



**Universidad  
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE POSTGRADO PROFESIONAL DE ENFERMERÍA  
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD  
ESPECIALIDAD: ENFERMERIA ONCOLÓGICA**

**EFICACIA DE LA VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL  
PAPILOMA HUMANO APLICADA A MUJERES MENORES DE 45 AÑOS EN  
LA PREVENCIÓN DEL CANCER DE CUELLO UTERINO.**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
ENFERMERIA ONCOLÓGICA**

Presentado por:

**AUTORES:** ARÁMBULO FIGUEROA, LUIS ENRIQUE  
CRUZ ZAPATA, LIGIA MAVEL

**ASESOR:** Mg. CESAR ANTONIO BONILLA ASALDE

**LIMA-PERÚ**

**2017**



## **DEDICATORIA**

A nuestras familias por brindarnos su cariño, educarnos con valores, por su constante apoyo y comprensión durante nuestra vida personal y profesional.

## **AGRADECIMIENTO**

A nuestros maestros de la Universidad Norbert Wiener por contribuir con nuestra formación profesional, guiándonos y motivándonos permanentemente para la culminación del presente estudio.

**ASESOR:** Mag. Cesar Antonio Bonilla Asalde

**JURADO**

**Presidente:** Mg. Julio Mendigure Fernández

**Secretario :** Dra. Rosa Perez Siguas

**Vocal** : Dr. Hernán Matta Solis

## INDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b>	
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	6
1.3. Objetivo	6
<b>CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS</b>	
2.1. Diseño de estudio: Revisión Sistemática	7
2.2. Población y muestra	7
2.3. Procedimiento de recolección de datos	7
2.4. Técnica de análisis	9
2.5. Aspectos éticos	9
<b>CAPITULO III: RESULTADOS</b>	
3.1. Tablas	10

<b>CAPITULO IV: DISCUSIÓN</b>	
4.1. Discusión	23
<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
5.1. Conclusiones	26
5.2. Recomendaciones	27
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	28

## INDICE DE TABLAS

**Tabla 1:** Estudios revisados sobre eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano aplicada a mujeres menores de 45 años, en la prevención del cáncer de cuello uterino.

**Tabla 2:** Sobre eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano aplicada a mujeres menores de 45 años, en la prevención del cáncer de cuello uterino.

## RESUMEN

**Objetivo:** Sistematizar la evidencia acerca de la eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano aplicada a mujeres menores de 45 años, en la prevención del cáncer de cuello uterino.

**Metodología:** Revisión sistemática observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones, la búsqueda se ha restringido a artículos con texto completo y los artículos seleccionados se sometieron a una lectura crítica, se analizaron de acuerdo a la evidencia y fuerza de recomendación según el sistema GRADE. Se eligieron 10 artículos, encontrando que 20% de ellos corresponden a estudios de España, los demás proceden de Argentina (20 %), Brasil (10 %), Japón (10 %) y Colombia (10%), Canadá (10%), Australia (10%) y México (10%). Considerando los diseños de investigación, se incluyó: cuatro ensayos controlados aleatorizados, dos revisiones sistemáticas, dos metaanálisis, dos estudios de casos y controles.

**Resultados:** La vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano es eficaz entre un 80 a 100% para reducir la aparición de lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales de grado 2 y 3, también demostró una alta inmunogenicidad y seguridad aceptable. Al aplicar la vacuna la incidencia de infección por virus del papiloma disminuyó en un 87,6% y la efectividad de dos dosis para la prevención de lesiones de alto grado fue 76% y con tres dosis del 84%.

**Conclusiones:** Es altamente eficaz la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano aplicada a mujeres menores de 45 años, en la prevención del cáncer de cuello uterino.

**Palabras clave:** “eficacia”, “vacuna”, “virus del papiloma humano”, “prevención”, “cáncer de cuello uterino”

## ABSTRACT

**Objective:** To systematize the evidence about the effectiveness of the tetravalent vaccine against the human papillomavirus applied to women under 45 years of age, in the prevention of cervical cancer.

**Methodology:** Observational and retrospective systematic review, which synthesizes the results of multiple investigations, the search has been restricted to articles with full text and the selected articles were subjected to a critical reading, analyzed according to the evidence and strength of recommendation according to the GRADE system. Ten articles were chosen, finding that 20% of them correspond to studies from Spain, the rest come from Argentina (20%), Brazil (10%), Japan (10%) and Colombia (10%), Canada (10%) , Australia (10%) and Mexico (10%). Considering the research designs, we included: four randomized controlled trials, two systematic reviews, two meta-analyzes, two case-control studies.

**Results:** The tetravalent vaccine against the human papilloma virus is effective between 80 to 100% to reduce the appearance of neoplastic cervical intraepithelial lesions of grade 2 and 3, also showed a high immunogenicity and acceptable safety. When the vaccine was applied, the incidence of papillomavirus infection decreased by 87.6% and the effectiveness of two doses for the prevention of high-grade lesions was 76% and three doses of 84%.

