

# Síntesis técnica de la evidencia actual publicada sobre la vacunación de dosis única contra el VPH



Foto: PATH/ Emmanuel Mugisha

## Introducción

**Las vacunas profilácticas del virus del papiloma humano (VPH) han estado autorizadas por más de 10 años, inicialmente como un régimen de tres dosis a lo largo de seis meses; y, más recientemente, como un régimen de dos dosis para personas menores de 15 años: esto, a partir de la revisión de la evidencia, en el 2014 por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La evidencia reciente sugiere que una dosis única de la vacuna contra el VPH puede ser suficiente para brindar protección contra la infección incidental y persistente del VPH, que son los requisitos previos necesarios para un mayor desarrollo de las lesiones cervicales y, a largo plazo, del cáncer cervical.**

El Consorcio de Evaluación de Vacunas de Dosis Única contra el VPH se formó para recopilar y sintetizar la evidencia existente y evaluar nuevos datos sobre el potencial de la vacunación de dosis única contra el VPH. El consorcio compila la evidencia actual publicada sobre la vacunación de dosis única contra el VPH, que incluye datos de ensayos, estudios de inmunogenicidad, otros estudios observacionales y modelación de impacto. También proporciona comentarios sobre la fuerza de esa evidencia y las brechas que quedan pendientes. El objetivo del consorcio es evaluar esta evidencia para apoyar las discusiones de políticas globales y la orientación del programa, así como para crear conciencia y comprensión de sus implicaciones.

Este resumen presenta una visión general de los hallazgos clave de la revisión de evidencia del consorcio —conocido como el Libro Blanco (ver recuadro).

### Carga de enfermedad relacionada con el VPH y el cáncer cervical

El cáncer cervical invasivo causado por una infección persistente por VPH, es un problema importante de salud pública, especialmente en los países en desarrollo [1]. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) estima que, a partir de 2018, hay casi 570,000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y más de 311,000 muertes relacionadas con el cáncer de cuello uterino por año a nivel mundial, con más del 85% de las muertes que ocurren en países de bajos y medianos ingresos (PBMI) [2, 3]. En entornos que disponen de programas efectivos de detección de cáncer cervical, la incidencia y



**Revisión de la evidencia actual publicada sobre la vacunación de dosis única contra el VPH (libro blanco).**

El libro blanco (LB) es una evaluación integral de (i) la evidencia actual sobre la vacunación de dosis única contra el VPH, (ii) la fuerza de esa evidencia y (iii) las brechas en la evidencia.

El LB presenta un resumen detallado e interpretación de la evidencia publicada relevante para la vacunación de dosis única contra el VPH. Esto incluye la eficacia de la vacuna, la inmunogenicidad y la efectividad; modelado matemático del impacto de los programas de dosificación reducida; identificación de brechas en la evidencia; y discusión de los estudios en curso que abordan estas brechas. Estos datos son necesarios para dar soporte a las decisiones de políticas y programas sobre dosis únicas o programas alternativos de la vacuna contra el VPH. El LB completo puede encontrarse en [path.org/singledosehvpv](http://path.org/singledosehvpv).

la mortalidad relacionadas con el cáncer cervical han disminuido notablemente [3, 4]. Sin embargo, en muchos países en desarrollo, los programas de detección no están implementados o solo están disponibles a una escala limitada; y las mujeres frecuentemente se presentan con la enfermedad avanzada, lo que conduce a que la morbilidad y mortalidad asociadas sean altas.

## Vacunas contra el VPH

La prevención primaria del cáncer de cuello uterino es ahora posible mediante la vacunación con una de las tres vacunas autorizadas contra el VPH (Cuadro 1). Estas vacunas son altamente eficaces contra la infección persistente con genotipos de vacunas, un requisito previo necesario para el desarrollo de cáncer de cuello uterino y lesiones cervicales relacionadas [5]. Actualmente, la OMS recomienda dos dosis de vacuna contra el VPH para niñas de 9 a 14 años, con flexibilidad de dosis para la segunda dosis tan pronto como 5 meses después de la primera dosis. Las niñas de 15 años de edad o más y las que tienen problemas inmunológicos, incluidas aquellas infectadas por el VIH, deben continuar recibiendo tres dosis como lo indican las recomendaciones de dosificación originales.

**Cuadro 1. Resumen de poblaciones objetivo y esquemas de vacunas contra el VPH disponibles**

	<b>Vacuna bivalente contra el VPH</b>	<b>Vacuna Tetravalente contra el VPH</b>	<b>Vacuna nonavalente contra el VPH</b>
<b>Fabricante</b>	GlaxoSmithKline	Merck & Co., Inc.	Merck & Co., Inc.
<b>Nombre comercial</b>	Cervarix®	GARDASIL®	GARDASIL®9
<b>Esquema</b> 9 a 14 años de edad: 2 dosis	0, 6–12 meses	0, 6–12 meses	0, 6–12 meses
<b>Esquema</b> ≥ 15 años de edad: 3 dosis	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses	0, 2, 6 meses

*Nota: VPH, virus del papiloma humano*

Cuando se administran como un programa de dos dosis, las vacunas contra el VPH han demostrado una fuerte respuesta inmune que no es inferior a la de un programa de tres dosis, para el cual se ha demostrado la protección contra la infección por VPH y la enfermedad relacionada con el VPH. Si se demuestra que es eficaz, la vacunación de una sola dosis contra el VPH podría facilitar nuevas opciones para los programas nacionales actuales al simplificar la entrega y reducir los costos del programa. Para los PMBI que han retrasado la introducción de vacunas contra el VPH debido a barreras financieras, logísticas o de otro tipo, un programa de vacunación de una sola dosis contra el VPH podría acelerar la introducción de las vacunas contra el VPH en los programas nacionales de vacunación.

## Evidencia actual sobre una vacuna de dosis única contra el VPH

Las fuentes de evidencia cubiertas en el Libro Blanco incluyen publicaciones científicas con arbitraje disponibles públicamente sobre:

- La justificación de la protección con una sola dosis de vacuna contra el VPH basada en la respuesta inmune de la vacuna y la información virológica;
- Datos no aleatorios de participantes parcialmente vacunados en ensayos clínicos.
- Datos de evaluaciones de efectividad de vacunas posteriores a su aprobación y otros estudios observacionales
- Modelación matemática del impacto de programas de dosis reducidas para vacunas contra el VPH.

## Justificación de la vacunación de dosis única contra el VPH

---

Explicaciones biológicas plausibles de la potencia inesperada de las vacunas contra el VPH han sido revisadas a partir de los datos observacionales de varios estudios clínicos, los cuales sugirieron que una dosis única de la vacuna contra el VPH podría brindar protección contra la infección por VPH [6].

Las respuestas de anticuerpos fuertes, consistentes y duraderas a las tres vacunas contra el VPH están bien documentadas [7]. En mujeres jóvenes sanas, las tasas de seroconversión son prácticamente del 100%. Las respuestas en niñas y niños preadolescentes son aún más fuertes [8, 9]. La estabilidad de las respuestas de anticuerpos, ahora observada casi diez años después de la vacunación, no tiene precedentes para una vacuna de subunidad [10, 11]. Este patrón de respuesta de anticuerpos se observa incluso después de una dosis única de vacuna [12, 13].

