker H.	2015	<p>"Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two- compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: A systematic review and meta-analysis".</p> <p>"Pruebas concluyentes de inmunogenicidad no inferior de dos en comparación con tres dosis de inmunización contra el VPH en los horarios de las niñas preadolescentes: una revisión sistemática y un metanálisis" (20).</p>	<p>Journal of Infection https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016344531500064X 71(01): 61 - 73 Amsterdam</p>	<p>Volumen 71 Número 01</p>

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Revisión Sistemática y Meta análisis	Población y Muestra: 552 Artículos de investigación.	Ficha de redacción de datos.	No referido	<p>Para la vacuna tetravalente, las respuestas de anticuerpos para HPV-18 se hicieron inferiores a partir de los 18 meses de seguimiento cuando se comparó el programa de dos dosis con el esquema de tres dosis en las niñas.</p>	<p>La inmunización de dos dosis de las niñas tiene inmunogenicidad no inferior comparada con un esquema de tres dosis entre las mujeres jóvenes. Sin embargo, no se ha demostrado inmunogenicidad no inferior de dos comparados con los horarios de tres dosis dentro de las niñas en todos los puntos temporales. Debido a esta evidencia no concluyente, la implementación de la vacunación contra el VPH en dos dosis debe monitorearse de cerca.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Rengaswamy S; Priya R; Michael P; Tarik G; Neeria B; Richard M y colaboradores	2016	<p>“Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study”</p> <p>“Inmunogenicidad y la infección por VPH después de uno, dos y tres dosis de la vacuna contra el VPH cuadrivalente en las chicas en la India: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico” (21).</p>	<p>Revista The lancet oncology January 2016.</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS1470-2045(15)00414-3/abstract?code=lancet-site</p> <p>17 (1): 67-77 India</p>	Volumen 17 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Estudio de cohorte prospectivo	<p>Población: 21 258 Niñas.</p> <p>Muestra: 188 Grupos.</p>	Ficha de redacción de datos	Consentimiento informado a los padres y a las que cumplieron 18 años.	<p>Al mes 18, los coeficientes de MFI del grupo predeterminado de dos dosis en comparación con el grupo de tres dosis eran 0 · 33 (95% bien 0 · 29-0 · 38) para el VPH 16 L1, 0 · 51 (0 · 43-0 · 59) para el VPH 18 L1, 0 · 48 (0 · 42-0 · 55) para el VPH 6 L1, y 0 · 40 (0 · 35-0 · 45) para el VPH 11 L1. . A los 36 meses, 511 (> 99%) de 513 niñas en allí estaban grupo predeterminado DOS dosis y 462 (91%) de 510 en una sola dosis grupo predeterminado tenía concentraciones de anticuerpo iguales o mayores que el valor de MFI más bajo en las tres altas dosis Group.</p>	<p>Los hallazgos sugieren que dos dosis de la vacuna tetravalente contra el VPH, administradas con un intervalo de 180 días o más entre las dosis, son inmunológicamente no inferiores a la programación de tres dosis y ofrecen protección Contra VPH.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Perkins R, Mengyun L, Wallington S y Hanchate A.	2017	<p>“Impact of Number of Human Papillomavirus Vaccine Doses on Genital Warts Diagnoses Among a National Cohort of U.S. Adolescents”</p> <p>“Impacto del número de dosis de vacuna contra el virus del papiloma humano en el diagnóstico de verrugas genitales en una cohorte nacional de adolescentes estadounidenses” (22).</p>	<p>Journal of the American sexually transmitted diseases association; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499288 44 (6): 365-370. USA</p>	<p>Volumen 44 Número 6</p>