**Conclusions:** The tetravalent vaccine against the human papilloma virus applied to women under 45 years of age in the prevention of cervical cancer is highly effective.

**Keywords:** "efficacy", "vaccine", "human papilloma virus", "prevention", "cervical "

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Planteamiento del problema.**

El cáncer cervical es el tercer tipo de cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo y constituye un importante problema de salud pública. Según GLOBOCAN, la Agencia Internacional para la Investigación del Registro de Cáncer, de los 530.000 casos diagnosticados en todo el mundo en el año 2008 se produjeron 68,220 en América Latina y el Caribe (1).

Siendo los países en vías de desarrollo los que alcanzan más de un 85% de la carga mundial de la enfermedad; en estos países cáncer de cuello uterino representa el 13% de todos los cánceres femeninos. América Latina y el Caribe son una región de alto riesgo, con una incidencia (tasa estandarizada por edad) de 23,5 / 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad de 10,8 / 100.000 habitantes (2).

En el Perú, el Cáncer de cuello uterino es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres, se estima que cada año se presentan alrededor de 5000 nuevos casos (tasa de incidencia acumulada 30,9 x 100000 mujeres) y representa 44 924 años de vida perdidos ajustados por discapacidad. En nuestro país se implementó el programa de tamizaje de papanicolau desde 1974, sin embargo, más de 2500 mujeres fallecen debido a esta enfermedad con una tasa de mortalidad 14,6 x 100 000 mujeres (3).

Dentro de las causas del cáncer de cuello uterino tenemos a las infecciones de transmisión sexual (ITS) son las más frecuentes entre las enfermedades infecciosas de declaración obligatoria, y entre ellas, las infecciones por el Virus del Papiloma Humano (VPH) las de mayor incidencia. La mujer y el hombre pueden ser portadores y vehículos de la infección por VPH; la vía de transmisión más frecuente es la sexual, la adquisición al comienzo de las relaciones sexuales es muy alta; es más común en mujeres jóvenes<sup>1</sup> sexualmente activas (4).

Se ha determinado que el virus del papiloma humano es un gran problema de salud epidemiológico, debido a su amplia distribución su prevalencia y sus posibles consecuencias, por eso: en el marco de la intensificación de las actividades de la OMS contra el cáncer, los estados miembros de la organización adoptaron una resolución para la prevención y el control del cáncer (5).

El virus del papiloma humano es un virus de tamaño pequeño, no encapsulado, virus ADN de doble cadena circular. Existen varios subtipos, entre ellos son carcinogénicos o de alto riesgo a los tipos 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-67-68-73-82. Y los de bajo riesgo encontrados comúnmente fueron los 6-11-40-42-43-44-54-55-57- 61-62-64-69-70-71-72-81-83-84 y CP6108. Además del Cáncer Cérvico-Uterino (CCU), también produce cáncer de vagina, vulva, ano, pene y orofaríngeo; enfermedades benignas como las verrugas, condilomas genitales y patología de las vías aéreas superiores como la Papilomatosis respiratoria recurrente (6).

Casi todas las mujeres adultas han contraído el virus del papiloma humano en algún momento de la vida pero, en su abrumadora mayoría, la infección por el virus del papiloma humano desaparece entre los seis meses y los dos años siguientes sin causar ningún signo de enfermedad. No obstante, en los casos raros en los que la infección por el virus del papiloma humano no desaparece o

es persistente, el riesgo de aparición de lesiones cervicouterinas precancerosas (que preceden la aparición de cáncer de cuello uterino) es mayor. Para la aparición de este cáncer es necesaria una infección persistente con lo que se conoce como serotipos de alto riesgo (carcinógenos), especialmente los tipos 16 y 18 del VPH, que son los más habituales en los casos de cáncer de cuello uterino en todo el mundo (7)

Con el objetivo de reducir la carga de enfermedad relacionada con el Virus del Papiloma Humano se han desarrollado vacunas no infecciosas, adyuvadas, compuestas por partículas similares al virus de papiloma humano la vacuna tetravalente contra los virus del papiloma tipo 16,18, 6 y 11 y la vacuna bivalente contra los virus del papiloma tipo 16 y 18 (6).

Son vacunas profilácticas, sin efecto terapéutico sobre cualquier patología causada por VPH, son inmunógenas, carecen de ADN viral, de capacidad infectiva, replicativa y oncogénica. Las dos vacunas disponibles son: Gardasil®, vacuna tetravalente aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2006; Cervarix®, vacuna bivalente aprobada por la EMA en 2007 (8).

La vacunación contra el HPV es una intervención importante en salud pública que afecta a un gran porcentaje de la población, su implementación impacta en el presupuesto de los países y genera importantes consecuencias sanitarias a largo plazo, por lo que se vuelve fundamental contar con la información sólida para tomar decisiones. Sobre todo en países de medianos y bajos ingresos como los de Latinoamérica y el Caribe (9).

