Artículo

Efecto de la Vacuna del Papiloma Humano en la prevención del cáncer cervicouterino: Metaanálisis

María Alejandra Castro Ávalos [1,*]

[1] Universidad de Extremadura, Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional. Máster Universitario en Investigación en Ciencias Sociosanitarias, Cáceres, Spain.

***** Correspondencia: mcastroaw@alumnos.unex.es; Tel.: +34-927-257450

Recibido: 29/10/2019; Aceptado:30/11/2019; Publicado: 16/12/2019

Resumen: El objetivo de esta investigación es analizar y evaluar la eficacia de la vacuna profiláctica contra el Virus del Papiloma Humano para prevenir el cáncer cervical. Esto se logró mediante la búsqueda, a través de la plataforma MEDLINE, de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evaluaran la eficacia de la vacuna bivalente y cuadrivalente contra el desarrollo de lesiones tipo CIN. La vacuna bivalente Cervarix disminuyó el riesgo un 19.35% (0.24 [0.13-0.44], la vacuna activa bivalente 2% (0.02 [0.00-0.28).Además , la vacuna cuadrivalente Gardasil disminuyó el riesgo un 16% (0.19.08-0.48]) y la vacuna activa cuadrivalente un 3% (0.03 [0.01-0.08).Estos resultados demuestran que en el grupo tratamiento siempre se obtuvo un resultado positivo comparado con el grupo control y ambas vacunas son efectivas para reducir el desarrollo de lesiones CIN+.

Palabras clave: HPV, vacuna, papiloma CIN, Cancer 3

Article

Effect of the Human Papilloma Vaccine on cervical cancer prevention: Meta-analysis

Castro Avalos Maria Alejandra [1,*]

[1] Universidad de Extremadura, Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional. Máster Universitario en Investigación en Ciencias Sociosanitarias, Cáceres, Spain.

***** Correspondencia: mcastroaw@alumnos.unex.es; Tel.: +34-927-257450

Received: 29/10/2019; Accepted:30/11/2019; Published: 16/12/2019

Abstract: The aim of this review is to analyze and evaluate the efficacy of the prophylactic vaccine against human papilloma virus to prevent cervical cancer. This was accomplished through a research in MEDLINE for controlled and randomized clinical trials that evaluated the efficacy of the bivalent and quadrivalent vaccine against the development of CIN lesions. The bivalent vaccine Cervarix lowered the risk 19.35% (0.24 [0.13-0.44]), the active bivalent 2% (0.02 [0.00-0.28). The quadrivalent vaccine Gardasil 16% (0.19 [0.08-0.48]) and the active quadrivalent 3% (0.03 [0.01-0.08). These results show that the treatment group always had a positive outcome compared to the control group and both vaccines are effective to reduce the development of CIN+ lesions.

Keywords: HPV; Vaccine; Papiloma, CIN, Cancer 3

1. Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la principal causa del cáncer cervicouterino. La mayoría de los casos de cáncer de cuello de útero (el 99%) están vinculados con la infección genital por el VPH, que es la infección vírica más común del aparato reproductor[1] Es por esto que es importante conocer la eficacia de la vacuna para disminuir la incidencia de estas lesiones, ya que la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna ha sido confirmada en estudios previos pero la mayoría de estos estudios no analizaban la eficacia de la vacuna como método profiláctico para prevenir el desarrollo de estas lesiones carcinogénicas. Estas lesiones pueden ser causadas por los subtipos de alto riesgo y bajo riesgo de este virus, sin embargo, la infección cervical persistente es producida por los subtipos de alto riesgo y este es el factor de riesgo más importante para desarrollar displasias de alto grado. El objetivo de este meta-análisis es analizar y evaluar la eficacia de la vacuna profiláctica del virus del papiloma humano (HPV) para la prevención del cáncer cervicouterino. La vacuna bivalente Cervarix disminuyó el riesgo en un 19.35% (0.24 [0.13-0.44]), la bivalente activa 2% (0.02 [0.00-0.28). La vacuna cuadrivalente Gardasil 16% (0.19 [0.08-0.48]) y la cuadrivalente activa 3% (0.03 [0.01-0.08). Los resultados demostraron ambas vacunas son efectivas para reducir la aparición de lesiones tipo CIN+.

