



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

Evaluación seguridad de la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano

Agosto de 2014

TABLA DE CONTENIDO

Lista de abreviaturas y siglas.....	5
Grupo desarrollador e involucrados	6
Fuentes de financiación	6
Resumen Ejecutivo	6
Introducción	8
1. Condición de salud y tecnologías de interés.....	9
1.1 Condición de salud de interés	9
1.2 Tecnología en salud de interés:	10
1.2.1. Registro INVIMA e Información de la tecnología.....	10
2. Evaluación de efectividad y seguridad.....	12
2.1 Pregunta de evaluación	12
CUADRO 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT	12
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación	13
3. Métodos.....	13
2.1 Criterios de elegibilidad de la evidencia	13
2.1.1 Criterios de inclusión.....	13
Población.....	13
2.1.1.1 Subgrupos.....	13
2.1.1.2. Tecnología de interés.....	14
2.1.1.3. Comparadores	14
2.1.1.4. Desenlaces	14
2.1.1.5. Tiempo	14
2.1.1.6. Tipo de estudios.....	14
2.2 Criterios de exclusión.....	15
2.2.1 Población	15
2.2.2 Tipos de estudio.....	15

2.3.1	Búsqueda en bases de datos electrónicas	15
2.3.2	Otros métodos de búsqueda.....	16
2.3.3	Actualización de búsqueda de estudios primarios.....	16
2.3.4	Gestión documental.....	16
2.4	Tamización de referencias y selección de estudios	17
2.5	Evaluación de la calidad de la evidencia.....	17
2.6	Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	17
2.7	Métodos de síntesis de la evidencia	17
3	Resultados	18
3.1	Búsqueda de evidencia	18
3.2	Tamización de referencias y selección de estudios.....	18
3.3	Calidad global de la evidencia	18
3.4	Síntesis de la evidencia	18
3.5	Descripción de los estudios	18
3.6	Resultados de Seguridad	18
4	Discusión.....	21
5	Conclusiones.....	22
	Seguridad.....	22
	Referencias bibliográficas.....	23
	ANEXO 1. Lista de chequeo para los reportes de evaluación de efectividad, seguridad de tecnologías en salud.....	24
	ANEXO 2 .Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas. Revisiones sistemáticas.....	28
	ANEXO 3. Alertas Sanitarias	31
	ANEXO 4. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	32
	ANEXO 5 .Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).....	33
	ANEXO 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.....	35
	ANEXO 7 Listado total de estudios	37
	ANEXO 8 Otros métodos de búsqueda.....	48
	ANEXO 9 Listado de estudios incluidos	48
	ANEXO 10 Listado de estudios NO incluidos.....	48
	ANEXO 11 PERFIL DE EVIDENCIA GRADE	50



Lista de abreviaturas y siglas

VPH	Virus de Papiloma Humano
CIN	Neoplasia intraepitelial
AIS	Adenocarcinoma in Situ
RR	Riesgo Relativo
ITT	Intención a tratar
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
IC	Intervalo de confianza

Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.
Lorena Andrea Cañón Betancourt (LC)
Angela Viviana Pérez Gómez (AP)
Egdda Vanegas (EV)

Experto Clínico
Jaime Andres Olivos (JO)

Revisado por:
Javier Orlando Contreras Ortiz (JC)

Fuentes de financiación

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Revisión por pares

El reporte fue sometido a revisión por pares internos, quienes estuvieron de acuerdo con todos los contenidos del documento, tanto desde la perspectiva metodológica, como de los resultados reportados en este.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.guias@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014.

Resumen Ejecutivo

Introducción: El cáncer de cuello uterino es el tercer cáncer más frecuente en el mundo. El Virus del Papiloma Humano ha sido identificado como agente causal de este cáncer y otras lesiones anogenitales. Más de 35 tipos del VPH infectan el tracto anogenital, los más comunes son el 6, 11, 16 y 18. El 6 y el 11 se consideran de bajo riesgo, pero los serotipos 16 y 18 son considerados de alto riesgo.

Objetivo: actualizar la evaluación de seguridad de la Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano en mujeres realizada en el 2013.

Metodología: se realizó una evaluación crítica a través de una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas, diseñadas con vocabulario controlado y no controlado, además, de indagar con expertos sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados, en inglés y español, la tamización de los resultados fue llevada a cabo por 2 revisores expertos. Los hallazgos de efectividad y seguridad fueron extraídos de los estudios con mejor calidad metodológica, buscando obtener información para todas las comparaciones y desenlaces de interés.

Resultados: Se evidencian diferencias estadísticamente significativas en contra de la vacuna contra el VPH al evaluar la presencia de eventos adversos no serios locales, OR de 1.74 (IC 95% 1.27 – 2.40), Medeiros L (2009) (1). No se evidencian diferencias estadísticamente significativas ante la presencia de eventos adversos no serios sistémicos y eventos adversos serios, OR de 1.18 (IC 95% 0.70 – 1.99). Medeiros L (2009) (1) y RR de 1.82 (IC 95% 0.79 – 4.20) Lu Beibei (2011) (2) , respectivamente.

Conclusiones: La vacuna contra el VPH de acuerdo a la evidencia no tiene diferencias estadísticamente significativas en relación a la presencia de eventos adversos sistémicos y serio, en comparación con placebo o con otras vacunas (Hepatitis A y B).

Introducción

La infección por virus del papiloma humano (VPH), es un paso necesario en la patogénesis del cáncer cervical y otros tipos de cáncer ano genital, así como otras lesiones no cancerígenas (3). La historia natural del cáncer de cuello uterino tiene varias etapas: (a) infección del epitelio cervical con algunos tipos del VPH, (b) infección persistente con el VPH, (c) progresión a lesiones precancerosas (neoplasia intracervical) y (d) lesión invasiva. Se considera que todas las fases pueden ser reversibles, excepto la lesión invasiva.(4)

El estudio del VPH y sus serotipos, ha confirmado que 12 de ellos tienen relación con la aparición de cáncer cervical, estos son: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58 y 59. El tipo 16 tiene un alto potencial de transformación a lesiones malignas. Los tipos 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de todos los casos de cáncer de cuello uterino en el mundo (4). Los serotipos 6 y 11 causan aproximadamente el 90% de los casos de verrugas genitales en mujeres y en hombres. La vía principal de transmisión, es la vía sexual.

El cáncer cervical es el tercero más común en el mundo. Se estimó para el año 2008, que aproximadamente 530.000 mujeres desarrollaron cáncer cervical y 275.000 murieron a causa de esta enfermedad. El 86% de los casos se presenta en países en vía de desarrollo (4).

Colombia ha reportado un descenso progresivo en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix durante los últimos 40 años, pasando de 14 muertes por cada 100.000 mujeres en 1987 por cáncer de cuello uterino a 7,08 muertes por cada 100.000 en la actualidad. (5)

El reconocimiento de la asociación causal entre el VPH y el desarrollo de cáncer de cuello uterino, ha resultado en el desarrollo de vacunas que prevengan la infección por el VPH (vacunas profilácticas). En la actualidad se encuentran disponibles dos tipos de vacunas, una bivalente para los serotipos 16 y 18 y una tetravalente para los serotipos 6,11,16 y 18.

Posterior a la comercialización de las vacunas se han reportado en diferentes medios de comunicación y a través de entidades de vigilancia farmacéutica (EMA, FDA), la presencia de eventos adversos, por lo que se ha generado la necesidad de evaluar la seguridad de la vacuna.

De igual forma existen reportes de supuestos efectos secundarios en el país, realizados a través de medios de comunicación que generan alarma entre la opinión pública.

En esta evaluación de tecnología se realizará una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la seguridad de la vacuna contra el VPH. Los resultados de esta evaluación serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con el cuidado de la salud.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1 Condición de salud de interés

Definición: El cáncer de cuello uterino es una alteración celular, que se origina en el epitelio del cérvix y es una neoplasia maligna, que tiene diferentes etapas de desarrollo, dentro de las cuales se conocen (a) infección del epitelio cervical con algunos tipos del VPH, (b) infección persistente con el VPH, (c) progresión a lesiones precancerosas (neoplasia intracervical) y (d) lesión invasiva

Epidemiología: El cáncer cervical es el tercero más común en el mundo. Se estimó para el año 2008, que aproximadamente 530.000 mujeres desarrollaron cáncer cervical y 275.000 murieron a causa de esta enfermedad. El 86% de los casos se presenta en países en vía de desarrollo (4).

Colombia ha reportado un descenso progresivo en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix durante los últimos 40 años, pasando de 14 muertes por cada 100.000 mujeres en 1987 por cáncer de cuello uterino a 7,08 muertes por cada 100.000 en la actualidad. (5)

Historia Natural: La neoplasia cervical intraepitelial es una lesión pre maligna que puede existir en cualquiera de los tres estadios, CIN 1, 2 y 3. Si no se trata de manera oportuna puede progresar a cáncer cervical.

Diagnóstico: Para la tamización y el diagnóstico se cuenta con una secuencia estandarizada de citología, colposcopia, biopsia y confirmación histológica. Existen pruebas de tamización que incluyen el test para el virus del papiloma humano.

Sintomatología y curso clínico: La enfermedad en estados tempranos es asintomática, solo en estados localmente avanzados puede producir manifestaciones clínicas como sangrado anormal, flujo vaginal y dolor pélvico.

Tratamiento: El tratamiento se realizará de acuerdo al estadio clínico en el cual se realice el diagnóstico. Este puede ser quirúrgico, desde la conización hasta la histerectomía, así como también tratamiento con radioterapia.