## Datos observacionales sobre la eficacia y la inmunogenicidad de la vacuna contra el VPH, obtenidos de participantes parcialmente vacunados en ensayos clínicos

---

Hasta marzo de 2019, no hay datos sobre la inmunogenicidad, eficacia o efectividad de un programa de vacunación de dosis única contra el VPH en comparación con los programas de dos y tres dosis que se originaron a partir de ensayos controlados aleatorios (ECA) diseñados específicamente. Sin embargo, los datos observacionales de los ECA en los que las participantes no completaron su programa asignado de dos o tres dosis proporcionan alguna evidencia de que una dosis única de la vacuna contra el VPH puede brindar protección contra la infección persistente del VPH con genotipos de vacunas y generar respuestas inmunitarias protectoras.

Se realizó una revisión sistemática de los datos sobre la eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de vacuna contra el VPH por parte de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (EHMTL) y se comparó con los programas multidosis (y con la no vacunación contra el VPH) de los ensayos clínicos. Además, una revisión sistemática del Grupo de Revisión Cochrane incluye datos sobre la eficacia de una o más dosis de vacuna contra el VPH; sin embargo, la revisión no comparó un programa de una dosis con programas de dos o tres dosis.

## Revisión sistemática de la EHMTL

---

La revisión sistemática examinó la bibliografía publicada entre el 1 de enero de 1999 y el 14 de agosto de 2018 a partir de ECA sobre la inmunogenicidad y la eficacia de la vacunación de dosis única contra el VPH en comparación con la no vacunación o con los programas multidosis [14]. La revisión sistemática se diseñó específicamente para identificar ensayos clínicos que aleatorizaron a las personas participantes para recibir una dosis de la vacuna contra el VPH versus ninguna dosis o dosis múltiples, así como ensayos en los que algunas participantes recibieron solo una dosis debido al incumplimiento de un programa de dosis múltiples. De 6,523 registros únicos identificados en la base de datos y búsquedas manuales, se incluyeron siete artículos en esta revisión; de estos, seis se consideraron como estudios observacionales porque la asignación a los brazos del programa de dosificación (es decir, una dosis versus programas alternativos o ninguna vacuna) se realizó de acuerdo con lo que las participantes realmente recibieron en lugar de que las participantes fueran asignadas prospectivamente a un programa de dosificación específico. El otro estudio incluido en la revisión fue un pequeño estudio aleatorizado que asignó prospectivamente a las participantes a una dosis de vacuna contra el VPH versus ninguna vacuna [12, 13, 15-19].

Los seis estudios observacionales se basaron en datos de tres ensayos clínicos. Dos estudios se basaron en el ensayo VPH de IARC India. Tres estudios se basaron en el Ensayo de Vacunas de Costa Rica (EVC). Uno se basó en datos combinados del EVC y el Ensayo de Papiloma Contra el Cáncer en los Adultos Jóvenes (PATRICIA) [12, 13, 16-21].

Una búsqueda bibliográfica actualizada de artículos publicados entre agosto de 2018 y marzo de 2019 no arrojó más datos de ECA

La revisión Cochrane de los datos de ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas contra el VPH compara al menos una dosis de la vacuna contra el VPH (bivalente o tetravalente) con un placebo [22]. El objetivo específico de la revisión Cochrane fue evaluar los daños y beneficios de las vacunas profilácticas contra el VPH en relación con el precáncer cervical y la infección por VPH 16 y 18 en niñas y mujeres adolescentes. La revisión incluyó artículos publicados hasta junio de 2017 sobre ECA de fase II y III que inscribieron participantes femeninas de cualquier edad que habían recibido la vacuna contra el VPH o un placebo.

La revisión incluyó ensayos de tres dosis de vacuna. Por lo tanto, las mujeres que recibieron solo una o dos dosis fueron las que no completaron el programa de tres dosis asignado. Si bien presenta principalmente datos de al menos una dosis, la revisión también estratificó los resultados según el número real de dosis recibidas.

La revisión Cochrane incluyó 56 referencias que describen 26 ensayos aleatorios de un régimen de vacunación contra el VPH de tres dosis. De estos, solo cuatro artículos proporcionaron datos de eficacia sobre la vacunación de dosis única contra el VPH en comparación con los grupos de comparación [16-19]. Estos artículos se derivaron del ensayo de VPH de IARC India, EVC y PATRICIA y se incluyen en los resultados de la revisión sistemática de la EHMTL descrita anteriormente.

### Evidencia de la vacunación de dosis única contra el VPH a partir de ensayos clínicos

Los datos sobre eficacia más significativos sobre la vacunación de dosis única contra el VPH provienen de datos observacionales no aleatorios encontrados en dos ensayos independientes de Costa Rica e India, iniciados en 2004 y 2009, respectivamente.



**Ensayo de la vacuna en Costa Rica (EVC).** Conducido por el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. y la Agencia Costarricense de Investigaciones Biomédicas, el EVC fue un ensayo clínico aleatorizado de fase III basado en la comunidad que se inició antes de la aprobación de la vacuna; también incluyó un estudio de seguimiento adicional a largo plazo. Un total de 7,466 mujeres de 18 a 25 años de edad fueron inscritas y aleatorizadas para recibir la vacuna bivalente (2vVPH) contra el VPH o una vacuna de control de la hepatitis A en una proporción de 1:1 en un programa de tres dosis aplicables a los 0, 1 y 6 meses. De esas mujeres, el 20% no recibió tres dosis. Se dio seguimiento a las participantes al menos

anualmente durante cuatro años y fueron invitadas a permanecer en un estudio observacional de seguimiento a largo plazo [16, 23]. Durante este estudio observacional, se dio seguimiento bianual a las participantes vacunadas contra el VPH durante siete años adicionales.

Cuatro años después de la vacunación inicial, una dosis de la vacuna 2vVPH tuvo una eficacia comparable a tres dosis de la vacuna utilizando un punto final de infección acumulada de VPH persistente [15]. La eficacia a cuatro años de la vacunación contra las infecciones por VPH 16 o 18 que persistieron durante al menos seis meses en mujeres con ADN negativo para VPH para estos tipos en la primera vacunación fue la siguiente: tres dosis = 84% (CI 95% = 77 a 89%); dos dosis = 81% (CI 95%: 53% a 94%); y una dosis = 100% (CI 95%: 79% a 100%).

La protección contra el VPH 16 y 18 a los cuatro años se extendió a siete años. Adicionalmente, el ensayo EVC encontró que la prevalencia de VPH 31, 33 Y 45 fue similar entre las tres dosis (2.3%; CI del 95%: 1.8 a 3.1%), dos dosis (programa de 0, 6 meses; 0,0%; CI del 95%: 0.0 a 3.7%;  $p = 0.26$  en comparación con tres dosis) y grupos de una dosis (1.5%; CI del 95%: 0.3% a 4.8%;  $p = 0.77$  en comparación con tres dosis) siete años después de la vacunación inicial contra el VPH [18].

Los resultados del EVC se confirmaron mediante el análisis de otro ensayo, el ensayo PATRICIA, que fue patrocinado por GlaxoSmithKline Biologicals. Un análisis combinado post hoc, de 12,013 mujeres de 15 a 25 años de edad inscritas en Costa Rica y en la cohorte de PATRICIA, comparó a quienes recibieron menos del número de dosis recomendado con las que completaron el ciclo de tres dosis de la vacuna. Los resultados sugirieron una eficacia equivalente de una, dos y tres dosis de 2vVPH contra la infección persistente por tipo vacuna durante una mediana de seguimiento de cuatro años [17].