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Estudio de cohorte	Población y muestra: 387,906	Ficha de redacción de datos	No referido	<p>La efectividad de 2 dosis siguiendo las pautas actuales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades fue similar a 3 dosis por lo que las proporciones de dosis recibidas fueron: 52.1%, 7.8%, 9.4% y 30.7% para 0, 1, 2 y 3 dosis, respectivamente. La tasa de verrugas genitales fue de 1.97 / 1000 persona-años. La recepción de 0 o 1 dosis se asoció con más verrugas genitales que con 3 dosis.</p>	<p>Las recomendaciones de 2 dosis parecen proporcionar una protección similar. Para asegurar la protección a largo plazo de las cohortes vacunadas son necesarios estudios prospectivos de la eficacia de los programas recomendados de dos dosis contra los criterios clínicos, como la infección persistente, las verrugas genitales y la displasia cervical.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Herweijer E; Leval A; Ploner A; Elorasta S; Simard JF; Dillner J y colaboradores	2014	<p>“Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma”.</p> <p>“Asociación de diferentes números de dosis de virus del papiloma humano tetravalente vacuna con incidencia de condiloma” (23).</p>	<p>Revista The JAMA Network https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24519299 311(6): 597 - 603 Suecia</p>	<p>Volumen 311 Número 6</p>

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
<p>Cuantitativo</p> <p>Estudio de cohorte</p>	<p>Población: 3 995 631 Mujeres.</p> <p>Muestras: 1 045 165 Mujeres.</p>	<p>Ficha de redacción de datos</p>	<p>Consentimiento informado.</p>	<p>Se evidencia entre las edades de 10 a 19 años, una tasa de incidencia menor de riesgo de condiloma con dosis de tetravalente 3 vs 2, RTI (IC 95%) 0,63 (0,48 a 0,82) con DTI (IC 95%) 66 (23 a 109). Y de 10 a 16 años, un RTI (IC 95%), 0,63 (0,43 a 0,93) con DTI (IC 95%) 59 (2 a 117).</p>	<p>Aunque se observó una reducción máxima del riesgo de condiloma después de recibir 3 dosis de la vacuna cuadrivalente contra el VPH, la recepción de 2 dosis de vacuna también se asoció con una reducción considerable del riesgo de condiloma, particularmente entre las mujeres menores de 17 años en la primera vacunación</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Herwejer E; Ploner A; Uhnöo I; Sundström K; Saprén P y Arnheim-Dahlström L.	2017	<p>“Timing of two versus three doses of quadrivalent HPV vaccine and associated effectiveness against condyloma in Sweden: a nationwide cohort study”.</p> <p>“Momento de dos versus tres dosis de vacuna tetravalente contra el VPH y eficacia asociada contra el condiloma en Suecia: un estudio de cohorte en todo el país” (24).</p>	<p>BMJ Journals http://bmjopen.bmj.com/content/7/6/e015021.info 7 Suecia</p>	<p>Volumen 07 Número</p>

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
<p>Cuantitativo Estudio de cohorte</p>	<p>Población y muestra: 264 498</p>	<p>Ficha de redacción de datos.</p>	<p>No referido</p>	<p>Se observa que las niñas que primero se vacunaron con dos dosis antes de los 17 años, la TIR de condiloma durante 0-3 meses entre la primera y la segunda dosis fue 1,96 (IC del 95%: 1,43 a 2,68) en comparación con el esquema estándar de tres dosis. Los TIR fueron 1.27 (IC 95% 0.63 a 2.58) y 4.36 (IC 95% 2.05 a 9.28) después de recibir dos dosis con 4-7 meses y más de 8 meses entre dosis, respectivamente.</p>	<p>Para la prevención del condiloma, un programa de dos dosis de la vacuna HPV con 4-7 meses entre la primera y segunda dosis puede ser tan efectivo como la vacunación estándar de tres dosis, para las mujeres vacunadas antes de los 20 años. Los resultados de este estudio observacional a nivel nacional respaldan los hallazgos de inmunogenicidad de los ensayos clínicos.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Número
Brotherton J; Malloy M; C.Budd A; Saville M; T.Drennan K; M.Gertig D.	2015	<p>“Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia”.</p> <p>“Efectividad de menos de tres dosis de vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano contra la neoplasia intraepitelial cervical cuando se administra mediante una programación de separación dosis estándar observacional de cohortes de mujeres jóvenes en Australia” (25).</p>	<p>Revista Papillomavirus Research https://doi.org/10.1016/j.pvr.2015.05.005 1:59-73 Australia</p>	<p>Volumen 01 Número</p>