Se considera una intervención profiláctica, la aplicación de vacunas contra el virus del papiloma humano, con el fin de prevenir la infección y evitar la progresión a lesiones cervicales precancerosas e invasivas.

Pronóstico: El pronóstico de esta enfermedad depende del estadio en el cual se encuentre al momento del diagnóstico. Aproximadamente el 90% de los casos podrían y deberían ser detectados tempranamente a través de la prueba de papanicolau y pruebas de detección del

VPH. En las mujeres con estadios clínicos IA1, al realizar tratamiento adecuado se estima una tasa de curación del 99%, en los estadios IA2 y IB1 es estima una tasa de curación del 85%, y de ellas un 10 a un 25% de recurrencias.

En los casos en los cuales se realiza profilaxis con las vacunas (bivalente y tetravalente), se estima que previene más del 95% de las infecciones por VPH causadas por los tipos 16 y 18 de VPH, y pueden dar alguna protección cruzada contra otros tipos de VPH menos comunes que causan cáncer cervicouterino. Una de las vacunas también protege contra los tipos 6 y 11 de VPH que causan verrugas genitoanales.

1.2 Tecnología en salud de interés:

1.2.1. Registro INVIMA e Información de la tecnología

Datos generales del producto	
Número de registros sanitarios vigentes	2
Nombre del producto	Cervarix vacuna
Registro sanitario	INVIMA 2007M-0007488
Vencimiento	2017/11/21
Estado del registro	Vigente
Indicaciones	Está indicado para mujeres de 10 a 45 años de edad para la prevención de infecciones persistentes y lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix, causadas por el virus del papiloma humano (VPH) oncogénico serotipos 16 y 18.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad después de la administración anterior de vacunas contra el virus del papiloma humano.
Nombre del producto	Gardasil ® vacuna recombinante tetravalente contra el VPH tipos 6. 11. 16 .18

Registro sanitario	INVIMA 2006M-0006714
Vencimiento	2016/12/22
Estado del registro	Vigente
Indicaciones	Indicaciones recomendadas por comisión revisora según concepto emitido en acta 09 de 2012 numeral 3.3.11. las cuales corresponden textualmente a: GARDASIL es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infecciones causadas por el virus de papiloma humano (VPH) Gardasil está indicado para prevenir las siguientes enfermedades: o cáncer cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11. Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 y 3 adenocarcinoma cervical in situ (AIS) o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1 o neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3 o neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) grado 2 y grado 3 o NIV grado 1 y NIVA grado 1 o neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3. Gardasil está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus de papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna o cáncer anal causado por VPH tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por VPH tipos 6 y 11 y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil no deben recibir más dosis de Gardasil.

Revisado: 4 de agosto de 2014

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1 Pregunta de evaluación

¿Cuál es la seguridad de la Vacuna contra el Virus de Papiloma Humano (HPV), para la prevención del cáncer de cuello uterino en mujeres?

CUADRO 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

P	Mujeres
I	Vacuna contra el Virus de Papiloma Humano
C	Placebo/Otras vacunas (Hepatitis)
O	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos no serios ▪ Eventos adversos sistémicos ▪ Eventos adversos serios
T	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No aplica

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces; T: tiempo

Para la definición de la pregunta PICO, se tuvo en cuenta:

- La solicitud que realizó el ente gestor, evaluar la seguridad de la vacuna en mujeres, en el contexto de la información que ha sido diseminada a través de diferentes medios de comunicación en relación con eventos adversos serios aparentemente relacionados con la vacuna.
- La política de vacunación en Colombia, en relación a la población que accede a esta vacuna.
- Las vacunas disponibles en el mercado, bivalente y tetravalente
- Las categorías de eventos adversos reportados en la literatura, serios, no serios, sistémicos y locales. No se describen específicamente los desenlaces, se deja amplia esta parte de la pregunta PICO, con el fin realizar una búsqueda exhaustiva y reportar todo lo que se haya encontrado en la literatura identificada.
- En relación con la variable tiempo, en el caso de esta evaluación, no se está teniendo en cuenta la sobrevida como desenlace.
- Se revisaron los registros de reportes de eventos adversos de la FDA y EMA hasta mayo de 2014.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación fue refinada y validada con base en: recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías y revisiones sistemáticas de la literatura), uso de las tecnologías, estudios de carga de enfermedad y consulta con expertos temáticos (especialista clínico).

Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica identificadas en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC) <http://www.guideline.gov/index.aspx>
- Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/gin>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/index.html>
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS <http://www.iets.org.co/>
- Guía Salud <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

Esta consulta se complementó con una revisión rápida de las revisiones Cochrane, revisiones narrativas, estudios primarios y documentos sobre políticas vigentes de cobertura.

3. Métodos

La evaluación se realizó de acuerdo a un protocolo de búsqueda realizado a priori, revisado por pares internos, que fue publicado en la página web del IETS.

2.1 Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.1.1 Criterios de inclusión

Población

Mujeres

2.1.1.1 Subgrupos

Vacuna Bivalente

Vacuna Tetravalente

Se reportaran de acuerdo a lo que se encuentre en la evidencia.

2.1.1.2. Tecnología de interés

Vacuna contra el virus de Papiloma Humano (Bivalente o Tetravalente)

2.1.1.3. Comparadores

Placebo / Otras vacunas

2.1.1.4. Desenlaces

- Eventos adversos
 - No serios locales
 - No serios sistémicos
 - Serios

2.1.1.5. Tiempo

No aplica

2.1.1.6. Tipo de estudios

A continuación se describen los criterios de inclusión relacionados con el tipo de estudio

- El estudio debe estar disponible como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen o protocolo no son considerados porque la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica. Adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.
- Estudios en inglés o en español, independientemente de su estado de publicación (publicado, en prensa o literatura gris).
- Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados.

Esta decisión se tomó considerando que este tipo de estudios son el diseño más adecuado para determinar la efectividad de las intervenciones en salud, pues minimizan los sesgos y reducen los efectos encontrados por azar. Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (6). Se limitó la búsqueda a publicaciones en inglés y español. No hubo restricción de fecha.

A continuación se describen los criterios propuestos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (6), así:

- Un conjunto de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos.

- Una metodología explícita y reproducible.
 - Una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad.
 - Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo, mediante la evaluación del riesgo de sesgos.
 - Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.
- Ensayos Controlados aleatorizados.

La inclusión de ECA está limitada a la ausencia de RSL que permitieran dar respuesta la pregunta PICO.

2.2 Criterios de exclusión

2.2.1 Población

- Ninguna

2.2.2 Tipos de estudio

- Estudios no recuperados en texto completo al momento de la publicación del reporte de evaluación.

2.3 Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva en bases de datos electrónicas, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. El proceso de búsqueda se documentó y reportó para garantizar su reproducibilidad y transparencia (Anexo 2). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura.

2.3.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el diseño definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE(plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations(plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update(plataforma Ovid)
- EMBASE.com

- The Cochrane Library (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley). Contenida en EMBASE Y MEDLINE
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx). Cononida en EMBASE y MEDLINE

En caso que se requiera buscar ECA, se realizará en las siguientes bases de datos:

- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.
- ClinicalTrials.gov.
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Ovid).

Inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings MeSH <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> y Emtree) y vocabulario no controlado (lenguaje libre), incluyendo sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros validados de acuerdo al tipo de estudio.

2.3.2. Otros métodos de búsqueda

Se realizó la publicación de la pregunta PICO y protocolo de búsqueda en la página web del IETS, con el objetivo de obtener estudios publicados o no publicados que otros actores como productores, comercializadores de las tecnologías, expertos temáticos y sociedad en general pudiesen remitir para ser incluidos en la evaluación. No se obtuvieron artículos o evidencia adicional. (Anexo 8)

Se revisaron las bases de datos de INVIMA, EMA, FDA, con el objetivo de identificar alertas o reportes relacionados con la seguridad de esta tecnología. (Anexo 3)

2.3.3 Actualización de búsqueda de estudios primarios

Se realizó una búsqueda de estudios primarios para la actualización de las revisiones sistemáticas, no se encontraron ECC que cumplieran los criterios de elegibilidad.

2.3.4 Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia (Anexo 2). Los resultados de las búsquedas realizados a través de bases electrónicas o por otros métodos, fueron almacenados en el programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas. Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 4).

2.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (LC/AP) de manera independiente, revisando los títulos y resúmenes en Excel®. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad se revisó el texto completo para orientar la decisión. En caso de discrepancia entre los dos evaluadores, se realizó un consenso informal.

Aquellos estudios que no pudiesen ser recuperados en texto completo al momento de la publicación del reporte de evaluación se clasificarán como estudios excluidos.

2.5. Evaluación de la calidad de la evidencia.

La calidad de las revisiones sistemáticas fue evaluada por un experto metodólogo (AP) de acuerdo con los criterios de la herramienta AMSTAR. (Anexo 5). Se realizó la calificación global de la evidencia a través de GRADE (Anexo 11).

2.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

La información básica de los estudios incluidos fue extraída por un revisor (AP), aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente y de mejor calidad. (Anexo 6)

Se realizó un control de calidad confrontando la información incluida en el reporte de evaluación con la presentada en los estudios seleccionados para la síntesis de la evidencia (LC).

El reporte fue sometido a revisión por pares internos, quienes estuvieron de acuerdo en los resultados del reporte.

2.7. Métodos de síntesis de la evidencia

Los hallazgos de efectividad y seguridad fueron extraídos de los estudios con mejor calidad metodológica, buscando obtener información para todas las comparaciones y desenlaces de interés.