El cáncer cervicouterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, que se pueden suceder en etapas de displasia leve, moderada y severa. Evolucionan a cáncer in situ (circunscrito

a la superficie epitelial) y/o a cáncer invasor, en que el compromiso traspasa la membrana basal (10)

Las vacunas se evalúan de dos maneras: evaluación de la eficacia y de efectividad. La eficacia se evalúa en forma experimental, en el laboratorio, y una vez la vacuna haya superado la evaluación de la eficacia se evalúa la efectividad. La evaluación de la efectividad se lleva a cabo realizando estudios en una sociedad aleatoria y con condiciones reales. La efectividad de la vacuna es una medida de cómo funcionan las vacunas contra enfermedades inmunoprevenibles que utilizan en circunstancias habituales en la comunidad y no específicamente en un ensayo controlado aleatorizado. La eficacia de la vacuna remite a los estudios sobre los efectos de la vacuna que se producen bajo condiciones controladas aleatorias, en las que los individuos son asignados a un grupo, ya sea al grupo de personas vacunadas o al otro grupo que no recibió la vacuna, pero en su lugar se les administró un placebo (11).

Se denomina placebo a una intervención diseñada para simular una terapia médica, que no tiene efectos específicos para la condición que está siendo aplicada. El efecto placebo es la modificación, muchas veces fisiológicamente demostrable, que se produce en el organismo como resultado del estímulo psicológico inducido por la administración de una sustancia inerte, de un fármaco o de un tratamiento (12).

El análisis de esta situación en el Perú, planteó la necesidad de realizar una revisión sistemática de la eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano aplicada a mujeres de menores de 45 años, en la prevención del cáncer de cuello uterino, por el análisis del contexto del aumento de la incidencia del cáncer de cuello uterino en la realidad peruana.

Por medio de la evidencia clínica se pueden proponer protocolos que justifiquen la aplicación masiva y su inclusión dentro de las vacunas

obligatorias durante la preadolescencia para hacer un seguimiento en los índices de esta patología a largo plazo. El control de esta enfermedad podría generar un alto impacto en la salud femenina, no solo durante la edad fértil sino después, evitando los altos costos que genera la atención del cáncer por hospitalizaciones, hemorragia genital y desarrollo de inmunodeficiencia (propias del cáncer) para garantizar mujeres sanas y productivas en la sociedad.

## 1.2. Formulación del problema

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

<b>P = Paciente/ Problema</b>	<b>I = Intervención</b>	<b>C = Intervención de comparación</b>	<b>O = Outcome Resultados</b>
Mujeres menores de 45 años.	Vacuna tetavalente contra el Virus del papiloma humano	Placebo	Eficacia: prevención del cáncer de cuello uterino.

¿Cuál es la eficacia de la vacuna tetavalente contra el virus del papiloma humano aplicada a mujeres menores de 45 años en la prevención del cáncer de cuello uterino?

## 1.3. Objetivo

Sistematizar la evidencia acerca de la eficacia de la vacuna tetavalente contra el virus del papiloma humano aplicada a mujeres menores de 45 años en la prevención del cáncer de cuello uterino.

## **CAPITULO II: MATERIALES Y METODOS**

### **2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática.**

Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las cuales la unidad de análisis son los estudios originales primarios. Constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación. Además, son imprescindibles para la práctica de una enfermería basada en la evidencia y una herramienta fundamental en la toma de decisiones de la práctica Clínica (13).

### **2.2. Población y muestra**

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

### **2.3. Procedimiento de recolección de datos**

La recolección de datos se realizó a través de la revisión sistemática de artículos de investigación internacionales, que tuvieron como tema principal eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano aplicada a mujeres menores de 45 años en la prevención del cáncer de cuello uterino; de todos los artículos que se encontraron, se incluyeron los

más importantes según nivel y calidad de evidencia y se excluyeron los menos relevantes.

Se estableció la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

Además, se verificó los términos en los descriptores de ciencias de la salud (Decs) para poder mejorar el acceso a los artículos de revistas científicas.

Eficacia – Effectiveness

Vacuna Tetravalente Recombinante contra el Virus del Papiloma Humano tipos 6,11,16,18

Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, types 6,11,16,18

Neoplasias – Neoplasms- cáncer

Papillomavirus Humano 18- Human Papillomavirus18

Papillomavirus Humano 16- Human Papillomavirus16

Papillomavirus Humano 11- Human Papillomavirus11

Papillomavirus Humano 6- Human Papillomavirus 6

Mujeres- Women

El algoritmo utilizado para la búsqueda es:

Eficacia AND Vacuna Tetravalente Recombinante contra el Virus del Papiloma Humano tipos 6,11,16,18 AND Mujeres

Cáncer uterino AND Mujeres OR Neoplasias

Vacuna Tetravalente Recombinante contra el Virus del Papiloma Humano tipos 6,11,16,18 AND Papillomavirus AND mujeres

Bases de Datos:

- Google académico, Lilacs, Scielo, Pubmed, Cochrane.

#### **2.4. Técnica de análisis**

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de tablas con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, 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 los artículos nacionales e internacionales, así como una evaluación crítica e intensiva de cada artículo de acuerdo a los criterios técnicos establecidos y a partir de ello establecer la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo.