2. Materiales y Métodos

Se utilizó el meta-análisis como metodología principal del estudio, donde se realizan revisiones sistemáticas en las cuales se aplicaron técnicas estadísticas para el análisis cuantitativo de los resultados de un conjunto de estudios.

2.1. Diseño del estudio

Se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos durante el 2018 y 2019 que complementen las revisiones que se realizaron en años anteriores.

2.2. Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados y aleatorizados fase II y III que analizaran el efecto de la vacuna para prevenir lesiones CIN1+ por medio de la administración profiláctica de la vacuna bivalente o cuadrivalente contra el VPH en mujeres sanas.

2.3 Población

Los ensayos clínicos incluidos en este estudio contaban con una población de 149 982 mujeres sanas, entre grupo control y grupo tratamiento, sin ninguna restricción con respecto a la edad.

2.4 Intervención

Todas las vacunas aplicadas fueron administradas vía intramuscular en un período de seis meses. En la mayoría de los estudios, la primera dosis se aplicaba el día cero, la segunda en el mes uno y la última en el mes seis. En algunos estudios la segunda dosis variaba y se aplicaba en el mes dos.

2.5 Selección de los estudios

Se hizo una búsqueda de artículos en formato electrónico a través de la base de datos de Medline. Posterior a hacer la búsqueda, se almacenaron todos los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión y se eliminaron los duplicados encontrados en las diferentes bases de datos. La búsqueda dio como resultado 94 artículos. Posterior a la eliminación de 7 duplicados que se encontraron durante la búsqueda, se tomaron en cuenta 87 artículos de los cuales se analizaron la metodología y los objetivos. Posterior a esto se excluyeron 57 artículos, ya que no cumplían con los requisitos de inclusión: 14 no tenían un diseño de estudio compatible, 36 no mostraban datos de eficacia contra lesiones CIN+ y 7 fueron excluidos por otras causas. Al finalizar esta revisión, se eligieron 20 artículos para analizar e incluir en la investigación.

2.6 Análisis

El análisis se realizó basado en la efectividad de la vacuna bivalente y cuadrivalente para reducir la cantidad de lesiones tipo CIN, en mujeres expuestas y no expuestas a cualquier tipo virus del VPH al inicio de las investigaciones.

Todo esto utilizando el programa SPSS para obtener el odd ratio y la heterogeneidad. Además, se realizó un subanálisis para conocer la edad en que estos dos tipos de vacuna tienen mayor efecto para reducir este tipo de lesiones.

3. Resultados

Se analizaron veinte ensayos clínicos que contenían información con respecto a la efectividad de la vacuna del VPH para prevenir las lesiones cervicouterinas tipo CIN1, CIN2 o CIN3

3.1. Efecto de la intervención

Los resultados de la efectividad de la vacuna se miden de acuerdo al tipo de virus para el que ofrece protección y la cantidad de lesiones CIN que se identifican tanto en el grupo control como en el grupo tratamient

3.1.1. Efecto de la vacuna bivalente

La efectividad de la vacuna bivalente (Cervarix, GlaxoSmithKline) contra VPH16 y 18 en mujeres sanas con edades entre los 15 y los 45 años se puede analizar en diez de los estudios incluidos en este metaanálisis: Harper .[2] (OR de 0,32 [0,06-1,51]]), Romanowski .[3] (OR de 0,02 [0,00-0,31]) ,Wheeler .[4] OR 0,80 [0,71-0,90], De Carvalho .[5] (OR de 0,04 [0,00-0,75]), Lehtinen.[6] (OR de 0,15 [0,12-0,18]), Hildesheim.[7] (OR de 0,18 [0,15-0,26]), Naud. [8] (OR de 0,43 [0.2-0,83]), Skinner.[9] (OR de 0.09 [0.01-0.69]), Apter .[10] (OR de 0.35 [0.30-0.40]), Lang.[11] (OR de 0.26 [0.15-0.25) Esto hace que la efectividad total de esta vacuna contra las lesiones CIN+ sea de 0.24 [0.13-0.44] y tenga un I^2=98%, con P= 0.00001.Todos estos datos se obtuvieron con un intervalo de confianza (CI) del 95%. (Figura 1)