Para la síntesis de la evidencia se utilizaron 3 revisiones sistemáticas de literatura a las cuales se les realizó calificación de calidad para por medio de la metodología AMSTAR, lo cual dio como resultado, 1 revisión sistemática de alta calidad (2) y 2 revisiones sistemáticas de moderada calidad(7) (1). (Anexos 5).

Una revisión sistemática adicional, cumplía los criterios de inclusión, esta fue calificada con la herramienta AMSTAR tuvo una calificación alta Rambout L (2007) (8). Esta revisión no fue incluida para los resultados de esta revisión dado que los ensayos clínicos contenidos en esta estaban incluidos en la revisión sistemática más actualizada (Lu Bebei (2011) (2)).

3. Resultados

3.1. Búsqueda de evidencia

En el anexo 4 se detallan los resultados de la búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.

3.2. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias se realizó de manera duplicada e independiente, se presentan en los anexos 7, 8, 9 y 10, se provee el listado de los estudios incluidos y excluidos, así como listado total de estudios y los encontrados por búsqueda en bola de nieve.

3.3. Calidad global de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el anexo 11. (Perfil GADE)

3.4. Síntesis de la evidencia

Para la síntesis de la evidencia se seleccionaron 3 revisiones sistemáticas, una de alta calidad (AMSTAR) Lu Bebei (2011) (2), y dos revisiones sistemáticas de moderada calidad (AMSTAR) Rey L (2012) (7) y Medeiros L (2009) (1).

3.5. Descripción de los estudios

Las características de los estudios se presentan en el anexo 6.

3.6. Resultados de Seguridad

3.6.1. El estudio de Medeiros L (2009) (1) reportó los siguientes desenlaces relacionados con seguridad, después de la administración de vacuna bivalente o tetravalente:

- En el sitio de la inyección: Se incluyeron 2 ECC (Harper y Paavonen, en ambos casos el control fue Vacuna de Hepatitis A) N= 19757, n intervención=5925 y n control = 4334, se reportó una medida combinada del efecto OR de 1.74 (IC 95% 1.27 – 2.40), lo que evidencia una diferencia estadísticamente significativa, a la luz de una importante heterogeneidad, dada por un I² de 70.7%.
- Eventos sistémicos (Artralgia, fatiga, fiebre, síntomas gastrointestinales, dolor de cabeza, mialgias, rash y urticaria) Se incluyeron 2 ECC (Harper y Paavonen) N= 19757, n intervención=7974 y n control=7306, se reportó una medida combinada del efecto OR de 1.18 (IC 95% 0.70 – 1.99), evidenciando que no hay diferencias estadísticamente significativas, con un I² de 90.8%. No se reporta la frecuencia por cada evento sistémico.
- Eventos serios (Enfermedad crónica de aparición nueva, enfermedad autoinmune de aparición nueva y aborto): Se incluyeron 2 ECC (Harper y Paavonen) N= 19757,

n intervención=390 y n control=372, se reportó una medida combinada del efecto OR de 1.05 (IC 95% 0.91-1.21), evidenciando que no hay diferencias estadísticamente significativas, con I2 de 0%.

- Muerte: No se reportaron casos de muertes considerados secundarios a la vacunación. Se reportaron fallecimientos así: en un estudio (FUTURE II) se reportaron 7 muertes en el grupo que recibió la vacuna tetravalente, cuyas causas fueron neumonía, sepsis, sobredosis, 3 accidentes de tránsito, embolismo pulmonar), y en el grupo de placebo las causas de muerte fueron suicidio, asfixia, y accidente de tránsito. En otro estudio (Mao et al) en el grupo que recibió vacuna tetravalente se presentaron 2 muertes, una por accidente de tránsito y otra por suicidio, y en el grupo control se presentaron 2 muertes, una causada por trombosis e insuficiencia renal y otra por insuficiencia pulmonar.

Esta revisión sistemática reporta una medida de efecto combinada para los eventos adversos en general, OR 1.35 (IC 95% 1.05-1.73) con un I2 de 94.8%.

3.6.2 El estudio de Rey L (2012) (7), consideró 3 ECC (PATRICIA, FUTURE I–II y Harper, y reportó los siguientes desenlaces relacionados con seguridad:

En el estudio PATRICIA no se hallaron diferencias entre el grupo vacunado y el control en ninguno de los puntos finales considerados.

En los estudios FUTURE I–II y Harper se observó un mayor informe de episodios adversos no graves en el grupo vacunado, siendo los más frecuentes los efectos adversos locales (enrojecimiento, prurito, dolor e hinchazón del sitio de la inyección). Ninguno de los estudios halló diferencias entre los grupos en lo que respecta a los episodios adversos graves y episodios adversos relacionados con el embarazo (abortos, malformaciones congénitas, prematuridad, etc).

En esta revisión no se reportan medidas combinadas del efecto para estos desenlaces.

3.6.3 El estudio de Lu Beibei (2011) (2) consideró 7 ECC (FUTURE I - II, Harper, Koutsky & Mao, Muñoz et al, PATRICIA y Villa et al) y reportó los siguientes desenlaces relacionados con seguridad:

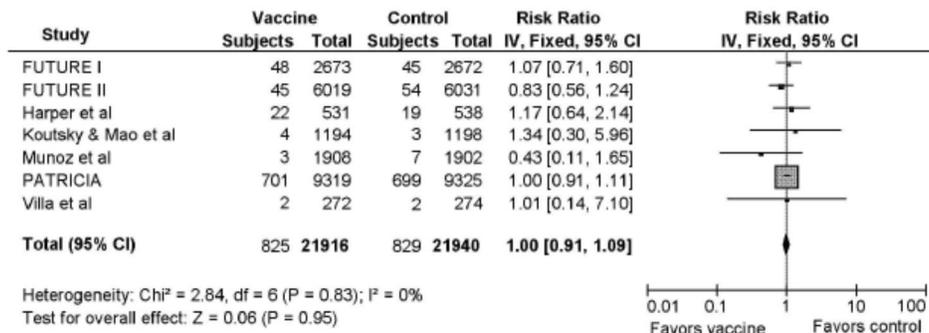
Dolor en el sitio de la inyección fue el evento adverso más frecuentemente reportado, 83.0 – 93.4 % en el grupo de vacunación y 75.4 – 87.2 % en el grupo control.

Dolor de cabeza y fatiga, fueron los eventos adversos sistémicos relacionados, más frecuentemente reportados.

Eventos adversos serios reportados fueron desenlaces anormales en el embarazo, trastornos sanguíneo o linfático, hepatobiliar, del sistema inmune, cardíaco y vascular, gastrointestinal, sistema nervioso, psiquiátricos, urinario y renal, respiratorio. El más

común de los eventos serios reportados fuer desenlaces anormales en el embarazo como aborto espontaneo. La medida de efecto combinada para uno o más eventos adversos serios fue de 1.00 (IC 95% 0.91 – 1.09), lo anterior muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas en la presencia de eventos adversos serios entre el grupo de intervención y el grupo control, con un I2 de 0%.

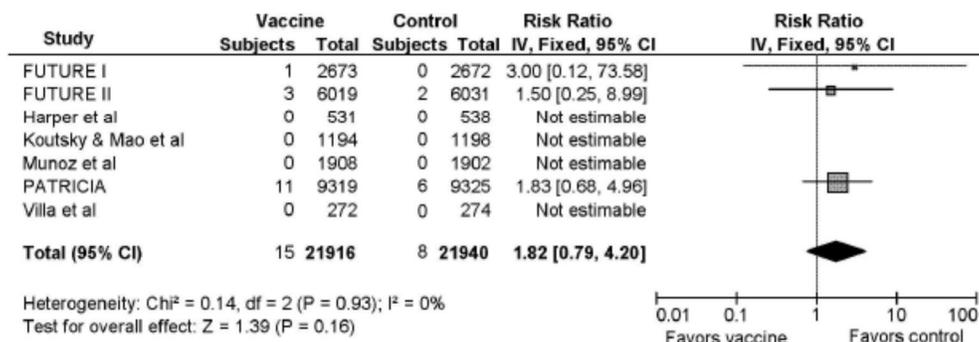
A. Serious adverse events



Tomado de: (2)

- Los eventos adversos serios que fueron considerados relacionados con la vacunación incluyen broncoespasmo, gastroenteritis, dolor de cabeza, hipertensión, dolor en el sitio de la inyección, disminución de la movilidad en el sitio de la inyección, hipersensibilidad en el sitio de la inyección, escalofríos y fiebre. Cuatro de los siete ECC reportaron ningún eventos adverso serio relacionado con la vacunación. La medida combinada del efecto RR fue de 1.82 (IC 95% 0.79 – 4.20), lo que evidencia que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo intervención y el grupo control, con un I2 de 0%.