#### **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.

## CAPITULO II: RESULTADOS

**3.1. Tablas 1:** Resumen de estudios sobre eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano aplicada a mujeres menores de 45 años en la prevención del cáncer de cuello uterino.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, y colaboradores	2012	Seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna recombinante quadivalente HPV (tipos 6, 11, 16, 18) en mujeres adultas de 24 a 45 años de edad (14).	British Journal of cancer <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137403/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137403/</a> COLOMBIA	Volumen 105 y Número 1

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa Ensayo controlado aleatorizado	3819 mujeres entre 24 - 45 años de edad.	No referido	Consentimiento informado	La eficacia de la vacuna frente a la incidencia combinada de infección persistente, relacionada con HPV 6/11/16/18 en la población por protocolo fue del 88,7% (IC del 95%: 78,1, 94,8). La eficacia para las mujeres seropositivas y negativas para el tipo de VPH de la vacuna en el momento de la inscripción que recibieron al menos 1 dosis fue de 66.9% (IC del 95%: 4.3, 90.6). En el mes 48, 91,5, 92,0, 97,4 y 47,9% de las mujeres vacunadas eran seropositivas al VPH 6/11/16/18, respectivamente. No se informaron experiencias adversas graves relacionadas con la vacuna.	La vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano ha demostrado una alta eficacia, inmunogenicidad y seguridad aceptable en mujeres de 24 a 45 años.

### DATOS DE LA PUBLICACION

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Fonseca S; Caetano R; Braga U; Frances V.	2013	Eficacia de las vacunas disponibles comercialmente contra la infección por papilomavirus en las mujeres: una revisión sistemática y meta-análisis (15).	Revista de salud publica <a href="http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2013001300004&amp;script=sci_abstract&amp;tlng=es">http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2013001300004&amp;script=sci_abstract&amp;tlng=es</a>  BRASIL	Volumen 29 y Número 2

### CONTENIDO DE LA PUBLICACION

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa  Metaanálisis	Población: 646 estudios  Muestra: 378 estudios  6 ensayos controlados aleatorizados.	Artículos	No referido	La vacuna reduce el riesgo de las lesiones precursoras del cáncer, con una eficacia de 97% (IC95%: 90-99) para neoplasias cervicales intraepiteliales grado 2 y 96% (IC95%: 89-99) para neoplasias cervicales intraepiteliales grado 3, en el análisis por protocolo.	La vacunación profiláctica previene las lesiones de neoplasias intraepiteliales cervicales en mujeres de 15 a 45 años por parte de los subtipos virales durante al menos cinco años.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Álvarez J.	2012	Efectividad de la vacuna contra el papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cuello uterino (16).	Observatorio de Salud Universidad Juan a Maza <a href="http://www.umaza.edu.ar/archivos/file/Efectividad%20de%20la%20vacuna%20contra%20el%20HPV.pdf">http://www.umaza.edu.ar/archivos/file/Efectividad%20de%20la%20vacuna%20contra%20el%20HPV.pdf</a>	No referido
ARGENTINA				

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
<p>Cuantitativa</p> <p>Revisión sistemática</p>	<p>11 artículos</p> <p>02 ensayos aleatorizados controlados</p>	Artículos	No referido	Se halló que la vacuna es eficaz en un 100% para reducir la aparición de lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales de grado 2 y 3 relacionadas con el virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16,18.	Las vacunas contra el virus del papiloma humano tienen un alto grado de eficacia inmunológica, clínica y de seguridad al ser administradas y esto se traduce en prevención del desarrollo de lesiones precancerosas.

#### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Rey L; Ciapponi A; Pichon A.	2012	Eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer de cuello uterino: Revisión sistemática y Metaanálisis (9).	Scielo-Revista Argentina de Pediatría <a href="http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0325-00752012000600005">http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0325-00752012000600005</a>  ARGENTINA	Volumen 110 , Número 6

#### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa  Metaanálisis	Población:168 estudios.  Muestra:91 estudios.  03 Ensayo controlado aleatorio	Artículos	No referido	Para mujeres vacunadas, se encontraron perfiles de seguridad en un 90% en la prevención de lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales grado 2 y asociadas al virus del papiloma serotipo 6, 11,16 y 18.	Las vacunas actualmente disponibles son eficaces, seguros y capaces de prevenir lesiones de neoplasias intraepiteliales

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Dillner J, Susanne K , Cosette M, Kristján S.	2013	Un análisis combinado de los protocolos 013 (FUTURE I) y 015 (FUTURE II) para el estudio de la vacuna tetravalente contra el HPV y su eficacia para la profilaxis de las lesiones asociadas. (17).	Paraninfo Digital <a href="http://www.intramed.net/contenido/ver.asp?contenidoID=66962">http://www.intramed.net/contenido/ver.asp?contenidoID=66962</a>  ESPAÑA	Volumen 340

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa  Ensayo controlado aleatorio	Población: 7.622 mujeres de 16 a 26 años  Muestra: 5.125 mujeres de 16 a 26 años	No referido	Consentimiento informado	La eficacia de la vacuna contra las lesiones relacionadas con los serotipos del virus del papiloma humano, fue del 96% para las neoplasias intraepiteliales cervicales grado I; 100% para la neoplasia intraepitelial vulvar y 99% para el condiloma	La vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano posee una elevada eficacia profiláctica contra las neoplasias intraepiteliales cervicales, vulvovaginal de bajo grado y el condiloma, atribuidas a los serotipos 6, 11, 16 y 18.

## DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Hiroyuki Y; Ebihasa K; Yoshiyuki T; Kilchiro N.	2013	Eficacia de la vacuna quadrivalente del virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18) (GARDASIL) en mujeres japonesas de 18 a 26 años (18).	Cancer science  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331518">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331518</a>  JAPON	Volumen 104, Número 04

## CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa  Ensayo controlado aleatorio	Población: 1030 mujeres de 18 a 26 años.  400 mujeres	No referido	Consentimiento informado	Se evaluó la eficacia de la vacuna mediante la aplicación aleatoria de placebo o gardasil. Se realizo pruebas de DNA y presencia de anticuerpos neutralizadores del virus del papiloma humano. La infección persistente por virus del papiloma humano cayó 87,6% 0,001, infección por virus del papiloma humano cayó 73,1% p 0,007 en las pacientes vacunadas. La vacuna fue bien tolerada.	La vacuna quadrivalente contra el Virus del papiloma humano reduce significativamente la adquisición de infección y enfermedad clínica causada por el VPH tipo 6, 11, 16 y 18.

## DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Rambout L ; Hopkins L ; Hutton B ; Fergusson D.	2013	La vacunación profiláctica contra la infección por virus del papiloma humano y la enfermedad en las mujeres: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (19).	Revista Medical knowledge that matters CMAJ. JAMC. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671238">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671238</a> CANADÁ	Volume 177 y Número 05

## CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumento	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativa  Revisión sistemática	Población: 456 artículos.  Muestra: 15 ensayos clínicos aleatorizados	Artículos	No referido	Los resultados mostraron que el tratamiento profiláctico de vacunación contra el VPH se asocia con una reducción del 95% en la frecuencia de lesiones de alto grado del cuello uterino causadas por cepas de la vacuna contra el virus del papiloma humano en comparación con grupos de control.	La vacuna del virus del papiloma humano profiláctica es altamente eficaz en la prevención de la infección por virus del papiloma y las enfermedades precancerosas del cuello uterino.

### DATOS DE LA PUBLICACION

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Bruni L; Serrano B; Bosch X; Castellsagué X.	2015	Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad (20).	Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica <a href="http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-vacuna-frente-al-virus-del-S0213005X15001408">http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-vacuna-frente-al-virus-del-S0213005X15001408</a>	Volumen 33 y Número 5
ESPAÑA				

### CONTENIDO DE LA PUBLICACION

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativo  Ensayo controlado aleatorio	Población: 3.819 mujeres con edades comprendidas entre los 24 y los 45 años de edad  Muestra: 1013 mujeres con edades comprendidas entre los 24 y los 45 años de edad	Ficha de observación y seguimiento	Consentimiento informado	Los resultados de los ensayos clínicos realizados en mujeres, han permitido establecer el marco de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna en un 95% contra el virus del papiloma humano.	La vacuna tetravalente demuestra seguridad, inmunogenicidad y eficacia en la prevención de infecciones por virus del papiloma humano y lesiones precancerosas, especialmente si se administran en adolescentes antes de la exposición al virus.

### DATOS DE LA PUBLICACION

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Crowe E. y Col	2014	La vacuna cuadrivalente contra el HPV fue efectiva en la reducción de las lesiones cervicales (21).	Revista British Medical Journal <a href="http://www.foroaps.org/files/da132ae373851978c34b90c0be89c5a0.pdf">http://www.foroaps.org/files/da132ae373851978c34b90c0be89c5a0.pdf</a>	Volumen 17 y Número 4
AUSTRALIA				

### CONTENIDO DE LA PUBLICACION

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativo  Estudio de casos y controles	Población: 4356 mujeres de 11 a 27 años  Muestra: 3476 mujeres de 11 a 27 años	cuestionario	Consentimient o informado	La efectividad de dos dosis para la prevención de lesiones de alto grado fue 76% y la de tres dosis, 84%. Se observaron similares tendencias para lesiones más diferenciadas (de menor grado)	Tanto el esquema completo como la vacunación parcial con dos dosis proveen protección contra las lesiones cervicales de alto grado confirmadas por histología.