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de Investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Estudio de cohorte observacional	Población: 1 317 200 muestra: 904,015 mujeres	Ficha de redacción de datos.	Se obtuvo autorización del Departamento de Salud y Envejecimiento y los Comités de Investigación y Ética Humana del Instituto Australiano de Salud y Bienestar.	La cantidad de dosis (1, 2 o 3) se asoció con tasas, siempre que las dosis se administraran antes del inicio de la evaluación; una dosis HR de grado alto 0,44 (IC 95% 0.32-0.59); dos dosis HR grado alto 0,63 (IC 95% 0,50-0,80); tres dosis HR grado alto 0,53 (95% CI 0,47-0,60).	Nuestros datos sugieren que menos de tres dosis de vacuna tetravalente contra el VPH brindan cierta protección contra la neoplasia intraepitelial cervical, incluso cuando se mide dentro de los 5 años en una población que incluye a los que eran sexualmente activos en el momento de la vacunación.

Tabla 2: Resumen de estudios sobre Efectividad de la vacuna tetravalente dos dosis comparadas con tres dosis en la prevención del virus papiloma humano para las adolescentes que aún no tuvieron actividad sexual.

Diseño de estudio / Titulo	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>“Horarios immunogenicity and reactogenicity of alternative de vacuna contra vph en Vietnam”.</p>	<p>En el análisis exploratorio predefinido que compara los niveles de anticuerpos antes de la tercera dosis, refiere niveles más altos de anticuerpos en el grupo de cronogramas alternativos de los 0, 12 y 24 meses. Esto es sorprendente dado que los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo y en el grupo de 0, 12 y 24 meses tuvo el intervalo más prolongado entre la recepción de la segunda dosis. Se sugiere continuar con estudios de una dosis de 2 en relación con un programa de 3 dosis.</p>	Alta	Fuerte	Vietnam
<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>“Inmunogenicidad de las 2 dosis de vacuna contra el VPH en adolescentes jóvenes vs 3 dosis en mujeres jóvenes”.</p>	<p>Entre las niñas que recibieron 2 dosis de vacuna contra el VPH con 6 meses de diferencia, no fueron inferiores a las mujeres jóvenes que recibieron 3 dosis de la vacuna. Debido a la pérdida de no inferioridad, se necesitan más datos sobre la duración de la protección antes de que se recomienden programas de dosis reducida.</p>	Alta	Fuerte	Canadá
<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>“Evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente contra el VPH usando 2 frente a 3 dosis al mes 21: Un mecanismo de vigilancia epidemiológica de los esquemas de vacunación alternativos”.</p>	<p>El esquema de dos dosis fue no inferior en comparación con el esquema de 3 dosis en niñas de la misma edad y con el grupo de mujeres adultas después de 21 meses de la primera dosis de vacuna contra el VPH, apoyando la reciente recomendación de la OMS.</p>	Alta	Fuerte	México