B. Injection-related serious adverse events



Tomado de: (2)

4. Discusión

Una vez realizada la revisión de la literatura, se evidencia que las tres revisiones sistemáticas, una de alta calidad y dos de moderada calidad, son consistentes en los resultados aportados, en los cuales se evidencia que no hay diferencias estadísticamente significativas en la presencia de eventos adversos serios en el grupo de intervención en comparación con el grupo control. En relación a los eventos adversos no serios se identificó una diferencia estadísticamente significativa en contra de la aplicación de vacuna de VPH en comparación con vacuna de hepatitis A (Madeiros 2009), OR 1.74 (IC 95% 1.27 , 2.40), con alta heterogeneidad, I² 70.7%, otro de los estudios incluidos (Beibei Lu 2011) reporta una frecuencia mayor de eventos adversos no serios en el grupo de intervención en comparación con el grupo control, en este no se reportan medidas combinadas del efecto para este desenlace. Estos desenlaces tiene una calidad global de la evidencia moderada, por lo tanto se considera que hay un mayor riesgo de presencia de eventos adversos no serios cuando se realiza aplicación de vacuna contra el virus de VPH que contra placebo u otra vacuna (Hepatitis A). Estos eventos adversos no son clínicamente relevantes, por lo anterior los beneficios superan los riesgos. Es importante mencionar que esta evidencia se evaluó con una calidad global moderada dado por imprecisión.

En relación a los eventos adversos serios, en las tres revisiones sistemáticas incluidas en el análisis, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre la vacuna contra el VPH en comparación con placebo u otra vacuna (Hepatitis A y Hepatitis B), con un I² de 0% y una calidad global de la evidencia moderada. Estos hallazgos se relacionan con los reportes realizados por agencias de vigilancia como EMA y FDA, en los cuales se considera que el beneficio sigue siendo mayor que el riesgo, ante la evidencia de no poder establecer causalidad en algunos de los reportes.

En cuanto a los eventos adversos no serios sistémicos se evidenció que no hay diferencias estadísticamente significativas en el grupo de vacunación contra el VPH en comparación con el grupo control. De acuerdo a los reportes de agencias regulatorias, en relación con eventos adversos sistémicos no serios, se han realizado cambios en el etiquetado de seguridad.

En relación a las limitaciones identificadas, se considera que ninguno de los desenlaces tiene una calidad global de la evidencia alta, así como también se considera que una limitación puede ser que no hay análisis pos subgrupos en relación al tipo de vacunas, se reportan medidas combinadas para todos los tipos de vacunas, específicamente en el estudio de Beibei Lu.

Estos hallazgos, dadas las características de la población incluida en los estudios primarios, pueden ser generalizables, por lo anterior los resultados de esta evaluación pueden ser usados para la toma de decisiones en el contexto colombiano. Pero a pesar de ello es necesario realizar una vigilancia epidemiológica estricta de los posibles eventos adversos relacionados con la vacunación en el contexto de país, y así poder contar con datos propios que permitan hacer un

análisis detallado de casos para identificar la causalidad de posibles eventos adversos secundarios a la vacunación.

5. Conclusiones

Seguridad

- **Eventos adversos no serios locales:**
Se evidencia un mayor riesgo de eventos adversos no serios locales en la población que recibió vacunación contra el virus de VPH en comparación con placebo u otra vacuna, dado por un OR de 1.74 (IC 95% 1.27 – 2.40), lo que evidencia una diferencia estadísticamente significativa. Medeiros L (2009) (1) calidad de la RSL Moderada y calidad global de la evidencia para este desenlace moderada. Evidencia directa.
- **Eventos adversos no serios sistémicos:**
No se evidencian diferencias estadísticamente significativas en relación a la aparición de eventos adversos no serios sistémicos en la población que recibió vacunación contra el virus de VPH en comparación con placebo u otra vacuna, dado por un OR de 1.18 (IC 95% 0.70 – 1.99). Medeiros L (2009) (1) calidad de la RSL Moderada y calidad global de la evidencia para este desenlace baja. Evidencia directa.
- **Eventos adversos serios relacionados con la vacunación:**
No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de eventos adversos serios relacionados con la vacunación entre la población que recibió la vacuna contra el VPH en comparación con el grupo control, dado por un RR fue de 1.82 (IC 95% 0.79 – 4.20). Lu Beibei (2011) (2) calidad de la RSL Alta y calidad global de la evidencia para este desenlace moderada. Evidencia directa.
- **Eventos adversos serios**
La medida de efecto combinada para uno o más eventos adversos serios fue de 1.00 (IC 95% 0.91 – 1.09), lo anterior muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas en la presencia de eventos adversos serios entre el grupo de intervención y el grupo control. Lu Beibei (2011) (2) calidad de la RSL Alta y calidad global de la evidencia para este desenlace moderada. Evidencia directa.

Referencias bibliográficas

1. Medeiros LR, Rosa DD, Da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines a systematic quantitative review. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009;19(7):1166-76.
2. Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11.
3. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JML. Safety of human papillomavirus vaccines: A review. *Drug Safety*. 2013;36(6):393-412.
4. Arbyn M, Bryant A, Martin-Hirsch Pierre PL, Xu L, Simoens C, Markowitz L. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (12). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub2/abstract>.
5. MSPS. Bajan tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino en Colombia 2013 [cited 2014 2014]. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/Paginas/Bajan-tasas-incidencia-mortalidad-cancer-cuello.aspx>.
6. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011]2011.
7. Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: Systematic review and meta-analysis. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2012;110(6):483-9.
8. 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 (Structured abstract). *Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2007; 177(5):[469-79 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12007008281/frame.html>.

ANEXO 1. Lista de chequeo para los reportes de evaluación de efectividad, seguridad de tecnologías en salud

Documentos a entregar	¿Entrega? (Sí/No)
Reporte de efectividad y seguridad en la plantilla establecida, con todas las tablas y anexos diligenciados	Si
Artículos incluidos en la revisión	Si

Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
Introducción	1	¿Se identificaron los autores del reporte (grupo desarrollador)?	C		5
	2	¿Participaron en la evaluación todos los actores clave?	C		5
	3	¿Se declaró si el reporte fue sometido a revisión externa por pares?	C	Revisión por partes internos	5
	4	¿Se describieron las fuentes de financiación?	C		5
	5	¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	C		5
	6	¿Se indicaron los datos de contacto para solicitar más información?	C		5
	7	¿Se presentó un resumen ejecutivo incluyendo introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusiones?	C		6
	8	¿Se presentó una introducción, incluyendo la síntesis del problema a investigar, justificación, alcance y objetivo de la evaluación?	C		7
	9	¿Se describió la condición de salud de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		8-9

	10	¿Se describieron las tecnologías de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		9-10
Pregunta de evaluación y criterios de elegibilidad	11	¿Se presentó con claridad y precisión la pregunta de evaluación en estructura PICOT?	C		11
	12	¿Se definió cada uno de los elementos de la pregunta PICOT de acuerdo con las consideraciones del manual metodológico IETS?	C		11
	13	¿Se siguieron los pasos para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		12-14
	14	¿Se realizó una consulta con expertos temáticos, representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores para el refinamiento de la pregunta de evaluación?	C		12-14
	15	¿Se definieron con claridad y precisión los criterios de elegibilidad de la evidencia (de inclusión y exclusión) en términos de población, subgrupos, tecnologías de interés, comparadores, desenlaces y tiempo (si aplicó)?	C		12-14
	16	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el formato, idioma y fecha de publicación?	C		12-14
	17	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el diseño, la calidad metodológica y de reporte?	C		12-14
Metodología	18	¿La evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido <i>a priori</i> por el grupo desarrollador, revisado por pares y que incluyó: pregunta de evaluación en estructura PICOT, criterios de elegibilidad de la evidencia y métodos de búsqueda de evidencia?	C		12
	19	¿Se realizó una búsqueda de evidencia en las bases de datos electrónicas correspondientes al tipo de estudio, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 2	15

	20	¿Se emplearon métodos de búsqueda complementarios: consulta con expertos temáticos, productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas y de sus comparadores, búsqueda manual "en bola de nieve", búsqueda en bases de datos especializadas, revisión de información sobre vigilancia poscomercialización, etc?	C	Ver anexo 8	15-16
	21	¿Se realizó la actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas seleccionadas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		16
	22	¿La tamización de las referencias fue duplicada e independiente y se describieron las estrategias empleadas para resolver los desacuerdos entre los pares revisores?	C		16
	23	¿Se evaluó la calidad de la evidencia de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 5 – 11	16
	24	¿Se describieron los métodos de extracción de datos y síntesis de la evidencia?	C		16
	25	¿Se realizó un control de calidad sobre la extracción de datos?	C		16
Resultados	26	¿Se presentaron los reportes de la búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 2	28-30
	27	¿Se presentaron los resultados de la búsqueda de evidencia, tamización de referencias y selección de estudios mediante el diagrama de flujo PRISMA?	C	Ver anexo 4	32
	28	¿Se presentó un listado de referencias de los estudios incluidos y excluidos (junto con las razones para su exclusión)?	C	Ver anexo 9 – 10	48-49
	29	¿Se reportaron los hallazgos de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		18-20
	30	¿Se presentaron las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia, de acuerdo	C	Ver anexo 6	35

		con lo especificado en el manual metodológico IETS?			
Discusión y conclusiones	31	¿Se presentó una discusión de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		20-21
	32	¿Se presentaron las conclusiones de la evaluación de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		21-22

ANEXO 2 .Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas. Revisiones sistemáticas.