### DATOS DE LA PUBLICACION

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Susanne K, Sigurdsson K; Iversen O; Hernández M; Wheeler C; Pérez G; y colaboradores.	2013	Un análisis agrupado de la eficacia profiláctica continúa de la vacuna contra el Papilomavirus Humano Quadrivalente (Tipos 6/11/16/18) contra las lesiones genitales cervicales y externas de alto grado (22).	Cancer Prevention Research y Institute of translational Health Sciences <a href="https://iths.pure.elsevier.com/en/publications/a-pooled-analysis-of-continued-prophylactic-efficacy-of-quadrival">https://iths.pure.elsevier.com/en/publications/a-pooled-analysis-of-continued-prophylactic-efficacy-of-quadrival</a> MEXICO	Volumen 2 y Número 10

### CONTENIDO DE LA PUBLICACION

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Cuantitativo Estudio de casos y controles	Un total de 18.174 mujeres de 16 a 26 años	Cuestionario y ficha de observación	Consentimiento informado	La eficacia de la vacuna frente a las lesiones cervicales de alto grado relacionadas con el virus del papiloma humano tipo 6/11/16/18 en la población por protocolo fue de 98,2% (IC del 95%, 93,3-99,8,	La vacuna quadrivalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6/11/16/18) proporciona una alta eficacia profiláctica sostenida contra la neoplasia intraepitelial cervical, vaginal y vulvar de alto grado a través de un seguimiento medio de 42 meses.

**Tabla 2:** Resumen de estudios sobre eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano aplicada en mujeres menores de 45 años en la prevención del cáncer de cuello uterino.

<b>Tabla 01: Resumen de estudios</b>				
<b>Diseño de Estudio/Título</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>Calidad de evidencias (según sistemas de Grade)</b>	<b>Fuerza de Recomendación</b>	<b>País</b>
<p><b>Ensayo controlado aleatorio</b></p> <p>Seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna recombinante quadrivalente HPV (tipos 6, 11, 16, 18) en mujeres adultas de 24 a 45 años de edad.</p>	<p>La vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano ha demostrado una alta eficacia, inmunogenicidad y seguridad aceptable en mujeres de 24 a 45 años.</p>	Alta	Fuerte	Colombia
<p><b>Metaanálisis</b></p> <p>“Eficacia de las vacunas disponibles comercialmente contra la infección por papilomavirus en las mujeres: una revisión sistemática y meta-análisis”</p>	<p>La vacunación profiláctica previene la infección por virus del papiloma humano en mujeres de 15 a 45 años parte de los subtipos virales durante al menos cinco años.</p>	Alta	Fuerte	Brasil
<p><b>Revisión Sistemática</b></p> <p>“Efectividad de la vacuna contra el papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cuello uterino”</p>	<p>Las vacunas contra el virus del papiloma humano tienen un alto grado de eficacia inmunológica, clínica y de seguridad al ser administradas y esto se traduce en prevención del desarrollo de lesiones precancerosas.</p>	Alta	Fuerte	Argentina
<p><b>Meta análisis</b></p> <p>“Eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer de cuello uterino: Revisión sistemática y Metaanálisis”</p>	<p>Las vacunas actualmente disponibles son eficaces, seguras y capaces de prevenir lesiones de neoplasias intraepiteliales.</p>	Alta	Fuerte	Argentina

<b>Ensayo controlado aleatorio</b>	Un análisis combinado de los protocolos 013 (FUTURE I) y 015 (FUTURE II) para el estudio de la vacuna tetravalente contra el HPV y su eficacia para la profilaxis de las lesiones asociadas.	La vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano posee una elevada eficacia profiláctica contra las neoplasias intraepiteliales cervicales, vulvovaginal de bajo grado y el condiloma, atribuidas a los serotipos 6, 11, 16 y 18.	Alta	Fuerte	España
<b>Ensayo controlado aleatorio</b>	Eficacia de la vacuna cuadrivalente del virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18) (GARDASIL) en mujeres japonesas de 18 a 26 años.	La vacuna cuadrivalente contra el Virus del papiloma humano reduce significativamente la adquisición de infección y enfermedad clínica causada por el VPH tipo 6, 11, 16 y 18.	Alta	Fuerte	Japón
<b>Revisión Sistemática</b>	La vacunación profiláctica contra la infección por virus del papiloma humano y la enfermedad en las mujeres: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios.	La vacuna del virus del papiloma humano profiláctica es muy eficaz en la prevención de la infección por virus del papiloma y las enfermedades precancerosas del cuello uterino.	Alta	Fuerte	Canadá
<b>Ensayo controlado aleatorio</b>	Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad	La vacuna tetravalente demuestra seguridad, inmunogenicidad y eficacia en la prevención de infecciones por virus del papiloma humano y lesiones precancerosas, especialmente si se administran en adolescentes antes de la exposición al virus.	Alta	Fuerte	España

<b>Estudio de casos y controles</b>	Tanto el esquema completo como la vacunación parcial con dos dosis proveen protección contra las lesiones cervicales de alto grado confirmadas por histología	Moderada	Débil	Australia
<b>Estudio de casos y controles</b>	La vacuna quadrivalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6/11/16/18) proporciona una alta eficacia profiláctica sostenida contra la neoplasia intraepitelial cervical, vaginal y vulvar de alto grado a través de un seguimiento medio de 42 meses.	Moderada	Débil	México

## CAPITULO IV: DISCUSIÓN

En la búsqueda de datos se examinó la eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano aplicada a mujeres menores de 45 años, en la prevención del cáncer de cuello uterino.