**Ensayo de la vacuna contra el VPH de IARC India** El Ensayo de VPH de IARC India fue un ensayo multicéntrico aleatorizado por conglomerados que evaluó la eficacia comparativa de dos versus tres dosis de la vacuna tetravalente contra el VPH (4vVPH). El diseño inicial del estudio requirió que 20,000 niñas, de 10 a 18 años de edad, fueran asignadas al azar para recibir dos o tres dosis. Sin embargo, en abril de 2010, el estudio se suspendió debido a eventos no relacionados con la investigación, lo que resultó en una aleatorización incompleta y en que algunas participantes del ensayo no completaran, o no cumplieran oportunamente con el programa de vacunación asignado. Esto significó que el estudio, que

había inscrito a 17,739 niñas antes de la suspensión, tuvo cuatro grupos de receptores de vacunas: 4,348 (25%) niñas recibieron tres dosis (según el programa); 4,979 (28%) recibieron dos dosis (conforme al programa de 0, 6 meses); 3,452 (19%) recibieron dos dosis de manera predeterminada (aproximadamente con dos meses de diferencia); y 4,950 (28%) recibieron una dosis predeterminada. Los grupos predeterminados incluyeron a niñas que no pudieron completar sus programas de vacunación asignados.

Las frecuencias de infecciones incidentales acumulativas por VPH 16 y 18 durante siete años a partir de la vacunación fueron similares y uniformemente bajas en todos los grupos de estudio; las frecuencias de infecciones por VPH 16 y 18 fueron mayores en mujeres no vacunadas (6.2%) que entre las que recibieron la vacuna (0.9% en grupos de tres dosis, 0.9% en grupos de dos dosis, 1.7% en grupos (predeterminados) de dos dosis y 1.6% en los grupos de una dosis).

Los hallazgos del Ensayo de VPH de IARC India, basados en la comparación de la tasa de infección persistente en 2,989 mujeres vacunadas, que habían proporcionado al menos dos muestras cervicales, con la tasa de 1,141 mujeres no vacunadas, sugieren una alta eficacia de la vacuna en la prevención de infecciones por VPH 16 y 18 persistentes, independientemente del número de dosis recibidas. Hubo un total de 4 (0.1%) infecciones persistentes por el VPH 16 y 18 entre las receptoras de la vacuna y 14 (1.2%) infecciones persistentes por el VPH 16 y 18 entre el grupo de control de mujeres no vacunadas. No se detectaron infecciones por VPH 16 y 18 persistentes en 959 mujeres en el grupo de una dosis [19].

### La evidencia de inmunogenicidad a partir de ensayos clínicos

La evidencia de inmunogenicidad a partir de ensayos clínicos después de recibir una dosis única de la vacuna contra el VPH también se evaluó en los ensayos EVC y VPH de IARC India.

**EVC:** En el EVC, entre las mujeres que recibieron una dosis única, los títulos de anticuerpos 100% seroconvertidos y VPH 16 y VPH 18 (evaluados mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas o ELISA) fueron sustancialmente más altos que los de las mujeres no vacunadas infectadas de manera natural cuatro años después de la vacunación inicial. [13] La avidéz del anticuerpo contra partículas similares al VPH 16, una medida de la calidad de la respuesta del anticuerpo, se midió en los años 4 y 7. Los datos para tres dosis mostraron que la avidéz aumenta considerablemente durante los primeros cuatro años y luego se estabiliza en el año 7; y la avidéz para una dosis fue similar a tres dosis en el año 4 [16].

**Ensayo de la vacuna contra el VPH de IARC India:** Todas las niñas vacunadas en los grupos del estudio seroconvirtieron contra el VPH 16 y 18 después de la vacunación y todas permanecieron seropositivas a los 48 meses, independientemente del número de dosis recibidas. Los valores del índice de avidéz medio geométrico para los tipos de VPH 16 y 18 en el grupo de una dosis a los 18 meses no fueron inferiores a los valores después del régimen de tres dosis a los 18 meses [12]. Una dosis indujo concentraciones detectables de anticuerpos neutralizantes contra el VPH 16 y 18, pero a una concentración menor que dos o tres dosis. .

## Fortalezas y limitaciones de la evidencia de la vacunación de dosis única contra el VPH a partir de datos de ensayos clínicos

---

Hay varias fortalezas en la evidencia sobre la vacunación de dosis única contra el VPH derivada de datos observacionales de ensayos clínicos:

- Tanto el EVC como el Ensayo de VPH de IARC India tienen una alta retención, medidas de laboratorio cegadas y medidas frecuentes de inmunogenicidad y eficacia.
- Para el EVC, se inscribió un grupo de control concurrente y se realizaron análisis exhaustivos para descartar gran parte de los posibles sesgos y factores de confusión que podrían haber estado relacionados con una característica subyacente compartida por mujeres que habían recibido una sola dosis. El análisis posterior del Ensayo de VPH de IARC India se mejoró con la inscripción de un grupo de control no vacunado, lo que permitió la comparación de los resultados de la infección por VPH y el control de la asistencia a la visita.
- El Ensayo de VPH de IARC India incluye un gran tamaño de muestra en todos los brazos (incluido el brazo de dosis única). Como se detuvo la aleatorización, las mujeres no eligieron recibir menos dosis.

El uso de datos observacionales de los ensayos clínicos en los que las participantes no fueron asignadas al azar específicamente a la vacunación de dosis única contra el VPH tiene algunas debilidades:

- Para el EVC y PATRICIA, el grupo de mujeres que habían recibido una dosis única de 2vVPH era relativamente pequeño.
- Aunque el ensayo IARC India fue originalmente un ensayo aleatorizado, no se pudo mantener la aleatoriedad de la dosis original después de que terminó la inscripción al ensayo. Las diferentes cohortes de dosis de vacuna fueron comparables por edad y equilibradas por el ataque de VPH por tipos no vacunados, pero hubo diferencias en varios factores sociodemográficos en la inscripción [19]. Por razones culturales los resultados clínicos solo se midieron en mujeres casadas, lo que redujo el tamaño de la muestra para el análisis. La cohorte no vacunada se creó post hoc seleccionando mujeres casadas emparejadas con participantes casadas. No se pueden descartar sesgos en la selección de esta cohorte.

## Evidencia a partir de estudios de inmunogenicidad de poblaciones parcialmente vacunadas no procedentes de ensayos

---

A partir de marzo de 2019, siete estudios observacionales han reportado resultados de inmunogenicidad después de recibir una dosis única de la vacuna contra el VPH: una en Uganda y dos en Fiyi, en Canadá y en Estados Unidos [24–30]. En todos los estudios, las participantes de dosis única recibieron solo una dosis de la vacuna contra el VPH debido a que no se completó el programa de dosis múltiples previsto.