<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p> <p>“Inmunogenicidad comparativa y seguridad del virus del papiloma humano (HPV) -16/18 Vacuna adyuvada con AS04 y vacuna HPV-6/11/16/18 administrada de acuerdo con los esquemas de 2 y 3 dosis en niñas de 9 a 14 años: resultados al mes 12 de un ensayo aleatorizado”</p>	<p>El esquema de 2D, fueron significativamente más altos uno y 6 meses después de la última dosis de vacuna, después de la administración vacuna HPV-16/18 Y HPV-6/11/16/18. Mostró que un programa 2D de la vacuna con adyuvante AS04 para HPV-16/18 provocó respuestas de anticuerpos superiores en las niñas a las provocadas por 2D y 3D de la vacuna HPV-6/11/16/18 1 y 6 meses después de la última dosis de vacuna.</p>	Alta	Fuerte	China
<p>Revisión Sistemática Y meta análisis</p> <p>“Pruebas concluyentes de inmunogenicidad no inferior de dos en comparación con tres dosis de inmunización contra el VPH en los horarios de las niñas preadolescentes: una revisión sistemática y un metanálisis”.</p>	<p>La inmunización de dos dosis de las niñas tiene inmunogenicidad no inferior comparada con un esquema de tres dosis entre las mujeres jóvenes. Sin embargo, no se ha demostrado inmunogenicidad no inferior de dos comparados con los horarios de tres dosis dentro de las niñas en todos los puntos temporales. Debido a esta evidencia no concluyente, la implementación de la vacunación contra el VPH en dos dosis debe monitorearse de cerca.</p>	Alta	Fuerte	Ámsterdam
<p>Estudio de cohorte prospectivo</p> <p>“Inmunogenicidad y la infección por VPH después de uno, dos y tres dosis de la vacuna contra el VPH cuadrivalente en las chicas en la India: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico”</p>	<p>Los hallazgos sugieren que dos dosis de la vacuna tetravalente contra el VPH, administradas con un intervalo de 180 días o más entre las dosis, son inmunológicamente no inferior a la programación de tres dosis y ofrecen protección Contra VPH.</p>	Moderada	Débil	India

<p>Estudio de cohorte</p> <p>“Impacto del número de dosis de vacuna contra el virus del papiloma humano en el diagnóstico de verrugas genitales en una cohorte nacional de adolescentes estadounidenses”.</p>	<p>Las recomendaciones de 2 dosis parecen proporcionar una protección similar. Para asegurar la protección a largo plazo de las cohortes vacunadas son necesarios estudios prospectivos de la eficacia de los programas recomendados de dos dosis contra los criterios clínicos, como la infección persistente, las verrugas genitales y la displasia cervical.</p>	Moderada	Débil	USA
<p>Estudio de cohorte</p> <p>“Asociación de diferentes número de dosis de virus del papiloma humano tetravalente vaccine with incidencia de condiloma”</p>	<p>Aunque se observó una reducción de condiloma después de recibir 3 dosis de la vacuna quadrivalente contra el VPH, la recepción de 2 dosis de vacubna también se asoció con una reducción considerable del riesgo de condilomas particularmente entre las mujeres menores de 17 años en la primera vacunación.</p>	Moderado	Débil	Suecia
<p>Estudio de cohorte</p> <p>“Momento de dos versus tres dosis de vacuna tetravalente contra el VPH y eficacia asociada contra el condiloma en Suecia: un estudio de cohorte en todo el país”.</p>	<p>Para la prevención del condiloma, un programa de dos dosis de la vacuna HPV con 4-7 meses entre la primera y segunda dosis puede ser tan efectivo como la vacunación estándar de tres dosis, para las mujeres vacunadas antes de los 20 años</p>	Moderada	Débil	Suecia
<p>Estudio de cohorte observacional</p> <p>“Efectividad de menos de tres dosis de vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano contra la neoplasia intraepitelial cervical cuando se administra mediante una programación de separación dosis estándar observacional de cohortes de mujeres jóvenes en Australia”</p>	<p>Nuestros datos sugieren que menos de tres dosis de vacuna tetravalente contra el VPH brindan cierta protección contra la neoplasia intraepitelial cervical, incluso cuando se mide dentro de los 5 años en una población que incluye a los que eran sexualmente activos en el momento de la vacunación.</p>	Moderada	Débil	Australia

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

Se eligieron 10 artículos, encontrando que 20% de ellos corresponden a estudios de Suecia, los demás proceden de Vietnam (10 %), Canadá (10 %) y México (10%), Australia (10%) y Ámsterdam (10%), China, India, USA (10%). Considerando los diseños de investigación, se incluyó: cuatro ensayos clínicos aleatorizados, una revisión sistemática y meta análisis, cinco estudios de cohorte prospectiva.