Reporte de búsqueda electrónica 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	05/04/2014
Fecha de actualización(auto alerta)	31/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	NA
Restricciones de lenguaje	Español - Inglés
Otros límites	Systematic reviews.
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp women/ 30681 2. women.tw. 633054 3. woman.tw. 146276 4. (group\$ adj3 women\$.tw. 24641 5. 1 or 2 or 3 or 4 770206 6. exp papillomavirus vaccines/ 4187 7. papillomavirus vaccines.tw. 197 8. (vaccines adj3 papillomavirus).tw. 450 9. (human adj3 papillomavirus adj3 vaccines).tw. 436 10. Human Papilloma Virus Vaccines.tw. 19 11. (HPV adj3 vaccines).tw. 1109 12. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 4616 13. 5 and 12 1495 14. limit 13 to systematic reviews 56
# de referencias identificadas	56
# de referencias sin duplicados	54

Reporte de búsqueda electrónica 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	05/04/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	31/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	NA
Restricciones de lenguaje	sin restricciones
Otros límites	Cochrane Review, Metanálisis, Sistemático Review

Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#19 #18 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim 40</p> <p>#18 #6 AND #17 3,779</p> <p>#17 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 7,387</p> <p>#16 silgard:ab,ti 26</p> <p>#15 'papillomavirus vaccines':ab,ti 243</p> <p>#14 'papilloma virus vaccine':ab,ti 80</p> <p>#13 ('human papillomavirus' NEXT/3 'vaccine'):ab,ti 1,064</p> <p>#12 'human papilloma virus vaccine':ab,ti 72</p> <p>#11 gardasil:ab,ti 400</p> <p>#10 cervarix:ab,ti 236</p> <p>#9 ceravix:ab,ti 0</p> <p>#8 'wart virus vaccine':ab,ti 0</p> <p>#7 'wart virus vaccine'/exp 7,246</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 6,295,711</p> <p>#5 women:ab,ti 857,415</p> <p>#4 woman:ab,ti 207,593</p> <p>#3females:ab,ti 309,620</p> <p>#2 'female':ab,ti 621,399</p> <p>#1 'female'/exp 5,985,874</p>
# de referencias identificadas	39
# de referencias sin duplicados	38

Reporte de búsqueda electrónica 3																																																	
Tipo de búsqueda	Nueva																																																
Base de datos	THE COCHRANE LIBRARY																																																
Plataforma	WILEY																																																
Fecha de búsqueda	05/04/2014																																																
Fecha de actualización	31/07/2014																																																
Rango de fecha de búsqueda	NA																																																
Restricciones de lenguaje	Ninguna																																																
Otros límites	Cochrane reviews																																																
Estrategia de búsqueda	<table> <tr><td>#1</td><td>woman</td><td>72921</td><td></td></tr> <tr><td>#2</td><td>women</td><td>72921</td><td></td></tr> <tr><td>#3</td><td>papillomavirus vaccines</td><td></td><td>404</td></tr> <tr><td>#4</td><td>#2 or #3</td><td>72921</td><td></td></tr> <tr><td>#5</td><td>ceravix</td><td>2</td><td></td></tr> <tr><td>#6</td><td>gardasil</td><td>30</td><td></td></tr> <tr><td>#7</td><td>human papilloma virus vaccine</td><td>31</td><td></td></tr> <tr><td>#8</td><td>#4 or #6 or #7 or #8</td><td></td><td>411</td></tr> <tr><td>#9</td><td>#5 and #9</td><td>235</td><td></td></tr> <tr><td>#10</td><td>woman</td><td>72921</td><td></td></tr> <tr><td>#11</td><td>women</td><td>72921</td><td></td></tr> <tr><td>#12</td><td>papillomavirus vaccines</td><td></td><td>404</td></tr> </table>	#1	woman	72921		#2	women	72921		#3	papillomavirus vaccines		404	#4	#2 or #3	72921		#5	ceravix	2		#6	gardasil	30		#7	human papilloma virus vaccine	31		#8	#4 or #6 or #7 or #8		411	#9	#5 and #9	235		#10	woman	72921		#11	women	72921		#12	papillomavirus vaccines		404
#1	woman	72921																																															
#2	women	72921																																															
#3	papillomavirus vaccines		404																																														
#4	#2 or #3	72921																																															
#5	ceravix	2																																															
#6	gardasil	30																																															
#7	human papilloma virus vaccine	31																																															
#8	#4 or #6 or #7 or #8		411																																														
#9	#5 and #9	235																																															
#10	woman	72921																																															
#11	women	72921																																															
#12	papillomavirus vaccines		404																																														

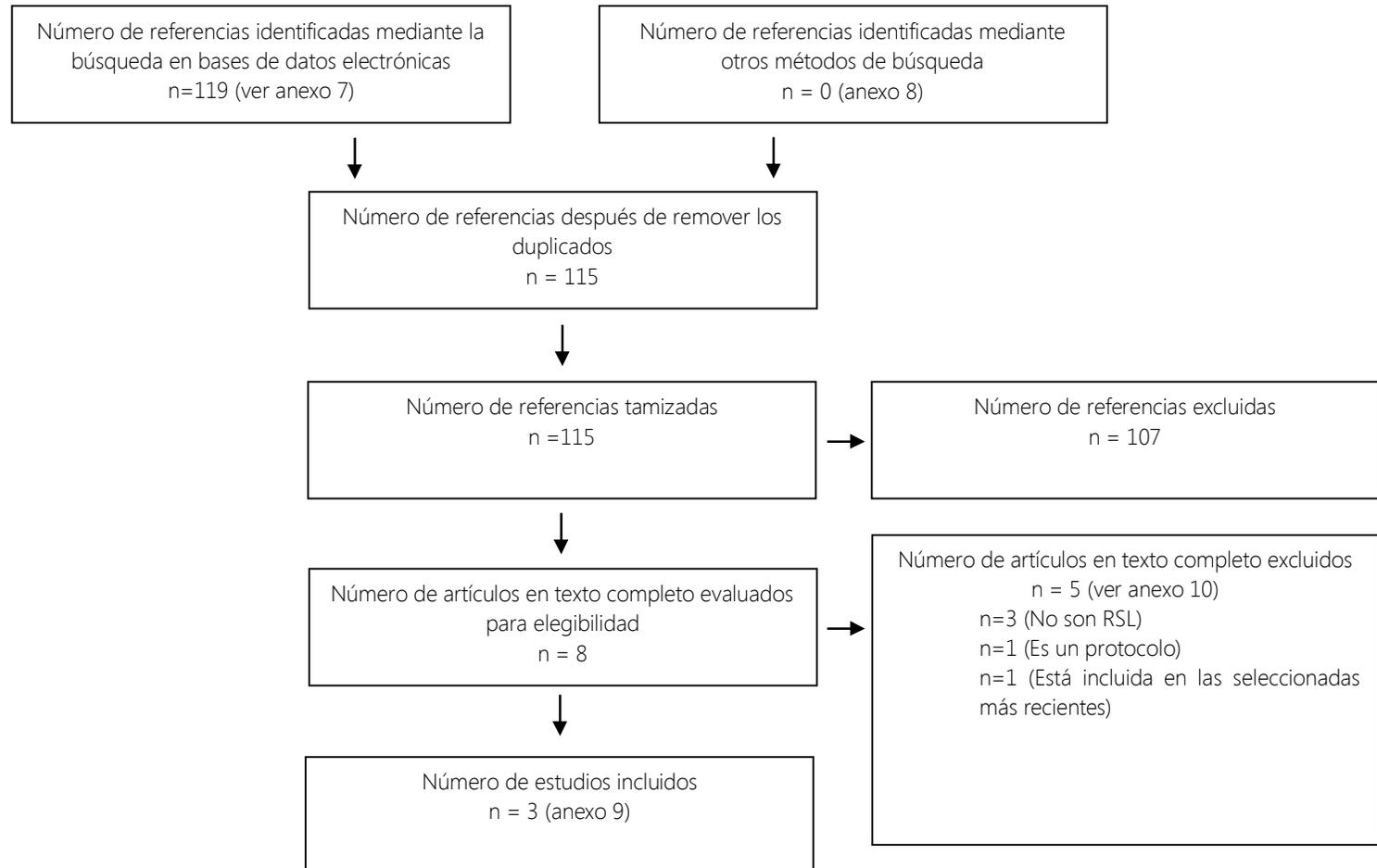
	#13 #11 or #12 72921
	#14 ceravix 2
	#15 gardasil 30
	#16 human papilloma virus vaccine 31
	#17 #13 or #15 or #16 or #17 411
	#18 #14 and #18 235
	#20 Cochrane Review and Other review 23
# de referencias identificadas	23
# de referencias sin duplicados	22

Reporte de búsqueda electrónica 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	
Fecha de búsqueda	05/04/2014
Fecha de actualización(auto alerta)	31/07/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2010
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(woman)) OR (tw:(women)) AND (tw:(papillomavirus vaccines)) AND (instance:"regional") AND (instance:"regional") AND (type_of_study:(("systematic_reviews" OR "health_technology_assessment")) AND limit:(("humans")) AND la:(("en" OR "es" OR "pt")) AND year_cluster:(("2013" OR "2012" OR "2009" OR "2011" OR "2010")))
# de referencias identificadas	1
# de referencias sin duplicados	1