**Estudio de Uganda:** Se realizó un estudio transversal de inmunogenicidad de no inferioridad en niñas de 10 a 11 años vacunadas entre octubre de 2008 y octubre de 2009 a través de un programa de demostración de vacunación contra el VPH administrado por el gobierno. El estudio reclutó a niñas que habían recibido una ( $n = 36$ ), dos ( $n = 145$ ), o tres ( $n = 195$ ) dosis de 2vVPH y midió las respuestas de anticuerpos durante cerca de tres años posteriores a la vacunación. La media geométrica de los títulos (GMT) de VPH 16 y 18 después de una o dos dosis de 2vVPH no alcanzaron el umbral de no inferioridad a tres dosis; sin embargo, las respuestas inmunes en el grupo de dosis única fueron cuatro veces más altas que las provocadas por la infección natural. Es importante destacar que la GMT en adolescentes que recibieron solo una dosis fue más alta que entre las mujeres que recibieron solo una dosis de 2vVPH en el EVC cuya eficacia ha quedado demostrada [24].

**Estudio de Fiyi:** En 2015, se inscribió a un grupo de niñas en un estudio observacional diseñado para comparar las respuestas de anticuerpos de personas vacunadas que recibieron una o dos dosis de la vacuna contra el VPH, en comparación con las que recibieron tres dosis a través de una campaña de vacunación del Ministerio de Salud y Servicios Médicos de Fiyi. Todas las personas inscritas habían sido elegibles originalmente para recibir el programa

recomendado de tres dosis de la vacuna 4vVPH; sin embargo, algunas recibieron solo una o dos dosis. Este estudio de seguimiento incorporó a 200 niñas de 15 a 19 años de edad (que tenían 9 a 12 años en el momento de la vacunación): 66 en el grupo de tres dosis, 60 en el grupo de dos dosis, 40 en el grupo de una dosis y 34 en un grupo de control no vacunado.

Al momento de la inscripción seis años después de la vacunación inicial, la GMT para todos los tipos de 4vVPH no fue estadísticamente diferente entre las receptoras de dos y tres dosis. Como se encontró en el estudio de Uganda, las receptoras de una dosis tuvieron títulos de anticuerpos neutralizantes significativamente más bajos que las receptoras de dos o tres dosis; sin embargo, los títulos en el grupo de una dosis fueron de 5 a 30 veces más altos que en las niñas no vacunadas. El grupo de dosis única que recibió una dosis adicional de 2vVPH seis años después de la vacunación inicial con 4vVPH demostró una respuesta anamnésica robusta [25, 26].

**Estudios de Canadá:** El primer estudio de Quebec, de tamaño pequeño, estuvo basado en un solo grupo de 31 niñas en edades de 13 a 18 años que habían recibido una dosis única de 4vVPH a través de un programa nacional de vacunación basado en la escuela, entre tres y ocho años antes de la inscripción al estudio. En el momento de la entrada en el estudio, las niñas recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna nonavalente contra el VPH (9vVPH). Los objetivos del estudio fueron dobles: evaluar la persistencia de anticuerpos específicos contra el VPH después de una dosis única de 4vVPH y evaluar el efecto de una dosis adicional de 9vVPH administrada varios años después [27].

El segundo estudio de Quebec fue una comparación post hoc de las respuestas de anticuerpos entre las 31 niñas incluidas en el primer estudio y las de una cohorte independiente de 88 niñas y 85 niños de 9 a 10 años que recibieron dos dosis de 9vVPH con seis meses de diferencia a través de un ensayo clínico de la vacuna contra el VPH [28].

Todas las personas participantes en ambos estudios fueron seropositivas para los cuatro tipos de 4vVPH antes de recibir su segunda dosis. Los títulos fueron significativamente más altos en el análisis post hoc en comparación con el estudio de un solo grupo para el VPH 18, pero no para los otros tres tipos (VPH 6, 11 y 16). Digno de mención es el hecho de que entre el 58% y el 87% de las personas participantes en el estudio de un solo grupo también fueron seropositivas a los tipos no 4vVPH antes de la administración con 9vVPH.

Después de la vacunación con la segunda dosis de la vacuna, todas las personas participantes en ambas cohortes fueron seropositivos para los nueve tipos de 9vVPH.

**Estudio del Departamento de Defensa de EE. UU:** El estudio del Departamento de Defensa de los Estados Unidos fue un análisis de cohorte retrospectivo de mujeres de 17 a 26 años que habían recibido una, dos o tres dosis de 4vVPH a través de un programa de vacunación de rutina del Departamento de Defensa de los Estados Unidos.

En este estudio, 1,260 mujeres completaron el programa previsto de tres dosis, 420 recibieron dos dosis y 411 recibieron solo una dosis. Previo a la vacunación, el 62.1% de las mujeres dieron positivo en al menos un tipo de VPH (de VPH 6, 11, 16 y 18).

Casi todas las receptoras de tres, dos y una dosis que eran seronegativas antes de la vacunación seroconvirtieron para los cuatro tipos de VPH después de la vacunación. No hubo diferencia estadística en la proporción de mujeres seronegativas que seroconvirtieron para los cuatro tipos de VPH después de la vacunación entre los grupos de dosificación de vacuna ( $p = 1.0$ ) [29].

**Estudio de Cohortes sobre el VIH/SIDA Pediátrico de EE. UU. (PHACS):** Este fue un estudio prospectivo observacional de cohorte de niñas que recibieron una, dos o tres dosis de 4vVPH a través de un programa nacional de vacunación, a una edad promedio de 13 años. El estudio incluyó a niños que estaban perinatalmente infectados por el VIH (PHIV) o perinatalmente expuestos al VIH, pero no infectados (PHEU). El estudio evaluó la seropositividad y los títulos de anticuerpos de tipo 4vVPH aproximadamente tres años después de la última dosis de la vacuna.

Los autores informaron seropositividad de anticuerpos y datos de títulos para 310 niños PHIV y 148 PHEU. Entre los PHIV, 90 recibieron tres dosis, 34 recibieron dos dosis, 154 recibieron una dosis y 32 no fueron vacunados. Entre los PHEU, 11 recibieron tres dosis, 13 recibieron dos dosis, 91 recibieron una dosis y 33 no fueron vacunados.

Las tasas generales de seropositividad para VPH 6, 11, 16 y 18 entre los niños PHIV que recibieron al menos una dosis de 4vVPH fueron 83%, 84%, 90% y 62%, respectivamente. Entre los niños PHEU, las proporciones correspondientes fueron 94%, 96%, 99% y 87%. Las tasas de seropositividad no variaron considerablemente según el número de dosis recibidas dentro de los niños PHIV o PHEU, pero fueron significativamente más altas entre los receptores de vacunas (independientemente del número de dosis recibidas) en comparación con los participantes no vacunados.

La GMT para los cuatro tipos de 4vVPH tampoco difirió considerablemente entre los receptores de tres, dos y una dosis; y la GMT fue significativamente más alta para todos los receptores de vacunas (independientemente del número de dosis recibidas) que para las personas participantes no vacunadas [30].

## Fortalezas y limitaciones de los estudios de inmunogenicidad de poblaciones parcialmente vacunadas

---

Estos estudios de inmunogenicidad tienen varias fortalezas y limitaciones.