Se examinó la efectividad de la administración de la vacuna tetravalente de dos dosis comparado con tres dosis en la prevención del virus del papiloma humano en adolescentes que aún no iniciaron actividad sexual. Para empezar, la investigación de Neuzil K. del 2011 (16), refiere niveles más altos de anticuerpos en el grupo de cronogramas alternativos de los 0, 12 y 24 meses de la vacuna tetravalente, llama la atención dado que los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo de intervalos más prolongado, entre la recepción de la segunda dosis. Por lo tanto, sugiere continuar con estudios de dos dosis en relación con un programa de tres.

Rengaswamy S (21), confirma hallazgos que dos dosis de vacuna tetravalente contra el VPH, administradas con un intervalo de 180 días o más, son inmunológicamente no inferiores al esquema de tres dosis y brindan protección. Sin embargo, Perkins R. (22), observa que la prevención de las verrugas genitales es más alta con la finalización de 3 dosis de la vacuna tetravalente y Herweijer E. (23), una reducción de condiloma; aunque las recomendaciones de

ambos concuerdan que 2 dosis parecen proporcionar una protección similar y se asocia con una reducción considerable de condilomas (22,23).

En el caso de Hernandez M. (18), refiere que sus hallazgos son consistentes con estudios previos que documentan que en términos de inmunogenicidad 2 dosis de la vacuna tetravalente en niñas de 9 a 10 años de edad no son inferiores a 3 dosis. Así mismo las niñas que recibieron las 2 dosis de vacuna tetravalente con 6 meses de diferencia, no fueron inferiores a las mujeres jóvenes que recibieron las 3 dosis (19) y para la prevención del condiloma el programa de dos dosis de la vacuna tetravalente con 4 a 7 meses, entre primera y segunda dosis puede ser tan efectivo como la vacunación estándar de tres dosis (24). Los datos sugieren que menos de tres dosis de vacuna tetravalente contra el VPH brindan cierta protección contra la neoplasia intraepitelial cervical (25). Con estas evidencias nos indica que la vacuna tetravalente con dos dosis es efectiva vs las tres dosis en un periodo no mayor de 6 meses a 21 meses de la primera dosis de vacuna contra el VPH, apoyando la reciente recomendación de la OMS (18).

Sin embargo, no se ha demostrado inmunogenicidad no inferior de dos comparados con los horarios de tres dosis dentro de las niñas en todos los puntos temporales. Debido a esta evidencia no concluyente, la implementación de la vacunación contra el VPH en dos dosis debe monitorearse de cerca (20).

De modo que para asegurar la protección a largo plazo de las cohortes vacunadas son necesarios estudios prospectivos de la eficacia de los programas recomendados de dos dosis contra los criterios clínicos como la infección persistente, las verrugas genitales y la displasia cervical (22), debido a la pérdida de no inferioridad, se necesitan más datos sobre la duración de la protección antes de que se recomienden programas de dosis reducida (17). Esto es importante para la salud pública mundial, ya que podría facilitar la introducción de programas de vacunación en países de bajos ingresos, donde

el costo y la infraestructura son barreras importantes para la implementación del programa (19).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre la efectividad de la administración de la vacuna tetravalente de dos dosis comparado con tres dosis en la prevención del virus del papiloma humano en adolescentes que aún no iniciaron actividad sexual, fueron hallados en la siguiente bases de datos Dialnet, Medline, Ebsco y Pub Met., en las cuales corresponden al tipo y diseño de estudios de revisiones sistemáticas, meta análisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte.