Incluyendo todos los estudios, en el grupo control se encontraron en total 1620 lesiones CIN1, 956 CIN2, 412 CIN3, mientras que en el grupo tratamiento hubo en total 659 lesiones CIN1, 369 lesiones CIN2 y 302 lesiones CIN3. (Tabla 1)

En el caso de los dos estudios (Mao.[12] y Konno .[13]) donde se utilizan vacunas bivalentes (Vacuna HPV16 L1 / Vacuna HPV 16-18) pero no se especifica su marca comercial, se observa que tienen un OR de 0.02 [0.00-0.28] y de 0.04 [0.00-0.72] específicamente; con una eficacia total entre los dos estudios de 0.03 [0.00-0.020] Además, tiene un I^2=0% y P= 0.65. (Figura 2)

En el estudio de Mao.[12] en el grupo control se detectaron un total de 28 lesiones CIN, de las cuales 14 eran CIN1, 7 CIN2 y 6 CIN3. En el grupo tratamiento no se detectó ningún tipo de lesión. (Tabla 2)

El estudio de Konno .[13] se encontró que en el grupo control se detectaron 11 lesiones; 8 de ellas CIN1 y 3 CIN2 y en el grupo tratamiento no se detectaron lesiones de ningún tipo. En este estudio no se contaba con datos que se refirieran a las lesiones tipo CIN3 (Tabla 2)

3.1.2. Efecto de la vacuna cuadrivalente

La vacuna cuadrivalente (Gardasil, Merck & Co. Inc.) mostró distintos resultados en la protección contra las lesiones tipo CIN+. El estudio Brown.[14] obtuvo un OR de 0.56 [0.37-0.86], Kjaer.[15] un OR de 0.03 [0.01-0.8], Olsson.[16] un OR de 0.03 [0.00-0.46], Muñoz.[17] tuvo un OR de 0.64 [0.56-0.74], Castellsagué.[18] obtuvo un OR de 0.39 [0.16-0.93] y Clark.[19] que obtuvo un OR de 0.02 [0.00-0.31]. El efecto total de todos estos estudios es de e 0.19 [0.08-0.48].También cuenta con un I^2= 91% y P= 0.00001.(Figura 3)

En cinco de los seis estudios que analizaban esta vacuna, se encontraron en total 381 lesiones CIN1, 179 CIN2 y 140 CIN3; esto en el grupo control. Por otro lado, en el grupo tratamiento se localizaron 259 lesiones CIN1, 60 CIN2 y 38 CIN3. (Tabla 3)

En el estudio de Villa .[20]se obtuvo un OR de 0.06 [0.00-1.13] y en el de Kjaer.[21] se obtuvo un OR de 0.03 [0.00-0.46] con una efectividad total de 0.03 [0.01-0.08]. También cuenta con un I2= 0 y P= 0.61. (Figura 4)

En el grupo control de estos dos estudios se encontraron un total de 42 lesiones CIN1, 31 CIN2 y 10 CIN3, mientras que en el grupo control se detectaron 4 lesiones CIN1 y no se detectaron lesiones CIN2 ni CIN3. (Tabla 4)

3.2. Figuras y tablas

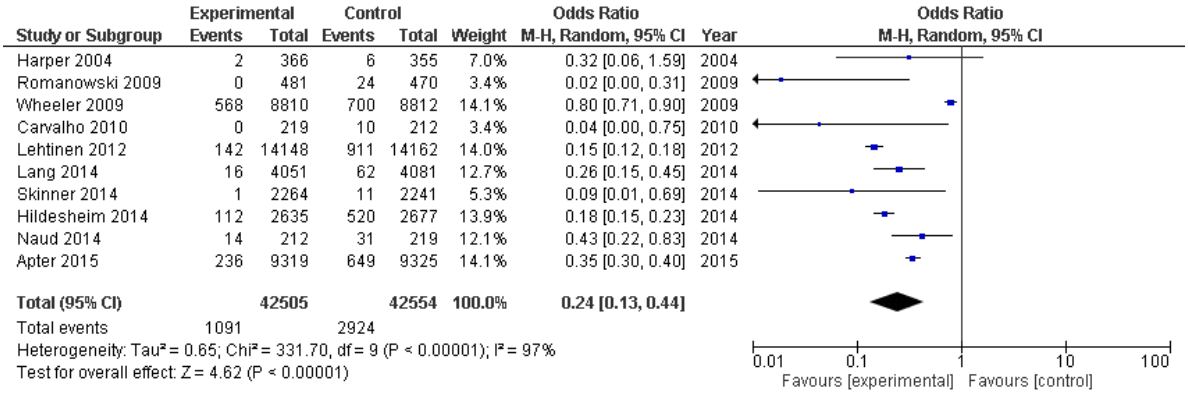

Figura 1. Efectividad de la vacuna bivalente (Cervarix) en mujeres con o sin infección previa por VPH.