Se encontraron diversos artículos científicos y para ello se utilizó la base de datos Pubmed, Lilacs, Medline, Elsevier, Google Académico.

Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática, muestran que del total de 10 artículos revisados, el 90% (n=10/09) de estos, muestran que la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano es eficaz para la prevención del cáncer de cuello uterino en mujeres menores de 45 años.

Rey L (9) Álvarez J (16) y Castellsaqué X. (14) afirman que la vacuna contra el virus del papiloma humano demostró una alta eficacia, inmunogenicidad y seguridad aceptable.

Fonseca S. (15) y Rambout L. (19) refieren que la vacunación previenen la infección por virus del papiloma humano y las enfermedades precancerosas del cuello uterino en mujeres comprendidas entre las edades de 15 a 45 años sin infección previa.

Encontramos a Bruni L. (20) que manifiestan que actualmente hay dos vacunas frente al virus del papiloma humano, la vacuna bivalente para los genotipos 16 y

18 del virus del papiloma humano y la cuadrivalente para los genotipos 6, 11, 16 y 18. En ambos estudios las dos vacunas han demostrado datos de alta eficacia en la prevención de infecciones por virus del papiloma humano y lesiones precancerosas.

Hiroyuki Y. (18) afirma que la vacuna quadrivalente contra el virus del papiloma humano podría reducir significativamente la adquisición de infección y enfermedad clínica causada por el virus del papiloma humano tipo 6, 11, 16 y 18.

También Bruni L. (20) en su estudio concluye que la vacuna contra el virus del papiloma humano es más efectiva especialmente si se administran en adolescentes antes de la exposición al virus, frente a Castellsaqué X. (14) que afirma que la eficacia de la vacuna es independiente de la exposición previa al virus.

Crowe E. (21) concluye en su estudio que tanto el esquema completo como la vacunación parcial con dos dosis proveen protección contra las lesiones cervicales de alto grado confirmadas por histología.

El análisis de la información recolectada señala a las vacunas contra el HPV con un alto grado de eficacia inmunológica, clínica y de seguridad al ser administradas. Esto se traduce en prevención del desarrollo de lesiones precancerosas, lesiones neoplásicas cervicales. Estos efectos son máximos si se administran antes de iniciada la actividad sexual, y por tal el contacto con el agente etiológico. Otro aspecto a su favor es la disminución del riesgo de contraer cáncer de cuello uterino.

Dado que los estudios existentes han desarrollado un seguimiento de 5 años como máximo, no existe certeza sobre la duración de la inmunidad de las vacunas (ésta es hasta el momento la duración conocida). No puede

descartarse por completo que se requieran dosis de refuerzos ni tampoco se conoce la frecuencia.

Como parte de la estrategia nacional contra la reducción del cáncer de cérvix en nuestro país, a partir del 2012, se decidió incluir la vacuna del virus de Papiloma Humano con un esquema de tres dosis de aplicación de la vacuna tetravalente por su valor agregado contra mayor cantidad de subtipos, en niñas entre 9-14 años de edad, en quinto grado de educación básica primaria. Esta estrategia es similar a otros países como Canadá, Alemania o Australia donde los esfuerzos para reducir la morbimortalidad en mujeres sustentan la aprobación de esta vacuna por la clara disminución de la presencia de lesiones cervicales y consiguiente disminución en el riesgo de la aparición de las mismas, una vez inician su vida sexual.

Actualmente en el Perú el esquema de la vacunación contra el virus del papiloma humano es de dos dosis de intervalo de 6 meses entre la primera y segunda dosis.

La presente revisión impulsa a continuar realizando investigaciones en cuanto a la eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer de cuello uterino.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 Conclusiones**

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre la eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano aplicada a las mujeres menores de 45 años en la prevención del cáncer de cuello uterino, fueron hallados en la siguiente bases de datos Lipecs, Lilacs, Scielo, Medline y Cochrane Plus, todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios de revisiones sistemáticas, meta análisis y ensayos clínicos aleatorizados. En los 10 artículos revisados, el 92% (n=10/09) muestran que existe eficacia de la vacuna contra el virus del papiloma humano en mujeres menores de 45 años para la prevención del cáncer de cuello uterino.

La vacuna tetravalente actualmente disponible es eficaz, segura y capaz de prevenir lesiones de neoplasias intraepiteliales, previene la infección por virus del papiloma humano en mujeres de 15 a 45 años durante al menos cinco años.

La vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano posee una elevada eficacia profiláctica contra las neoplasias intraepiteliales cervicales, vulvovaginal de bajo grado y el condiloma, atribuidas a los serotipos 6, 11, 16 y 18.

Tanto el esquema completo como la vacunación parcial con dos dosis proveen protección contra las lesiones cervicales de alto grado confirmadas por histología, y tiene mayor eficacia, inmunogenicidad y seguridad; especialmente si se administran antes de la exposición al virus.