ANEXO 3. Alertas Sanitarias

Agencia	Medicamento	Fecha	Tipo de evento relacionado con seguridad	Contenido	Link
FDA	Gardasil	Junio de 2008	Cambios en el etiquetado de seguridad	Cambios en reportes postmercado, desórdenes del tejido conectivo y músculo esqueléticos : artralgia, mialgia. Desórdenes generales: astenia, fatiga y malestar general.	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm122815.htm
FDA	Gardasil	Julio de 2009	Cambios en el etiquetado de seguridad	En la sección de precauciones y alertas, se solicitó adicionar la leyenda que posterior a la aplicación de gardasil, debido a la probabilidad de producir un síncope, en caso de ocurrir este proveedores de salud y consumidores deben estar alerta para evitar posibles caídas y lesiones. Se evidenció nueva información acerca de reportes de síncope convulsivo. Los vacunados deben estar sentados o acostados durante 15 minutos, en observación.	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm176846.htm
FDA	Gardasil	Diciembre de 2013	Calidad	Posible contaminación con partículas de vidrio de un lote	http://www.fda.gov/safety/recalls/enforcementreports/ucm317266.htm
FDA	Cevarix	Septiembre de 2013	Revisión de Comité de seguridad (no es alerta)		http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisorycommittee/ucm369683.pdf
EMA	Gardasil	Junio de 2008	Declaración de seguridad	Debido a los reportes de muertes de mujeres que fallecieron luego de la aplicación de Gardasil, especialmente dos casos de muerte súbita e inesperada de dos jóvenes. Su causa de muerte no pudo ser identificada y no pudo ser atribuible a la vacuna. EMA estableció que los beneficios son superiores a los riesgos, se realizará una vigilancia detallada y se comunicará cualquier revisión nueva al respecto.	
EMA	Gardasil	Febrero de 2009	Recomendación acerca de continuar vacunación con Gardasil	Posterior al reporte de dos casos de estados epilépticos con mioclonias en dos niñas vacunadas en España y su respectivo análisis se mantiene la recomendación que es mayor el beneficio sobre el riesgo en la vacunación del VPH:	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000113.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
EMA	Gardasil	Septiembre de 2011	Respuesta a carta de San Vax Inc.	Sitio de Sanevax : http://sanevax.org/ . En respuesta a carta acerca de eventos relacionados con la seguridad, EMA respondió que sigue siendo mayor el beneficio que el riesgo	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/09/WC50012851.pdf
EMA	Silgard	Enero de 2008	Declaración de seguridad	Igual a Gardasil	

ANEXO 4. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



ANEXO 5 .Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).

Criterio	MEDEIROS I. 2009	LU BEIBEI (2001)	REY L (2012)
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.	SI	SI	SI
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	SI	SI	SI
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	SI	SI	NO
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	NO	SI	NO
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	NO	NO	NO
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	SI	SI	SI
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	SI	SI	SI
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	SI	SI	SI

Criterio	MEDEIROS I. 2009	LU BEIBEI (2001)	REY L (2012)
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	SI	SI	SI
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	NO	SI	NO
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	NO	SI	SI
Calidad global	7/11 (MODERADA)	10/11 (ALTA)	7/11 (MODERADA)

Calidad baja: < 4
Calidad Moderada: 5-7
Calidad Alta: 8 -11

* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

ANEXO 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

	MEDEIROS I. 2009	LU BEIBEI (2001)	REY L (2012)
Tipo de revisión	Sistemática de ECC	Sistemática de ECC	Sistemática de ECC
Población	Mujeres de 9 a 26 años	Mujeres	Mujeres
Comparaciones (intervención vs. comparador)	Vacuna bivalente, tetravalente y monovalente / Placebo o Vacuna Hepatitis A	Vacuna bivalente, tetravalente y monovalente / Placebo o Vacuna Hepatitis A o B	Vacuna bivalente, tetravalente / Placebo, Vacuna Hepatitis A
Desenlaces(método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento) y número de estudios incluidos	Eventos adversos en el sitio de la vacunación, eventos adversos sistémicos, eventos adversos serios, muerte (2 ECC incluidos para reportar estos desenlaces)	Eventos adversos serios y eventos adversos serios relacionados con la vacunación. (7 ECC incluidos para reportar estos desenlaces)	Eventos adversos no graves, eventos adversos graves y relacionados con el embarazo. (3 ECC para reportar estos desenlaces)
Diseño y número de estudios incluidos	Ensayos clínicos controlados; 6 incluidos en la RSL	Ensayos clínicos controlados; 7 incluidos en la RSL	Ensayos clínicos controlados; 3 incluidos en la RSL
Bases de datos consultadas	MEDLINE, CACERLIT, LILACS, EMBASE, COCHRANE	MEDLINE, COCHRANE LIBRARY, COCHRANE CENTRAL	MEDLINE, COCHRANE CENTRAL, DARE, NHS EED, LILACS , EMBASE (estas últimas para evaluaciones económicas)
Fuentes de literatura gris	No reporta	International Papillomavirus Society y bola de nieve	No reporta
Fecha de búsqueda	2009	2009	No reporta
Rango de fecha de búsqueda	1997-2007	2006-2009	No reporta
Restricciones de lenguaje	No hubo	Inglés	No reporta
Otros límites empleados	Randomized controlled trial, controlled clinical trial	Randomized controlled trial	Ninguno
Subgrupos	No reporta	No reporta	Ninguno
Fuente de financiación	No reporta	Ninguna	Realizado por aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales, obras

			sociales y seguros privados de salud
Conclusiones	<p>En relación a los eventos adversos, la estimación combinada del efecto, OR para la vacuna bivalente y tetravalente fue de 1.35 (IC 95% 1.05-1.73) y 1.16 (IC 95% 0.94-1.43) respectivamente comparada con placebo. No se presentó diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos serios OR 1.05 (IC95% 0.91-1.21) y no se reportaron muertes. Es importante tener en cuenta que se reporta un nivel importante de heterogeneidad entre los estudios.</p>	<p>La vacuna es altamente eficaz en la prevención de la infección persistente y enfermedades cervicales asociada. La vacuna es segura y generalmente bien toleradas. Se reporta una medida del efecto para eventos adversos serios RR 1.00 (IC 95% 0.91 – 1.09) con I2 0%, y un RR para eventos adversos serios relacionados con la vacunación de 1.82 (IC 95% 0.79 – 4.20) con un I2 de 0%.</p>	<p>Las vacunas disponibles han demostrado ser eficaces y seguras para la prevención de las lesiones CIN2+. Esta RSL no reporta medidas de asociación para los desenlaces de seguridad.</p>

ANEXO 7 Listado total de estudios

1. Positive results from HPV vaccine trials continue. *Pharmaceutical Journal*. 2005;275(7375):602.
2. Abarca K, Valenzuela MT, Vergara R, Luchsinger V, Munoz A, Jimenez de la J J, et al. [Human papillomavirus vaccine. Statement of the Advisory Committee of Immunizations on behalf of the Chilean Infectious Diseases Society. September 2008]. Declaración del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de infectología respecto a la vacuna antiviral papiloma humano Septiembre 2008. 2008;136(11):1485-92.
3. Adefuye PO, Broutet NJ, de Sanjose S, Denny LA. Trials and projects on cervical cancer and human papillomavirus prevention in sub-saharan Africa. *Vaccine*. 2013;31(S5):F53-F9.
4. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D. Prevention of human papillomavirus infection: provisional recommendations for immunization of girls and women with quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2007;120(3):666-8.
5. Anonymous. Committee opinion no. 467: human papillomavirus vaccination. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(3):800-3.
6. Arbyn M, Bryant A, Martin-Hirsch Pierre PL, Xu L, Simoens C, Markowitz L. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (12). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub2/abstract>.
7. Arbyn M, Bryant A, MartinHirsch PLP, Xu L, Simoens C, Markowitz L. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors [updated 2014/]. 3:[Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=coch&NEWS=N&AN=00075320-100000000-07490>].
8. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: An Appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *Journal of Clinical Virology*. 2007;38(3):189-97.
9. Arinez MC, Fernandez S, Mayo E, Mendoza N, Moran Arribas M. Human papillomavirus vaccines: Prevention and treatment of cervical cancer. *Pediatrics*. 2003;23(7):21-36.
10. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2010;16(3):217-30.

11. Bae J-H, Lee S-J, Kim C-J, Hur S-Y, Park Y-G, Lee W-C, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution in Korean women: a meta-analysis. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2008;18(4):788-94.
12. Bailey Julia V, Murray E, Rait G, Mercer Catherine H, Morris Richard W, Peacock R, et al. Interactive computer-based interventions for sexual health promotion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010; (9). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006483.pub2/abstract>.
13. Bao YP, Li N, Smith JS, Qiao YL. Human papillomavirus type-distribution in the cervix of Chinese women: a meta-analysis. *International journal of STD & AIDS*. 2008;19(2):106-11.
14. Bao YP, Li N, Smith JS, Qiao YL, members A. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(1):71-9.
15. Beirne Paul V, Shiely F, Hennessy S, Fitzgerald T, MacLeod F. Needle size for vaccination procedures in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (8). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010720/abstract>.
16. Bender BSMD. Quadrivalent HPV vaccine prevented HPV infection and external genital lesions in boys and men 16 to 26 years of age: North Florida/South Georgia Veterans Health System, Gainesville, Florida, USA; [cited 154 1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR*. 2006;55:1-94. (accessed 6 Apr 2011)]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=acp&NEWS=N&AN=00021607-201105000-00009>.
17. Berenson AB, Rahman M. Gender differences among low income women in their intent to vaccinate their sons and daughters against human papillomavirus infection. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2012;25(3):218-20.
18. Bhatla N, Lal N, Bao Y-P, Ng T, Qiao Y-L. A meta-analysis of human papillomavirus type-distribution in women from South Asia: implications for vaccination. *Vaccine*. 2008;26(23):2811-7.
19. Bratti MC, Rodriguez AC, Schiffman M, Hildesheim A, Morales J, Alfaro M, et al. Description of a seven-year prospective study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia among 10000 women in Guanacaste, Costa Rica. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2004;15(2):75-89.
20. Brenol CV, da Mota LMH, Cruz BA, Pileggi GS, Pereira IA, Rezende LS, et al. 2012 Brazilian society of rheumatology consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53(1):13-23.