Tabla1. Cantidad de lesiones tipo CIN+ localizadas en mujeres sanas con o sin infección previa por VPH en el grupo de estudio de la vacuna bivalente (Cervarix)

	Control (n:42554)			*Tratamiento (n:61789)*		
Estudio	CIN1	CIN2	CIN3	CIN1	CIN2	CIN3
Skinner 2014	7	4	0	1	0	NI*
Lehtinen 2012	465	325	194	126	91	51
Naud 2014	21	10	0	9	NI*	5
Lang 2014	NI*	62	NI*	NI*	16	NI*
Hildesheim 2015	387	133	0	0	34	78
Apter 2015	325	237	78	110	83	43
Carvalho 2010	7	3	NI*	0	0	NI*
Harper 2004	3	3	NI*	1	1	NI*
Wheeler 2009	390	170	140	NI*	144	125
Romanowski 2009	15	9	0	0	0	2
Total	1620	956	412	659	369	302

*NI: El estudio no tiene información de este tipo de lesión

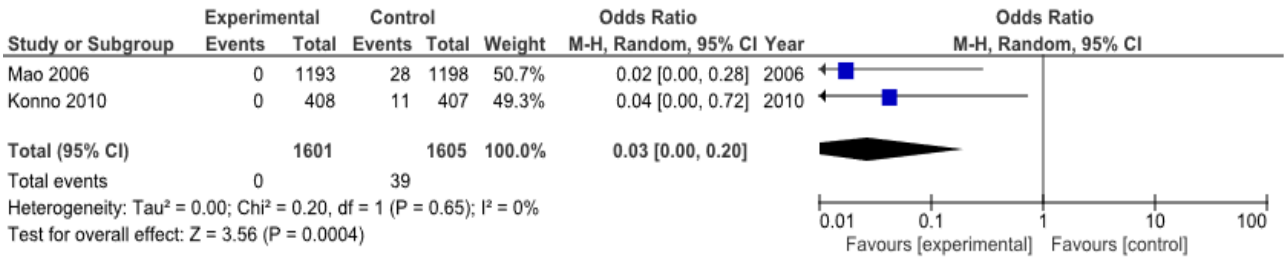

Figura 2. Efectividad de la vacuna bivalente (HPV 16-18/ HPV 16 L1) en mujeres sanas indiferente del contacto previo con el virus VPH

Tabla 2. Cantidad de lesiones tipo CIN+ localizadas en mujeres sanas con o sin infección previa por VPH en grupo de estudio de la vacuna bivalente (HPV 16-18/ HPV 16 L1).

	Control (n:42554)			*Tratamiento (n:61789)*		
Estudio	CIN1	CIN2	CIN3	CIN1	CIN2	CIN3
Mao 2006	14	7	6	0	0	0
Konno 2010	8	3	NI	0	0	NI*
Total	22	10	6	0	0	0

*NI: El estudio no tiene información de este tipo de lesión.