## 5.2. Recomendaciones:

- Difusión y concientización de la eficacia de la vacuna contra el virus del papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello uterino.
- Vincular más estrechamente los profesionales de la salud con los centros escolares, quizás a través de la figura de la enfermera escolar, ya que los adolescentes acuden con poca frecuencia a los servicios sanitarios, siendo necesario analizar, en términos de adecuación, los contenidos formativos en salud ofrecidos desde la atención primaria.
- Ampliar los estudios sobre la eficacia de la vacunación contra el VPH con un periodo mayor de cinco años ya que no se conoce si la inmunidad persiste pasado los cinco años y por ende no puede descartarse que se requiera de dosis de refuerzo.
- Estudiar la inclusión de varones en la vacunación a nivel de nuestro país ya que se conoce por estudios que el principal transmisor y reservorio del virus del papiloma humano son los varones.
- Ampliar el grupo de población a vacunar, que incluya también a niñas adolescentes y jóvenes y mujeres adultas en la norma técnica de inmunizaciones vigente de nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Globocan.iarc.fr [Internet]. Francia: Globocan; 2012 [citado 16 noviembre 2016]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Hausen Z. Condilomas acuminados y el cáncer genital humano. Cancer Res 1976; 36 (2 pt 2): 794.
3. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi M. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. PloS ONE 2011, 6 (10): e25493.
4. Saludcastillayleon.es. [internet]. España: Portal de salud de la Junta de Castilla y León, Vacunación frente al virus del papiloma Humano (VPH), 2014 [acceso 17 de Agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/vacunacion-infantil-1/campana-vacunacion-frente-virus-papiloma-humano-2017-2018>.
5. who.int. [internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 [Acceso 18 de Agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/es/>
6. Vásquez W, Rotela V, Ortiz Y. Virus del papiloma humano: revisión de la literatura, FELSOCHEM-Honduras, [internet] 2017 [ acceso 22 de agosto de 2017] 22(1)72-76,2017, disponible en:

[https://www.researchgate.net/profile/Yeimer\\_Ortiz-Martinez2/publication/315764392\\_Virus\\_del\\_papiloma\\_humano\\_Revisi%00f3n\\_de\\_la\\_literatura/links/58e30de892851c1b9d6a0a31/Virus-del-papiloma-humano-Revision-de-la-literatura.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Yeimer_Ortiz-Martinez2/publication/315764392_Virus_del_papiloma_humano_Revisi%00f3n_de_la_literatura/links/58e30de892851c1b9d6a0a31/Virus-del-papiloma-humano-Revision-de-la-literatura.pdf).

7. European Society for Medical Oncology. Cáncer de cuello uterino: una guía para pacientes. 2012. [Consultado el 25 noviembre del 2016]. Disponible en <http://www.esmo.org/content/download/6673/115548/file/ES-Cancer-deCuello-Uterino-Guia-para-Pacientes.pdf>
8. Martínez Mateo P, Bustos Fonseca MJ, Gil Díaz MJ. Actualizaci3n en vacunas. Teoría, realidades y mitos (y II). Actualizaci3n de calendarios vacunales españoles. Semergen. 2012.doi:10.1016/j.semerg.2011.20.022
9. Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus de papiloma humano para la prevenci3n del cáncer de cuello uterino: revisi3n sistemática y metaanálisis. Arch Argent Pediatría. 2012;110(6):483-9
10. Supersalud.gob.c [internet]. Chile: Super Intendencia de Salud-Gobierno de Chile, 2005, [ acceso 17 Abril de 2017]. Disponible en: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-567.html>
11. Santos I, Conceptos de vacunas: inmunogenicidad, eficacia, efectividad, 2012, México, disponible en: [http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/JoselgnacioSantos\\_conceptos.pdf](http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/JoselgnacioSantos_conceptos.pdf).

12. Lam R, Hernández P. El placebo y el efecto placebo. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30(3):214-22.
13. Beltrán A. Revisiones sistemáticas de la literatura. Rev Colomb Gastroenterol. 2005;20(1):60-9.
14. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. Br J Cancer. 2011;105(1):28-37.
15. Araujo SCF de, Caetano R, Braga JU, Silva C e, Valéria F. Efficacy of commercially available vaccines against HPV infection in women: a systematic review and meta-analysis. Cad Saúde Pública. 2013;29: s32-s44.
16. Álvarez J. Efectividad de la vacuna contra el papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cuello uterino [trabajo de investigación]. Observatorio de Salud-Universidad Juan A. Maza: Mendoza;2012.
17. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K. Un análisis combinado de los protocolos 013 (FUTURE I) y 015 (FUTURE II) para el estudio de la vacuna tetravalente contra el HPV y su eficacia para la profilaxis de las lesiones asociadas. BMJ. 2010; 340: c3493.
18. Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. Cancer Sci. 2013;104(4):465-72.

19. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2007;177(5):469-79.
20. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2015; 33(5): 342-54.
21. Crowe E. y Col. La vacuna cuadrivalente contra el HPV fue efectiva en la reducción de las lesiones cervicales. *BMJ.* 2014; 348: 1-10.
22. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila Pa).* 2009;2(10):868-78.