En los 10 artículos revisados, 9 de los 10 artículos (90%) muestran la efectividad de la administración de la vacuna tetravalente de dos dosis comparado con tres dosis en la prevención de verruga genitales, condilomas, infecciones persistentes y cierta protección contra la neoplasia intraepitelial del virus del papiloma humano en adolescentes que aún no iniciaron actividad sexual.

De 1 de 10 artículos (10%) refiere que menos de tres dosis de la vacuna tetravalente no ha demostrado inmunogenicidad no inferir de dos

comparado con la de tres dosis, debido a esta evidencia no concluyente la implementación de la vacunación debe monitorearse de cerca.

5.2. Recomendaciones

- Se recomienda al ministerio de salud implementar una dosis de refuerzo de la vacuna tetravalente por única vez, después de los 24 meses de la segunda dosis, ya que no se ha demostrado la duración de la protección del esquema de dos dosis.
- Se sugiere al colegio de enfermeros del Perú, que se realicen más investigaciones de alta evidencia en nuestro país y que permitan evidenciar la protección de la vacuna tetravalente con el esquema de dos dosis contra la displasia cervical.
- Se sugiere continuar con el monitoreo a la estrategia de la inmunización de dos dosis de la vacuna tetravalente ya que, ante esto, se puede continuar con los estudios sobre la cinética, duración y calidad de respuesta de los anticuerpos y finalmente, sobre la eficacia de las vacunas contra los resultados clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cobertura histórica vacunación contra el vph según región de salud Perú 2011-2015 [internet]. Lima: Voces ciudadanas; agosto 2016 [citado 2017 junio 27]. disponible desde: <http://www.vocesciudadanas.pe/index.php>
2. Belmonte E. La inmunización contra el virus del papiloma humano, junto al cribado y el tratamiento pre cáncer, puede eliminar por completo el cáncer de cérvix. En contra: el elevado coste de la vacuna y las reticencias culturales y sociales. [Internet]. España: Medicamentalia; marzo 2017 [citado 2017 junio 27]. disponible desde: <http://www.elmundo.es/elmundo/2017/datos/especiales/medicamentalia/vaccines/vph/>.
3. Ramos W. Vigilancia de lesiones precursoras, monitoreo y evaluación en la prevención y control del Cáncer Cervicouterino. [Internet]. Lima: Boletín epidemiológico del Perú; Del 29 de enero al 4 de febrero del 2017; (26) 1317:1318 [citado 2017 julio 01]. disponible desde : <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/05.pdf>
4. Registro de cáncer de lima metropolitana incidencia y mortalidad 2010 – 2012 [Internet]. Lima: Departamento de epidemiología y estadística del cáncer instituto nacional de enfermedades neoplásicas; 2016; (5): 73 [citado 2017 julio 01]. disponible desde: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/3774.pdf>
5. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013 [internet]. Lima: Ministerio de Salud-Dirección General de Epidemiología; noviembre 2013; (31) [citado 2017 julio 01]. disponible desde: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
6. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C,

Lazcano-Ponce E, Herrero R. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. Salud Publica México. 2010 (52) :544-559.

7. Franceschi S, Clifford G, Plummer M. Perspectivas de prevención primaria de cáncer cervical en países en desarrollo. Salud pública México. Investigación en salud (Internet). 2010, April. [Citado el 01 de mayo 2018]. Disponible desde: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ginecologia/vol53_n2/pdf/A08V53N2.pdf
8. Documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) [Internet]. OMS. [citado 2017 julio 01]. Disponible desde:http://www.who.int/immunization/documents/HPV_PP_introd_letter_Spanish.pdf
9. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. Epidemiología y Salud Pública Madrid, España. 2015 (33):342-54 [citado 2017 Julio 05].
10. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2007 (56) :1-24. Disponible en: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr56e312a1.htm
11. Castellsagué X, San Martín M, Cortés J, González A, Remy V. Impacto de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH) tipos 6, 11, 16 y 18 en las enfermedades asociadas al VPH en España. Prog Obstet Ginecol 2008;51(9):520-30
12. Demuestran efectividad de usar solo dos dosis de vacuna contra VPH para tratar verrugas genitales. [Internet]. Salud que más personas vivan más y mejor. Publicaciones científicas; 15 de mayo de 2017 [citado 2017 Julio 10]. Disponible desde: <http://www.salud.carlosslim.org/demuestran->

efectividad-de-usar-solo-dos-dosis-de-vacuna-contra-vph-para-tratar-verrugas-genitales/.