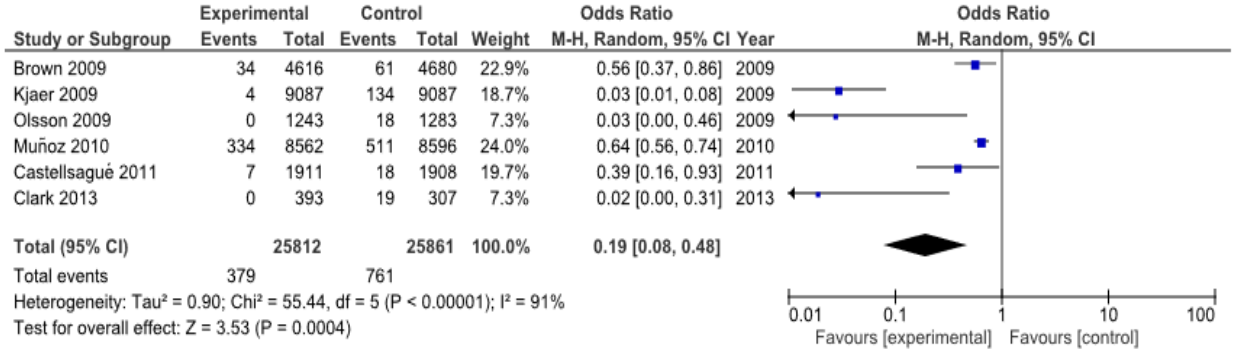

Figura 3. Efectividad de la vacuna cuadrivalente (Gardasil) en mujeres sanas sin importar infección previa por VPH**.**

Tabla 3. Cantidad de lesiones tipo CIN+ localizadas en mujeres sanas con o sin infección previa por VPH en grupo de estudio de vacuna cuadrivalente (Gardasil)

	Control (n:25863)			*Tratamiento (n:25812)*		
Estudio	CIN1	CIN2	CIN3	CIN1	CIN2	CIN3
Brown 2009[+]		61			34	
Kjaer 2009	NI	71	63	NI	2	2
Olsson 2009	6	5	7	0	0	0
Muñoz 2010	346	101	64	241	57	36
Castellsagué 2011	17	1	0	18	1	6
Clark 2013	12	1	6	0	0	0
Total	381	179	140	259	60	38

+El estudio de Brown analizó el total de lesiones sin diferenciar el subtipo.

***NI: El estudio no tiene información de este tipo de lesión**

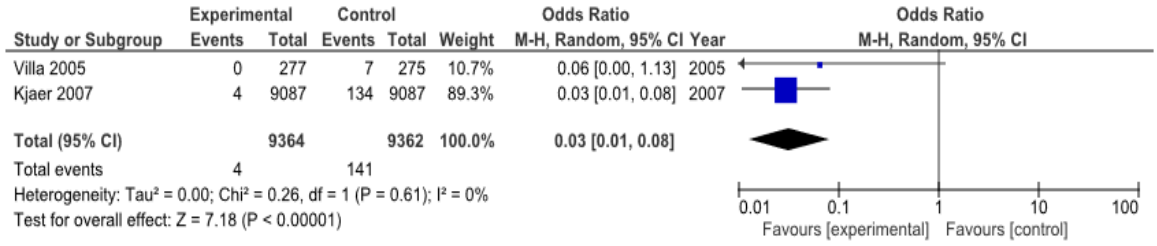

Figura 4. Efectividad de la vacuna activa cuadrivalente en mujeres sanas indiferente del contacto previo con el virus VPH

Tabla 4. Cantidad de lesiones tipo CIN+ localizadas en mujeres sanas con o sin infección previa por VPH en grupo de estudio de la vacuna activa cuadrivalente

	Control (n:9087)			*Tratamiento (n:9087)*		
Estudio	CIN1	CIN2	CIN3	CIN1	CIN2	CIN3
VIlla 2005	7	0	0	0	0	0
Kjaer 2007	34	31	10	4	0	0
Total	42	31	10	4	0	0

Tabla 5. Efecto de las vacunas en mujeres de 15 a 26 años sin importar el tipo de vacunas.

Eventos n= 142 189					
Estudio	Control	Tratamiento	Total	OR	OR total
Harper 2009	6	2	8	0,32 [0,06-1,51]	0.37 [0.35-0.39]
Romanowski 2009	24	0	24	0,02 [0,00-0,31]	
Wheeler 2009	700	568	1268	0,80 [0,71-0,90]	
Lehtinen 2012	911	142	1053	0,15 [0,12-0,18]	
Naud 2014	31	14	45	0,43 [0,22-0,83]	
Apter 2014	649	246	895	0,35 [0,30-0,40]	
Carvalho 2010	10	0	10	0,04 [0,00-0,75]	
Lang 2014	62	16	78	0,43 [0,22-0,83]	
Hildesheim 2014	520	112	632	0,18 [0,15-0,23]	
Mao 2006	28	0	28	0,02 [0,0-0,28]	
Brown 2009	61	34	96	0,32 [0,06-1,51]	
Kjaer 2009	134	4	138	0,02 [0,00-0,31]	
Olsson 2009	18	0	18	0,80 [0,71-0,90]	
Muñoz 2010	511	334	845	0,04 [0,00-0,75]	
Clark 2013	19	0	19	0,43 [0,22-0,83]	
VIlla 2005	7	0	7	0,06 [0,00-1,13]	
Kjaer2007	134	4	138	0,03 [0,01-0,08]	
Total	3836	1465	5313		