21. Brotherton JML, Leask J, Jackson C, McCaffery K, Trevena LJ. National survey of general practitioners' experience of delivering the National Human Papillomavirus Vaccination Program. *Sexual health*. 2010;7(3):291-8.
22. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(12):1789-99.
23. Budenholzer BMD. HPV vaccination reduced cytologic abnormalities compared with control vaccination in young women: ECU Brody School of Medicine, Greenville, North Carolina, USA; [cited 159 1. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al; HPV PATRICIA Study Group. 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;13:89-99.]. 12:[JC4]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=acp&NEWS=N&AN=00021607-201312000-00003>.
24. Budenholzer BMD. HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine prevented cervical intraepithelial neoplasia \geq grade 3 in young women: Brody School of Medicine at East Carolina University, Greenville, North Carolina, USA; [cited 157 1. US Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer, Topic Page, April 2012. (accessed 7 May 2012)]. 2:[JC2-7]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=acp&NEWS=N&AN=00021607-201207000-00006>.
25. Carvalho Fernanda T, Gonçalves Tonantzin R, Faria Evelise R, Shoveller Jean A, Piccinini CA, Ramos Mauro C, et al. Behavioral interventions to promote condom use among women living with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011; (9). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007844.pub2/abstract>.
26. Centre for R, Dissemination. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials (Structured abstract): NHS Centre for Reviews and Dissemination. University of York, York, U.K.; 2014. 2:[Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=dare&NEWS=N&AN=00125498-100000000-13631>].
27. Centre for R, Dissemination. The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix in Italy (Structured abstract): NHS Centre for Reviews and Dissemination. University of York, York, U.K.; 2014. 2:[Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=dare&NEWS=N&AN=00125498-100000000-24652>].

28. Centre for R, Dissemination. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review (Structured abstract): NHS Centre for Reviews and Dissemination. University of York, York, U.K.; 2014. 2:[Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=dare&NEWS=N&AN=00125498-100000000-24026>.
29. Centre for R, Dissemination. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis (Structured abstract): NHS Centre for Reviews and Dissemination. University of York, York, U.K.; 2014. 2:[Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=dare&NEWS=N&AN=00125498-100000000-26484>.
30. Chan ZC, Chan TS, Ng KK, Wong ML. A systematic review of literature about women's knowledge and attitudes toward human papillomavirus (HPV) vaccination (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects [Internet]. 2012; (4):[481-9 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12012053500/frame.html>.
31. Collins Y, Holcomb K, Chapman-Davis E, Khabele D, Farley JH. Gynecologic cancer disparities: A report from the Health Disparities Taskforce of the Society of Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):353-61.
32. Committee on Adolescent Health C. ACOG Committee Opinion No. 436: evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in adolescents. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(6):1422-5.
33. Committee on Adolescent Health Care of the American College of O, Gynecologists, Immunization Expert Work Group of the American College of O, Gynecologists. Committee opinion no. 588: human papillomavirus vaccination. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(3):712-8.
34. De La Hoz F, Alvis N, Narvaez J, Gamboa O, Choconta A. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in Colombia in 2007. *Value in Health*. 2009;12(3):A42.
35. De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):642-51.
36. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary Lubna A, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001269.pub5/abstract>.
37. Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112(9):1204-12.

38. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Human vaccines*. 2009;5(5):332-40.
39. Duffy FO, Dwyer TP. The growing epidemic of HPV associated oropharyngeal malignancy. *Irish Medical Journal*. 2012;105(4):2.
40. Everett T, Bryant A, Griffin Michelle F, Martin-Hirsch Pierre PL, Forbes Carol A, Jepson Ruth G. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011; (5). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002834.pub2/abstract>.
41. Fisher H, Trotter CL, Audrey S, MacDonald-Wallis K, Hickman M. Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2013;42(3):896-908.
42. Ganschow PS, Jacobs EA, MacKinnon J, Charney P. Update in Women's Health. *Journal of General Internal Medicine*. 2009;24(6):765-70.
43. Garland SM, Cuzick J, Domingo EJ, Goldie SJ, Kim Y-T, Konno R, et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Asia Pacific. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 12:M89-98.
44. Helm CW, Lorenz Douglas J, Meyer Nicholas J, Rising William WR, Wulff Judith L. Retinoids for preventing the progression of cervical intra-epithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003296.pub3/abstract>.
45. Hendry M, Lewis R, Clements A, Damery S, Wilkinson C. "HPV? Never heard of it!": A systematic review of girls' and parents' information needs, views and preferences about human papillomavirus vaccination. *Vaccine*. 2013;31(45):5152-67.
46. Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, Smith-McCune KK, Shiboski S, Gravitt PE, et al. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012;26(17):2211-22.
47. Hung C-F, Ma B, Monie A, Tsen S-W, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert opinion on biological therapy*. 2008;8(4):421-39.
48. Jones TX. Vaccines against human papilloma viruses. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2006;7(8):699-701.
49. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e1401.

50. Julius JM, Ramondeta L, Tipton KA, Lal LS, Schneider K, Smith JA. Clinical perspectives on the role of the human papillomavirus vaccine in the prevention of cancer. *Pharmacotherapy*. 2011;31(3):280-97.
51. Kaufman J, Synnot A, Ryan R, Hill S, Horey D, Willis N, et al. Face to face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (5). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010038.pub2/abstract>.
52. Keelan J, Pavri V, Balakrishnan R, Wilson K. An analysis of the Human Papilloma Virus vaccine debate on MySpace blogs. *Vaccine*. 2010;28(6):1535-40.
53. Kessels SJM, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: A systematic review. *Vaccine*. 2012;30(24):3546-56.
54. Kim JJ, Kobus KE, Diaz M, O'Shea M, Van Minh H, Goldie SJ. Exploring the cost-effectiveness of HPV vaccination in Vietnam: insights for evidence-based cervical cancer prevention policy. *Vaccine*. 2008;26(32):4015-24.
55. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowledge about infection with human papillomavirus: a systematic review. *Preventive medicine*. 2008;46(2):87-98.
56. Kojic EM, Cu-Uvin S. Special Care Issues of Women Living with HIV-AIDS. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2007;21(1):133-48.
57. Kyrgiou M, Stasinou MS, Arbyn M, Valasoulis G, GhaemMaghami S, MartinHirsch PLP, et al. Management of low-grade squamous intra-epithelial lesions of the uterine cervix: repeat cytology versus immediate referral to colposcopy [updated 2014//]. 3:[Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=coch&NEWS=N&AN=00075320-100000000-08230>].
58. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Capri S, Ricciardi W. The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix(registered trademark) in Italy. *Vaccine*. 2010;28(19):3379-84.
59. Lenzi A, Mirone V, Gentile V, Bartoletti R, Ficarra V, Foresta C, et al. Rome Consensus Conference - statement; human papilloma virus diseases in males. *BMC Public Health*. 2013;13:117.
60. Liddon N, Hood J, Wynn BA, Markowitz LE. Acceptability of Human Papillomavirus Vaccine for Males: A Review of the Literature. *Journal of Adolescent Health*. 2010;46(2):113-23.

61. Lieder A, Khan Muhammad K, Lippert Burkard M. Photodynamic therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014; (6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009810.pub2/abstract>.
62. Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11.
63. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JML. Safety of human papillomavirus vaccines: A review. *Drug Safety*. 2013;36(6):393-412.
64. Macaya A, MunozSantos C, Balaguer A, Barbera JM. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia [updated 2012//]. 12:[Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=coch&NEWS=N&AN=00075320-100000000-07602>].
65. Malagon T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(10):781-9.
66. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2007;56(RR-2):1-24.
67. Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: A systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(2):127-47.
68. Marrazzo JM, Cates W. Interventions to prevent sexually transmitted infections, including HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(SUPPL. 3):S64-S78.
69. Medeiros LR, Rosa DD, Da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines a systematic quantitative review. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009;19(7):1166-76.
70. Miguez MJ, Burbano-Levy X, Rosenberg R, Malow R. The importance of HIV status and gender when designing prevention strategies for anal cancer. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC*. 2011;22(6):454-64.
71. Miltz A, Price H, Shahmanesh M, Copas A, Gilson R. Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Sexually Transmitted Infections*. 2013;89.

72. Mougin C, Bourgault-Villada I, Coursaget P. [HPV immunization for the prevention of cervical cancer]. *Vaccination anti-HPV pour la prevention du cancer du col de l'uterus*. 2009;38(12):1750-68.
73. Nanda KMDMHS. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine prevented cervical intraepithelial neoplasia in young women: Family Health International, Research Triangle Park, North Carolina, USA; [cited 151 1. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:2161-70.]. 6:[JC6-]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=acp&NEWS=N&AN=00021607-200912000-00004>.
74. Nyitray AG. The epidemiology of anal human papillomavirus infection among women and men having sex with women. *Sexual Health*. 2012;9(6):538-46.
75. Obiero J, Mwethera Peter G, Wiysonge Charles S. Topical microbicides for prevention of sexually transmitted infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012; (6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007961.pub2/abstract>.
76. Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2004;23(5):569-78.
77. Pecorelli S, Angioli R, Pasinetti B, Tisi G, Odicino F. Systemic therapy for gynecological neoplasms: Ovary, cervix and endometrium. *Update on Cancer Therapeutics*. 2006;1(4):515-38.
78. Petignat P, Vlastos AT, Bonnefoi H, Boulvain M. What's new in gynecology in 2006? *Revue Medicale Suisse*. 2007;3(93):18-21.
79. Piso B. Developing a decision aid on HPV-vaccination for young girls and women/ mothers (Structured abstract): John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK. Division: ST; 2014 [updated 20140430//]. 2014 Issue 2:[
80. Poljak M, Seme K, Maver PJ, Kocjan BJ, Cuschieri KS, Rogovskaya SI, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine*. 2013;31(S7):H59-H70.
81. Praditsitthikorn N, Teerawattananon Y, Tantivess S, Limwattananon S, Riewpaiboon A, Chichareon S, et al. Economic evaluation of policy options for prevention and control of cervical cancer in Thailand. *PharmacoEconomics*. 2011;29(9):781-806.
82. 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 (Structured abstract). Canadian Medical Association Journal [Internet]. 2007; 177(5):[469-79 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12007008281/frame.html>.

83. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Marra F, Marra CA. Economic and humanistic burden of external genital warts. *PharmacoEconomics*. 2012;30(1):1-16.

84. Read CM, Bateson DJ. Marrying research, clinical practice and cervical screening in Australian Aboriginal women in western New South Wales, Australia. *Rural and remote health*. 2009;9(2):1117.

85. Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: Systematic review and meta-analysis. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2012;110(6):483-9.

86. Rogovskaya SI, Shabalova IP, Mikheeva IV, Minkina GN, Podzolkova NM, Shipulina OY, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia. *Vaccine*. 2013;31(S7):H460-H58.

87. Saleh FH. Cervical cancer: a missed health priority in Tanzania. *East Afr J Public Health*. 2011;8(4):247-9.

88. Scatchard K, Forrest Jennifer L, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012; (10). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006469.pub2/abstract>.

89. Schwarz TF, Kocken M, Petaja T, Einstein MH, Spaczynski M, Louwers JA, et al. Correlation between levels of human papillomavirus (HPV)-16 and 18 antibodies in serum and cervicovaginal secretions in girls and women vaccinated with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Human Vaccines*. 2010;6(12):1054-61.

90. Senapathy JG, Umadevi P, Kannika PS. The present scenario of cervical cancer control and HPV epidemiology in India: an outline. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2011;12(5):1107-15.

91. Seto K, Marra F, Raymakers A, Marra CA. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: A systematic review. *Drugs*. 2012;72(5):715-43.

92. Sheinfeld Gorin SN, Glenn BA, Perkins RB. The human papillomavirus (HPV) vaccine and cervical cancer: uptake and next steps. *Adv Ther*. 2011;28(8):615-39.

93. Shepherd Jonathan P, Frampton Geoff K, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

[Internet]. 2011; (4). Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001035.pub2/abstract>.

94. Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer [updated 2014/]. 3:[Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=coch&NEWS=N&AN=00075320-100000000-00652>.

95. Simon P, Dupond I. Screening for cervical cancer. *Revue Medicale de Bruxelles*. 2006;27(4):S 218-S 20.

96. Smith GD, Travis L. Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2011;111(3 Suppl 2):S29-34.

97. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(4):917-24.

98. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2011;48(6):540-52.

99. Stacey D, Légaré F, Col Nananda F, Bennett Carol L, Barry Michael J, Eden Karen B, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014; (1). Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001431.pub4/abstract>.

100. Steckelberg A, Albrecht M, Kezle A, Kasper J, Muhlhauser I. Impact of numerical information on risk knowledge regarding human papillomavirus (HPV) vaccination among schoolgirls: a randomised controlled trial. *German medical science : GMS e-journal*. 2013;11:Doc15.

101. Sun V, Chang L, Rutherford George W. Human papillomavirus (HPV) vaccine for individuals with HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010493/abstract>.

102. Swedish Council on Technology Assessment in Health C. General childhood vaccination against HPV 16 and 18 aimed at preventing cervical cancer (Structured abstract): John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK. Division: ST; 2014 [updated 20140430/]. 2014 Issue 2: [

103. Syrjanen K. Persistent high-risk human papillomavirus (HPV) infections as surrogate endpoints of progressive cervical disease. Potential new endpoint for efficacy studies with new-generation (non-HPV 16/18) prophylactic HPV vaccines. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32(1):17-33.

104. Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? *Ann Med*. 2013;45(2):182-93.
105. Torre G, Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Capri S, Ricciardi W. The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix in Italy (Structured abstract). *Vaccine* [Internet]. 2010; 28(19):[3379-84 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12010002970/frame.html>.
106. Tsu V, Murray M, Franceschi S. Human papillomavirus vaccination in low-resource countries: Lack of evidence to support vaccinating sexually active women. *British Journal of Cancer*. 2012;107(9):1445-50.
107. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c712.
108. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force (Structured abstract). *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2011; 155(10):[687-97 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12011006976/frame.html>.
109. Wigle J, Coast E, Watson-Jones D. Human papillomavirus (HPV) vaccine implementation in low and middle-income countries (LMICs): health system experiences and prospects. *Vaccine*. 2013;31(37):3811-7.
110. Wong C, Krashin J, Rue-Cover A, Saraiya M, Unger E, Calugar A, et al. Invasive and in situ cervical cancer reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Journal of women's health (2002)*. 2010;19(3):365-70.
111. Woo Yin L, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson Heather O. Centralisation of services for gynaecological cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007945.pub2/abstract>.
112. Young A. HPV vaccine acceptance among women in the Asian Pacific: a systematic review of the literature. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2010;11(3):641-9.
113. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(7):730-5.
114. Zimet GD, Weiss TW, Rosenthal SL, Good MB, Vichnin MD. Reasons for non-vaccination against HPV and future vaccination intentions among 19-26 year-old women. *BMC Womens Health*. 2010;10:27.

115. Zimmerman RK. HPV vaccine and its recommendations, 2007. *Journal of Family Practice*. 2007;56(SUPPL. 2):S1-S5.

ANEXO 8 Otros métodos de búsqueda

No se identificaron estudios a través de este mecanismo de búsqueda

ANEXO 9 Listado de estudios incluidos

1. Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11.
2. Medeiros LR, Rosa DD, Da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines a systematic quantitative review. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009;19(7):1166-76.
3. Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: Systematic review and meta-analysis. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2012;110(6):483-9.

ANEXO 10 Listado de estudios NO incluidos

1. Arbyn M, Bryant A, Martin-Hirsch Pierre PL, Xu L, Simoens C, Markowitz L. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (12). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub2/abstract>. Es un protocolo, no hay resultados ni texto completo.
2. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JML. Safety of human papillomavirus vaccines: A review. *Drug Safety*. 2013;36(6):393-412. No es una revisión sistemática de la literatura.
3. Nanda KMDMHS. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine prevented cervical intraepithelial neoplasia in young women: Family Health International, Research Triangle Park, North Carolina, USA; [cited 151 1. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:2161-70.]. 6:[JC6-]. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=acp&NEWS=N&AN=00021607-200912000-00004>. No es una revisión sistemática de la literatura.

4. 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 (Structured abstract). Canadian Medical Association Journal [Internet]. 2007; 177(5):[469-79 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12007008281/frame.html>. Los estudios primarios están incluidos en la revisión sistemática mas reciente seleccionada para esta evaluación.

5. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. BMJ (Clinical research ed). 2010;340:c712. No es una revisión sistemática de la literatura.

ANEXO 11 PERFIL DE EVIDENCIA GRADE

Eventos adversos de vacuna VPH												
Referencia (No. de estudios)	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	No. de eventos/No. de pacientes (%)		Efecto			
							Intervención	Comparador	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]		
Desenlace: Eventos adversos sitio de inyección (Dolor, edema, eritema)												
Beibei Lu (7 estudios)	Ensayos clínicos aleatorizados	NO	NO	NO	SI ¹	NO				83 – 93% / 75.4 – 87.2%	⊕⊕⊕ Moderada	
Medeiros (6 estudios)	Ensayos Clínicos aleatorizados	NO	NO	SI ²	SI ¹	NO	5925 / 9879	4334 / 9878	OR 1.74 [1.27,2.40]		⊕⊕ Baja	
Rey-Ares (4 estudios)	Ensayos clínicos aleatorizados	NO	NO	NO	SI ¹	NO	No se reporta				⊕⊕⊕ Moderada	
Calidad global	⊕⊕⊕ Moderada											
Desenlace: Eventos adversos serios (broncoespasmo, cefalea, complicaciones de cualquier órgano)												
Beibei Lu (7 estudios)	Ensayos clínicos aleatorizados	NO	NO	NO	SI ¹	NO	825 / 21916	829 / 21940	RR 1.00 [0.91,1.09]		⊕⊕⊕ Moderada	
Medeiros (6 estudios)	Ensayos clínicos aleatorizados	NO	NO	NO	SI ¹	NO	390 / 9879	372 / 9878	OR 1.05 [0.91,1.21]		⊕⊕⊕ Moderada	
Calidad global	⊕⊕⊕ Moderada											

Desenlace: Eventos adversos sistémicos (artralgias, fatiga, fiebre, síntomas gastrointestinales, mialgias)												
Medeiros (6 estudios)	Ensayos clínicos aleatorizados	NO	NO	SI ²	SI ¹	NO	7974 / 9879	7306 / 9878	OR 1.18 [0.70,1.99]		⊕⊕ Baja	
Calidad global	⊕⊕Baja											

IC: intervalo de confianza.

⊕⊕⊕⊕ Alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto moderado en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo aproximado.

⊕⊕Baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo aproximado.

⊕Muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado.

¹ Intervalos de confianza muy amplios

² Los estudios presentan una heterogeneidad mayor del 50%