13. Beltrán O. Revisiones sistemáticas de la literatura. Rincón Epidemiológico. [citado 2017 Julio 10] Disponible desde: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v20n1/v20n1a09.pdf>.
14. Ministerio de salud [Internet]. Perú: minsagobpe; 2016 [actualizado 10 junio 2018; citado 10 julio 2017]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/?op=51¬a=18786>
15. Medina E. La revisión sistemática y su relación con la práctica basada en la evidencia en salud: Scielo; Rev. Fac. med. Chile (Internet). 2010, 18 (4) [Citado el 18 de mayo 2018]. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n4/es_23.pdf
16. Neuzil K; Canh D. Immunogenicity and Reactogenicity of Alternative Schedules of HPV Vaccine in Vietnam A Cluster Randomized Noninferiority Trial. Investigación en salud (Internet). 2011, April. [Citado el 01 de mayo 2018]. Disponible desde: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/896683> 305(14):1424-1431 Vietnam
17. Dobson S; Mcbeil S. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescent's vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. Investigación en salud (Internet). 2013, Mayo. [Citado el 01 de Mayo del 2018]. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632723309> (17): 1793 – 1802canada
18. Hernandez M; Torres L. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using 2 versus 3 doses at month 21: An epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. Investigación en salud (Internet). 2016, Jul. [Citado 18 mayo

2018]. Disponible desde:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962716/12> (1): 30 – 38
Mexico

19. Leung TF; Liu AP. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to two- and three-dose schedules in girls aged 9–14 years: results to month 12 from a randomized trial. *Investigación en salud (Internet)*. 2015, June. [Citado 18 mayo 2018]. Disponible desde:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1050570>
11(7):1689-1702 China

20. Donken R; Knol M. Inconclusive evidence for non-inferior immunogenicity of two- compared with three-dose HPV immunization schedules in preadolescent girls: A systematic review and meta-analysis. *Investigación en salud (Internet)*. 2015, Febrero. [Citado el 18 de mayo 2018]. Disponible desde:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016344531500064X71>
(01): 61 – 73 Amsterdam

21. Rengaswamy S; Priya R. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Investigación en salud (Internet)*. 2016, January. [Citado el 18 de mayo 2018]. Disponible desde:
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00414-3/abstract?code=lancet-site17](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00414-3/abstract?code=lancet-site17) (1): 67-77 India

22. Perkins R, Mengyun L. Impact of Number of Human Papillomavirus Vaccine Doses on Genital Warts Diagnoses Among a National Cohort of U.S. Adolescents. *Investigación en salud (Internet)*. 2017, June. [Citado el 18 de mayo 2018]. Disponible desde:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2849928844> (6): 365-370.
USA

23. Herweijer E; Leval A. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *Investigación en salud (Internet)*. 2014, February. [Citado el 21 de Mayo de 2018]. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24519299311>(6): 597 - 603 Suecia
24. Cordero F; Herweijer E. Timing of two versus three doses of quadrivalent HPV vaccine and associated effectiveness against condyloma in Sweden: a nationwide cohort study. *Investigación en salud (Internet)*. 2017, June. [Citado el 21 de Mayo de 2018]. Disponible desde: <http://bmjopen.bmj.com/content/7/6/e015021>. info Suecia
25. Brotherton J; Malloy M. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia. *Investigación en salud (Internet)*. 2015, Mayo. [Citado el 21 de Mayo de 2018]. Disponible desde: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2015.05.005> 1:59-Australia