Tabla 6. Efecto de las vacunas en mujeres con edades de 20-45 años sin importar el tipo de vacuna

Eventos n= 7711					
Estudio	Control	Tratamiento	Total	OR	OR total
Castellsagué 2011	18	7	25	0.39 [0.16-0.93]	0.19 [0.9-0.42]
Skinner 2014	11	1	12	0,09 [0,-0,69]	
Konno 2010	11	0	11	0,04 [0,0-0,72]	
Total	40	8	48		

4. Discusión

4.1 Efecto de la Vacuna Bivalente

4.1.1 Cervarix

La efectividad conjunta de los estudios que evaluaron la vacuna bivalente Cervarix, sin importar la condición inicial de infección por VPH es de 0.24 [0.13-0.44], esto supone la reducción del riesgo de tener una lesión tipo CIN+ de un 19.35%. (Figura 1) A esto se le suma que la heterogeneidad de estos estudios es alta (I^2 = 91%), lo que indica que existe una gran variabilidad en los resultados que se obtuvieron en estas investigaciones.

4.1.2 Bivalente HPV 16-18 / HPV 16 L1

En los dos estudios de vacuna bivalente VPH 16-18/ VPH 16 L1 se obtuvo una eficacia total de 0.03 [0.00-0.20]. Esto indica que el riesgo relativo de una lesión tipo CIN posterior a la aplicación de esas vacunas es de 2.91%. (Figura 2) Además, la heterogeneidad es baja (I^2 = 0%), lo cual indica que los resultados que se obtuvieron de estos dos estudios son homogéneos y esperados.

4.1.3 Efecto de la vacuna Gardasil

Todos los estudios analizados en este metaanálisis indicaron que el efecto del uso de la vacuna cuadrivalente (Gardasil) favorece al grupo tratamiento, reduciendo la incidencia de lesiones CIN en un 15% (0.19 [0.08-0.48] comparado con el grupo control. (Figura 3)

Además, la heterogeneidad de los estudios es alta (I^2 = 91%) lo que indica que puede que, al haber utilizado tamaños muestrales diferentes, se puede ver afectada la estimación del tamaño del efecto obtenido.

4.1.2 Vacuna activa Cuadrivalente

Los dos estudios que evaluaron la vacuna cuadrivalente activa, tuvieron una efectividad agrupada de 0.03 [0.01-0.08], lo cual reduce la aparición de lesiones en un 2.91%(Figura 4)

En este caso, el estudio de Kjaer[15] tiene un peso del 89.3% comparado con el estudio de Villa[20], que tiene un peso del 10.7%; esto indica que, al estar los pesos de cada estudio basados en la precisión de cada trabajo, los estudios con mayor variabilidad en la respuesta o con un tamaño muestral más reducido tendrán una contribución menor en el estimador global.

Este es el caso del estudio de Villa.[20], que al tener una muestra mucho menor (552) comparada con la de Kjaer.[15] (18174), va a tener menos impacto en el cálculo de la efectividad total de ambos estudios.

4.1.3 Edad

Se observa una disminución en la protección que brindan ambas vacunas en mujeres con una edad superior a los 25 años, ya que la disminución del riesgo en conjunto de todos los estudios que analizan la efectividad de la vacuna en mujeres de los 15 a los 26 años es del 27 % (OR 0.37 [0.35-0.39] (Tabla 5) en comparación con los estudios que tienen como muestra poblacional a mujeres mayores de 20 años, que tienen una disminución del riesgo de 16% (OR 0.19 [0.9-0.42]) (Tabla 6)

Sin embargo, se mantiene el patrón donde todos los tratamientos favorecen al grupo control y se da una disminución en la incidencia de lesiones CIN+.