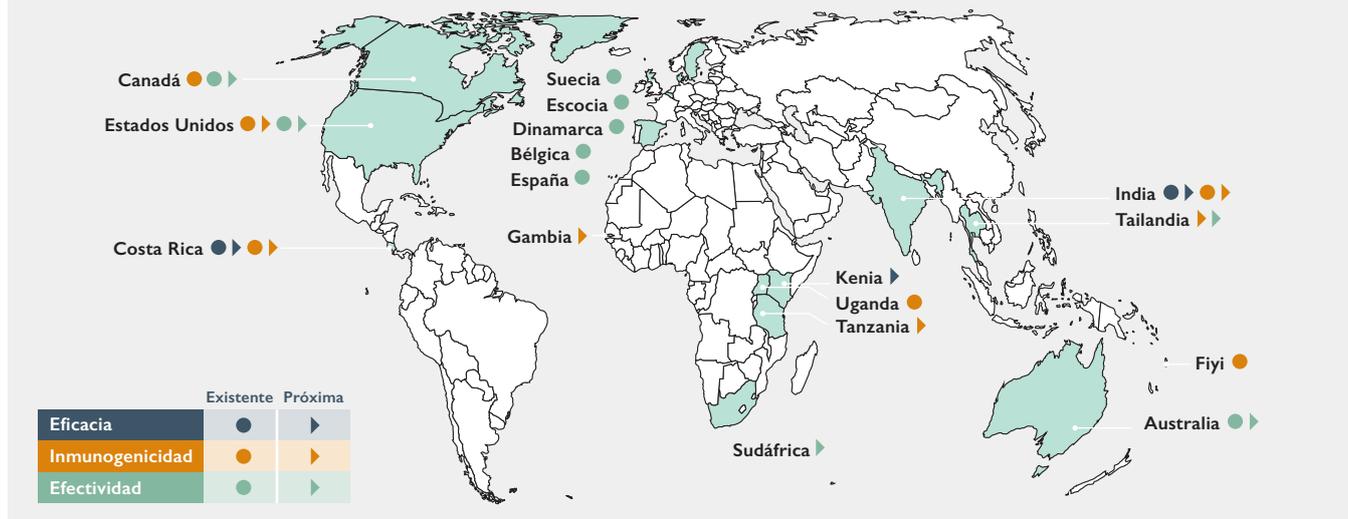
Las fortalezas incluyen:

- Algunos estudios utilizaron el mismo ensayo de laboratorio para evaluar las respuestas inmunitarias que los ensayos clínicos previos de la vacuna contra el VPH, lo que permitió la comparación con los títulos de anticuerpos reportados en los ensayos clínicos de mujeres adultas que habían recibido una sola dosis de la vacuna contra el VPH y entre quienes la eficacia se había demostrado.
- Algunos estudios tuvieron un tiempo de seguimiento prolongado para acomodar una meseta de inmunogenicidad observada 24 meses después de la vacunación inicial.
- Donde se incluyeron, las participantes no vacunadas contra el VPH tuvieron títulos de anticuerpos más bajos que las receptoras de dosis única. Además, las receptoras de tres, dos y una dosis de estos estudios de inmunogenicidad tuvieron títulos de anticuerpos más altos que las mujeres infectadas de forma natural en ensayos previos de la vacuna contra el VPH.

Las limitaciones incluyen:

- Ninguno de los estudios fue un ECA, por lo tanto, las personas participantes podrían haber diferido según el grupo de dosis.
- Ni el estudio de Uganda: ni el de Fiyi reportaron datos sobre comportamiento sexual; pero todas las niñas en el estudio de Uganda tenían 10 u 11 años en el momento de la vacunación; y las infecciones prevalentes antes de la vacunación son muy poco probables en este contexto.
- El PHACS de EE. UU. reportó datos sobre la actividad sexual y la edad al debut sexual y los datos no se estratificaron por el número de dosis recibidas.
- El primer estudio de Quebec incluyó solamente un único grupo de participantes, todas las cuales recibieron una dosis de 4vVPH y fueron reforzadas con una dosis de 9vVPH. Por lo tanto, no es posible hacer comparaciones en la respuesta inmune ni con personas no vacunadas ni con receptoras de multidosis dentro del estudio.
- El tamaño de las muestras fue relativamente pequeño en todos los estudios, excepto en el estudio del Departamento de Defensa de los EE. UU., especialmente entre los grupos de dosis única.

Figura 1. Países con evidencia existente y próxima sobre vacunación de dosis única contra el VPH



## Datos de evaluaciones de efectividad de vacunas posteriores a su aprobación y otros estudios observacionales

La evidencia de la efectividad de la vacuna contra el VPH por número de dosis se ha compilado a través de una revisión sistemática de estudios que se habían publicado hasta el 20 de marzo de 2019 [31]. En total, se identificaron 23 artículos; estos se resumen en el Cuadro 2.

Las principales características de cada estudio incluyeron el país, el diseño del estudio, la edad de la población del estudio en el momento de la vacunación y la evaluación de resultados, el tamaño de la muestra según el número de dosis recibidas, la definición de casos y los análisis estadísticos. También se recolectó información sobre el uso de los períodos de amortiguamiento (tiempo de retraso entre la vacunación y el recuento de los resultados). Todos los estudios se realizaron en el contexto de programas nacionales de vacunación de tres dosis.

Los principales resultados medidos fueron la efectividad de la vacunación contra las infecciones por VPH, las verrugas anogenitales o las anomalías cervicales, comparando la incidencia o la prevalencia de los puntos finales relacionados con el VPH entre las personas vacunadas con un número diferente de dosis de las vacunas 4vVPH o 2vVPH. Se excluyeron algunos estudios si la vacuna se administró como parte de una revisión de ensayos clínicos (RCT) (por ejemplo, evaluaciones post hoc de ensayos clínicos).

### Prevalencia del VPH

Se identificaron cuatro estudios que reportaron la efectividad de la vacuna para la reducción de la infección prevalente de tipo vacuna (VPH 16 o 18). Tres estudios eran de Escocia, que se llevaron a cabo en el contexto de un programa de vacunación 2vVPH de tres dosis, y uno era de los Estados Unidos, que evaluó la efectividad de la vacuna en hombres [32-35].

El primer estudio realizado en Escocia encontró una efectividad estadísticamente significativa para tres dosis, pero no para dos o una dosis [32]. El análisis también se estratificó por edad en el momento de la vacunación y los resultados fueron similares, con una efectividad significativa solo para tres dosis. En el segundo estudio, los autores seleccionaron

mujeres que fueron parcialmente vacunadas [33]. En este estudio, se encontró una efectividad estadísticamente significativa para tres dosis, dos dosis y una dosis. Sin embargo, no hubo comparación formal de la efectividad de tres dosis versus menos dosis en ninguno de los estudios; los intervalos de confianza para las estimaciones de efectividad de tres, dos y una dosis quedaron superpuestos.

El tercer estudio identificado de Escocia utilizó el mismo esquema de vigilancia que los dos primeros, pero incluyó datos hasta 2015. Se observó una efectividad estadísticamente significativa para tres y dos dosis, pero no para una dosis [34].

Un pequeño estudio de los Estados Unidos se realizó entre hombres. No hubo efectividad estadísticamente significativa para al menos una dosis y no hubo diferencia en la efectividad por número de dosis [35].