5. Conclusion

Tanto la vacuna bivalente como la cuadrivalente son efectivas para disminuir la incidencia de lesiones tipo CIN+ asociadas al virus del VPH en mujeres sanas independiente de si estuvieron o no expuestas al virus; además, todos los estudios favorecieron al grupo tratamiento sobre el grupo control.

Esta efectividad es mayor en la vacuna bivalente, ya que brinda protección contra los subtipos 16 y 18 del virus que son los que están mayormente asociados a la aparición de este tipo de lesiones.

Por otro lado, ambas vacunas mostraron ser más efectivas en mujeres con edades entre los 15 y los 26 años, sin embargo, se encontró una disminución significativa de la aparición de las lesiones en mujeres mayores de 25 años. No obstante, esta efectividad es menor comparada con el otro grupo de edad.

Conflicto de intereses: "La autora declara no tener conflictos de intereses."

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se utilizaron en este artículo

VPH: Virus del Papiloma Humano
CIN: Neoplasia Intraepitelial Cervical

Referencias

1. World Health Organization: Immunization, Vaccines and Biologicals [internet] 2017. [cited february 19th 2019] Available from: https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/.

2. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkinds D, Shuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16and 18 in young women: a randomised controlled trial.Lancet. 2004;1757-1765. (364)

3. Romanowski B, Colares de Borba P, Torres D, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalo NS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebocontrolled trial up to 6.4 years. Lancet.2009;1975-1985.(374)
4. Wheeler CM, Kjaer SM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Avila M, Perez G, et al. The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Sexually Active Women Aged 16–26 Years.JID.2009;936-946. (199)
5. De Carvalo N, Teixieira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Zahaf T. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women.Vaccine. 2010;6247-6255. (28)
6. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia:4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial.Lancet Oncol.2012;89-99 (13)
7. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R, et al. Efficacy of the HPV-16/18 Vaccine: Final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica .HPV-16/18 Vaccine Trial. Vaccine. 2014;5087-5097. 32(39)
8. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixieira JC, de Borba PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety ofthe HPV-16/18 AS04 adjuvanted vaccineFinal analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. Human Vaccines & Immunotherapeutics.2014;2147-2162. 10(8)
9. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04 adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3,double-blind, randomised controlled VIVIANE study.Lancet.2014;2213-2227:(384)
10. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skiner RS, et al. Efficacy of Human Papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer in Young Women: Final Event-Driven Analysis of the Randomized, Double-Blind PATRICIA Trial.Clinical and Vaccine Immunology. 2015;361.373.4(22).
11. Lang KA, Porras C, Schiller JT, Rodríguez AC, Schiffman M, Gonzalez P, et al. Effect of Different Human Papillomavirus Serological and DNACriteria on Vaccine Efficacy Estimates. Am J Epidemiol.2014;599-607.180(6)
12. Mao C, Kousky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Witley DK, et al. Efficacy of Human Papillomavirus-16 Vaccine to Prevent Cervical Intraepithelial Neoplasia A Randomized Controlled Trial. Obstetrics & Gynecology.2006;18-25.107(1)
13. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of Human Papillomavirus Type 16/18 AS04YAdjuvanted Vaccine in Japanese Women Aged 20 to 25 Years. Int J Gynecol Cancer.2010;847855.20(5)
14. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Avila M, Wheeler CM, et al. The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus(HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Generally HPV-Naive Women Aged 16–26 Years.JID.2009;926-939.(199
15. Kjaer SK et al. Prophylactic Efficacy of a Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Women with Virological Evidence of HPV Infection.JID.2007;1438-1446. (196)
16. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Avila M,Wheeler CM, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. Human Vaccines.2009;696-704. 5 (10)
17. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women.JNCI.2009; 325-339.102(5)
18. 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.British Journal of Cancer.2011;28.37.(105)
19. Clark RL, Myers ER, Huh W, Joura EA, Paavonen J, Perez G, et al. Clinical Trial Experience With Prophylactic Human Papillomavirus 6/11/16/18 Vaccine in Young Black Women. Journal of Adolescent Health .2013; 322–329 (52)
20. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol.2005; 271-278. (6)
21. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-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.2009;868-878. 2(10)

© 2019 by the authors; licensee Archives of Nursing Research, Cáceres, Spain. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).