## Verrugas anogenitales

---

La revisión encontró nueve evaluaciones de resultados de verrugas anogenitales. Estos fueron estudios de cohorte retrospectivos entre mujeres de países que habían introducido la vacunación con 4vVPH [36-44]. Los nueve estudios de verrugas anogenitales fueron de seis países diferentes. Todos los estudios ajustaron o estratificaron los análisis por edad en la vacunación y algunos pudieron ajustar por nivel educativo o marcadores de la condición socioeconómica. La mayoría de las receptoras de vacunas de dos dosis recibieron dosis separadas por dos meses. Tres de los nueve estudios también incluyeron la evaluación de diferentes períodos de amortiguamiento y cinco incluyeron la evaluación de diferentes intervalos entre dosis en receptoras de vacunas de dos dosis.

Siete de los nueve estudios incluyeron una comparación de tres, dos y una dosis con ninguna dosis. Los siete encontraron la estimación puntual más alta de efectividad con tres dosis, y seis encontraron estimaciones puntuales más bajas, pero efectividad significativa con dos dosis. Cinco de los siete estudios encontraron una efectividad significativa con una dosis [36, 37, 40, 42, 43]. Seis estudios también compararon formalmente tres y dos dosis, sin encontrar diferencias significativas ni en el análisis primario ni en los análisis con diferentes períodos de amortiguamiento o intervalos de dos dosis [36, 37, 39, 41-43]. Tres estudios examinaron diferentes períodos de amortiguamiento; en un estudio un período de amortiguamiento más prolongado disminuyó las diferencias de efectividad entre tres y dos dosis [37, 39, 41]. En los cinco estudios que exploraron el intervalo entre dosis en las receptoras de vacunas de dos dosis, dos encontraron que un intervalo más largo cambió las estimaciones de efectividad o no produjo diferencias entre tres y dos dosis [36, 39, 41-43].

Los cinco estudios que se estratificaron por edad al momento de la vacunación encontraron estimaciones puntuales más altas de la efectividad de la vacuna con una edad más temprana al momento de la vacunación, aunque no todas las diferencias se probaron formalmente [36, 37, 41, 43, 44]. Un estudio se limitó a personas vacunadas a los 14 años debido a la estructura del programa nacional de vacunación y encontró estimaciones de efectividad similares por número de dosis [40]. Un estudio encontró estimaciones puntuales similares de efectividad con tres, dos y una dosis entre las personas vacunadas a la edad de 15 a 19 años y no hubo diferencias significativas en la efectividad entre una y tres dosis [43].

## Anomalías citológicas e histológicas cervicales

---

A total of ten studies evaluated vaccine effectiveness for prevention of cervical cytological or histological abnormalities, En total, diez estudios evaluaron la efectividad de la vacuna para la prevención de anomalías cervicales citológicas o histológicas, incluidos ocho para 4vVPH y dos para 2vVPH [45-54]. Los diez estudios fueron de cinco países diferentes. Las características de las mujeres diferían según el número de dosis en la mayoría de los estudios, incluso para la edad en el momento de la primera dosis de la vacuna.

De los diez estudios, todos encontraron efectividad para tres dosis. Cinco estudios encontraron cierta efectividad para la prevención de anomalías histológicas de alto grado con dos dosis y tres estudios encontraron efectividad con una dosis en algunos grupos de edad o en análisis con períodos de amortiguamiento más largos [46-48, 53, 54]. La mayoría de las receptoras de vacunas de dos dosis recibieron dos dosis a intervalos de uno o dos meses. Dos estudios examinaron los intervalos entre dos dosis: Uno no encontró impacto en la estimación de efectividad. El otro estudio

encontró que los intervalos más prolongados disminuyeron la diferencia entre dos y tres dosis en las personas vacunadas a los 20 años o menos [47, 53].

Cinco estudios que se estratificaron por edad al momento de la vacunación encontraron estimaciones más altas de la efectividad de la vacuna con una edad más temprana en la vacunación, aunque no todas las diferencias se probaron formalmente [46-48, 51, 53]. En cuatro estudios que evaluaron la efectividad por el número de dosis estratificadas por edad en el momento de la vacunación, las diferencias por el número de dosis se mantuvieron en tres estudios [46-48]. Un estudio encontró estimaciones puntuales similares por número de dosis cuando se estratificó por edad en la vacunación, pero solo encontró efectividad significativa para tres dosis [51]. Sin embargo, en un estudio de gran alcance que se limitó a las personas vacunadas a los 16 años o menos, se encontró efectividad para tres, dos y una dosis y no hubo diferencia entre el número de dosis [54].



Foto: PATH

## Fortalezas y limitaciones de los datos de los estudios observacionales posteriores a la aprobación

Las fortalezas de los datos de los estudios observacionales incluyeron el tamaño de los estudios, datos sobre los períodos de amortiguamiento en algunos estudios y alguna información sobre los intervalos entre las dosis. Algunos estudios se estratificaron por edad al momento de la vacunación o limitaron el análisis a las personas vacunadas a edades más tempranas.

Las debilidades importantes de los estudios y advertencias disponibles posteriores a la aprobación de las vacunas, que deben considerarse al interpretar los hallazgos incluyen:

- Los estudios posteriores a la aprobación se realizaron en entornos de una recomendación nacional de tres dosis. Las niñas que recibieron una o dos dosis diferían de las que completaban el programa recomendado. Debido a estas diferencias, es probable que las niñas que recibieron menos dosis tengan un mayor riesgo de infección incidental por VPH o antecedentes de infección por VPH prevalente. Esta situación sesgó los resultados hacia una mayor efectividad de tres dosis en comparación con una o dos dosis.
- Como todos los estudios posteriores a la aprobación publicados a la fecha se realizaron en el marco de una recomendación nacional de tres dosis, la mayoría de las personas vacunadas con dos dosis habían recibido dosis a intervalos de 0, 1 mes o 0, 2 meses. Sin embargo, los estudios de inmunogenicidad han encontrado resultados no inferiores con dos dosis en comparación con tres dosis cuando las dos dosis fueron separadas por aproximadamente seis meses [8, 55, 56]. Se considera que un intervalo más largo permite la maduración de las células B y la segunda vacuna actúa como una dosis de refuerzo.
- En la mayoría de los estudios retrospectivos, no fue posible identificar a las personas que ya estaban infectadas con el VPH en el momento de la vacunación. Dado que las niñas vacunadas con una o dos dosis en los estudios con frecuencia eran mayores cuando fueron vacunadas, las infecciones prevalentes en el momento de la vacunación podrían haber sesgado los resultados hacia una menor efectividad de la vacuna de menos de tres dosis.

## Modelado matemático del impacto de programas de dosificación reducida

vacunas 2vVPH, 4vVPH y 9vVPH, se examinó con el fin de identificar los factores clave relacionados con el impacto de las dosis reducidas y su relación costo-efectividad. Específicamente, cuatro análisis publicados han abordado la cuestión de reducir de tres a dos dosis en el contexto de entornos de altos ingresos, tres con las vacunas 2vVPH o 4vVPH y uno con la vacuna 9vVPH [57-60]. Estos análisis exploraron el impacto de la duración de la protección, con una duración equivalente o más corta para dos dosis en comparación con tres dosis, años de vida ajustados por calidad ((QALY) y reducción de la incidencia de cáncer.

Los análisis comparativos de la vacunación con 2vVPH y 4vVPH de dos dosis utilizando modelos de transmisión dinámica independientes ajustados al Reino Unido (Modelo de Salud Pública de Inglaterra) y Canadá (modelo VPH-ADVISE (Modelo dinámico basado en agentes para la evaluación de la vacunación)), encontraron que los beneficios para la salud en términos de reducción de la incidencia de cáncer y los QALY obtenidos fueron importantes con dos dosis de vacunación contra el VPH, incluso cuando la protección de la vacuna disminuyó a los 30, 20 o 10 años [57, 58]. Sin embargo, el beneficio incremental de agregar una tercera dosis varió mucho dependiendo de la duración de la protección con dos dosis. Estos estudios iniciales sugieren que la duración de la protección lograda con las dosis reducidas es un factor crítico para determinar el impacto y la relación costo-efectividad de la vacunación contra el VPH.

Los hallazgos adicionales fueron consistentes en todos los análisis que evaluaron la vacunación de dos dosis contra el VPH:

- Comparada con no recibir la vacuna, la vacunación de dos dosis contra el VPH produce beneficios sustanciales para la salud y tiene una buena relación calidad-precio, incluso cuando la duración de la protección de la dosis reducida es de solo 10 años;
- El impacto en la salud y la relación costo-efectividad de añadir una tercera dosis de vacuna dependen de la duración relativa de la protección para dos dosis versus tres dosis.
- La ganancia relativa en el impacto en la salud al añadir una tercera dosis de vacuna será mínima si la protección de dos dosis es de 20 a 30 años y suponiendo que no disminuya inicialmente en los primeros 10 años para dos o tres dosis.
- Si la protección de dos dosis es menor a 10 años, agregar una tercera dosis de vacuna tendrá un mayor impacto en la salud y es probable que sea costo-efectiva.

Dos análisis han evaluado la vacunación con dosis únicas de VPH 16 y 18, ambos en el contexto de la vacunación de rutina solo para niñas en países de ingresos altos (Reino Unido y los Estados Unidos) [61, 62]. Un tercer análisis amplió los hallazgos del análisis realizado en los EE.UU. para evaluar el impacto en la salud y la relación costo-efectividad de la vacunación de dosis única contra el VPH 16 y 18 en Uganda [24]. Los siguientes temas surgieron de los análisis limitados de la evaluación de la vacunación de dosis única contra el VPH.

- Comparada con no recibir la vacuna, la vacunación de dosis única contra el VPH produce beneficios sustanciales para la salud y tiene una buena relación calidad-precio, incluso a un menor nivel de eficacia de la vacuna de 80% y una menor duración de la protección de solo diez años.
- El impacto y la relación costo-efectividad de añadir una segunda dosis dependen de la duración de la protección de la vacuna de dosis única y, posiblemente, de la capacidad de lograr una mayor cobertura con una dosis única en comparación con las dosis múltiples.

Un estudio de modelación publicado evaluó el impacto a nivel de la población de la vacunación de dosis única de 9vVPH en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Sudáfrica, teniendo en cuenta la condición de VIH, el conteo de CD4 y la cobertura de la terapia antirretroviral [63]. El análisis utilizó un modelo dinámico de transmisión del VIH calibrado y validado con datos de KwaZulu-Natal, Sudáfrica. Este modelo fue adaptado para incluir no solo la transmisión sexual del VIH, sino también el VPH de alto riesgo y la historia natural de las

lesiones precancerosas cervicales y el cáncer invasivo. La infección por VIH impactó la transmisión del VPH, así como la progresión y regresión del VPH y el precáncer, en función del recuento de células CD4.

Este análisis no comparó la efectividad o la rentabilidad de dos dosis versus una dosis; más bien, se utilizó para proyectar los efectos a largo plazo de la vacunación con una sola dosis de 9vVPH en niñas de 9 años sobre la incidencia y mortalidad por cáncer cervical por edad y a través del tiempo. Los autores concluyeron que la vacuna de dosis única de 9vVPH en un entorno de alta prevalencia del VIH puede producir altas reducciones en la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino; y estas reducciones relativas son similares independientemente de la condición de VIH, el conteo de CD4 o la cobertura de TAR.

## Brechas en la evidencia, prioridades de investigación y próxima

Varios estudios clínicos han examinado regímenes de dosis única y han demostrado resultados que desafían el dogma prevaleciente de que todas las vacunas de subunidades basadas en proteínas requieren un régimen multidosis. Estas observaciones y el posible impacto en la salud pública de una estrategia efectiva de vacunación de dosis única contra el VPH sugieren que hay justificación para realizar más estudios sobre la eficacia de las vacunas de dosis única contra el VPH. Se están abordando varias brechas de evidencia y preguntas de investigación o deberán abordarse en los próximos años. A continuación, se presentan algunas, pero no todas, las principales brechas y las preguntas clave que quedan pendientes, así como los estudios actualmente en curso para abordarlas. Los estudios nuevos y en curso y sus métodos se resumen en el Cuadro 3.

**1. Durabilidad de la protección:** ¿Una dosis única de la vacuna contra el VPH proporcionará protección suficiente durante un período de tiempo lo suficientemente largo como para tener un impacto en la infección por VPH y/o en los resultados de la enfermedad por VPH?

En la actualidad, no se sabe si una dosis única de vacuna contra el VPH proporcionará un nivel suficiente y duradero de eficacia contra la infección por VPH persistente, que permita respaldar una recomendación en apoyo a un cambio de política hacia una estrategia de vacunación de dosis única.

Todavía se esperan resultados del EVC y del ensayo IARC India, que proporcionarán datos de respuesta inmunitaria a más largo plazo, así como observaciones de eficacia a más largo plazo. Estos estudios ayudarán a determinar la duración de la eficacia (y los niveles de eficacia en el tiempo).

**2. Eficacia de dosis única:** ¿Una dosis única de la vacuna contra el VPH proporcionará eficacia contra la infección clínica persistente y/o la enfermedad clínica a los 6 o 12 meses?

Los ECA prospectivos podrán proporcionar datos más definitivos acerca de si una dosis única de la vacuna contra el VPH puede proteger contra la infección persistente por VPH y aportarán datos de estudios de comparación ('immunobridging') con otros ensayos sin puntos finales de eficacia. Varios ensayos en curso investigan la eficacia y/o las respuestas inmunes y la seguridad de una dosis única de la vacuna contra el VPH en comparación con los regímenes o controles de dosis recomendados.

En Costa Rica, ESCUDDO (Estudio de Comparación de Una y Dos Dosis de Vacunas Contra el Virus de Papiloma Humano) tiene como objetivo averiguar si una dosis de 2vVPH o 9vVPH es tan efectiva como dos dosis de estas vacunas [64].

En Kenia, el estudio KEN-SHE (Eficacia de la Vacuna de Dosis Única contra el VPH en Kenia) aleatoriza a las participantes para recibir la vacuna de dosis única contra el VPH de manera inmediata (2vVPH o 9vVPH) y la segunda dosis retrasada de la vacuna meningocócica, o la vacuna meningocócica de manera inmediata y la vacuna contra el VPH retrasada (9vVPH) [65].

**3. Efectividad de dosis única:** ¿La prevalencia del VPH a nivel de la población después de una dosis única de la vacuna contra el VPH será similar a la prevalencia del VPH a nivel de la población después de dos dosis de VPH?

En Tailandia, el estudio IVIVPHI (Efectividad de la Dosis Única o Dos Dosis de la Vacuna Bivalente contra el VPH en Tailandia) es un estudio de intervención comunitaria. Las estudiantes de grado 8 de dos provincias serán vacunadas con una o dos dosis de la vacuna contra el VPH (2vVPH) y una serie de encuestas transversales proporcionará información de impacto a nivel de la población [66].

En Sudáfrica, el estudio HOPE (Efectividad de Una/Dos Dosis de la Vacuna contra el VPH en la Población) también tiene como objetivo evaluar la efectividad a nivel de población de una dosis de vacuna contra el VPH. El estudio está integrado en el programa de vacunación nacional contra el VPH de Sudáfrica, que ha administrado dos dosis de 2vVPH a niñas de 9 años desde 2014 [67].

**4. Inmunogenicidad de dosis única:** ¿Una dosis única de la vacuna contra el VPH proporcionará una respuesta inmune suficientemente robusta, en términos de títulos de anticuerpos, respuesta de células B de memoria y activación de células T, que podría “puentear” a niveles medidos entre poblaciones donde se demuestra la eficacia?

En Tanzania, el estudio DoRIS (Estudio de Comparación de Reducción de Dosis y Seguridad de Dos Vacunas contra el VPH en Niñas Tanzanas) es un ECA en curso destinado a establecer si una dosis única de la vacuna contra el VPH (2vVPH y 9vVPH) produce respuestas inmunes que probablemente sean efectivas para prevenir el cáncer de cuello uterino [68].

En Gambia, el estudio HANDS (Vacunación contra el VPH en África - Nuevos Programas de Distribución) es un segundo ensayo de inmunogenicidad que comparará el efecto de una y dos dosis de 9vVPH en niñas de 4 a 8 años y de 9 a 14 años; y de tres dosis en mujeres de 15 a 26 años [69].

**5. Estandarización de ensayos de laboratorio:** ¿Cómo medimos la seropositividad y las respuestas inmunes comparativamente entre 2vVPH, 4vVPH y 9vVPH?

La incapacidad de comparar las respuestas inmunitarias de una vacuna de dosis única contra el VPH en los estudios debido a la heterogeneidad en los métodos de laboratorio y los umbrales de corte para la seropositividad crea una brecha significativa en la evidencia. Ahora se están realizando esfuerzos con el fin de estandarizar las pruebas inmunológicas para títulos de anticuerpos de tal forma que los resultados del EVC y el Ensayo de VPH de IARC India se puedan comparar directamente, así como los resultados de futuros ensayos (incluidos ESCUDDO, DoRIS y KEN-SHE).

## Datos de efectividad de vigilancia post aprobación y estudios ecológicos

---

Se espera que, durante el año próximo, se publiquen otros hallazgos de los estudios de vigilancia y ecológicos que evalúan la efectividad de la vacunación de dosis única contra el VPH, incluidos los estudios de los Estados Unidos, Canadá y Australia. La revisión sistemática de los estudios de efectividad se actualizará periódicamente, permitiendo la inclusión de estos y otros estudios recientemente publicados.

Las revisiones sistemáticas de la bibliografía realizada hasta la fecha identificaron estudios que utilizaron diferentes resultados, períodos de amortiguamiento y/o grupos de edad al momento de la vacunación, así como en la evaluación de resultados. Por lo tanto, no fue posible agrupar los resultados de los diferentes estudios.

Hasta hace poco, no existía una herramienta adecuada para evaluar la calidad de las pruebas y el riesgo de sesgo derivado de la vigilancia posterior a la aprobación de las vacunas y los estudios ecológicos que comparaban la vacunación de dosis única contra el VPH con la no vacunación o los programas multidosis. Hay un esfuerzo continuo para adaptar el marco ROBINS-I (Riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados de intervenciones) para tener en cuenta las características de los estudios observacionales de dosis reducida (por ejemplo, diferentes tipos de diseño del estudio, uso de períodos de amortiguamiento para controlar la infección prevalente en la primera dosis, etc.) con la finalidad de evaluar formalmente la calidad de estos estudios [70].

## Estudios de modelación

Dadas las actividades en curso relacionadas con la evaluación de la vacunación de dosis única, existen varias prioridades de investigación importantes para futuros estudios de modelación. Primero, será fundamental que los modelos continúen sintetizando e integrando nuevos datos a medida que surjan de los estudios y ensayos en curso. Los resultados del seguimiento a largo plazo del ensayo EVC e IARC India VPH continuarán refinando los límites inferiores plausibles de duración de la protección. Los análisis de impacto y rentabilidad basados en modelos ya están incluidos como parte de los ensayos de vacuna de dosis única contra el VPH existentes. La estrecha participación de los modeladores en los ensayos de eficacia e inmunogenicidad en curso permitirá actualizaciones y análisis oportunos y relevantes de los modelos. También proporcionará un foro para que los modeladores compartan suposiciones y exploraciones y realicen ejercicios comparativos de modelación para sacar a la luz importantes similitudes y diferencias en los resultados.



Dada la limitada configuración de los ensayos clínicos, también será importante llevar a cabo extrapolaciones y análisis de modelos en diferentes países con diversos perfiles epidemiológicos, demografía de la población y comportamientos sexuales para continuar identificando factores y dudas importantes que podrían dar sustento a la toma de decisiones en un entorno particular. Del mismo modo, será esencial explorar la vacunación de dosis única en el contexto tanto de entornos que ya han iniciado programas de vacunación contra el VPH multidosis (el escenario de una dosis versus dos o tres dosis), como en entornos en los que la vacunación contra el VPH aún no se ha adoptado (el escenario de dosis única versus no vacuna). Además, los modelos se pueden utilizar con el fin de explorar oportunidades y diseñar estrategias innovadoras para la administración de vacunas con base en el grupo de edad objetivo no convencional de los adolescentes y en el requisito de dosis múltiples a través de múltiples contactos.

En Sudáfrica y otros países con alta prevalencia de infección por VIH, será fundamental generar más evidencia sobre los efectos económicos y de salud de la vacunación contra el VPH con dosis reducidas en personas VIH positivas.

La evidencia sobre el programa de dosis única de vacunación contra el VPH es alentadora. Las limitaciones de los estudios anteriores están siendo superadas por nuevos estudios con datos más sólidos. El Consorcio de Evaluación de Vacunas de Dosis Única contra el VPH continuará monitoreando y actualizando la base de evidencia y compartirá los resultados ampliamente.

**Cuadro 2. Estudios que evaluaron la efectividad de la vacuna contra el VPH por número de dosis: principales hallazgos.**

Puntos finales/ Autores	Edad (años) de la población del estudio en el momento de la Vacunación (V) y Resultado (R)	País/ Vacuna	n	Comparación formal de 3 vs 2 o 1 dosis	Hallazgos principales
Kreimer 2011 [16]	V: 18–25 R: 28–35	<b>Costa Rica</b> (EVC) Bivalente	3,727	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>El análisis de 4 años encontró que menos de 3 dosis (2 o 1) de la vacuna protegen tan bien como la serie completa de tres dosis durante 4 años</li> <li>Los títulos de anticuerpos alcanzados después de dos dosis (0 y 6 meses) de la vacuna contra el VPH son altos y solo ligeramente más bajos que los observados después de 3 dosis (los títulos de anticuerpos en una dosis fueron menores que los de 2 y 3 dosis, pero más altos que los niveles de infección natural y se mantuvieron estables de forma elevada durante 4 años).</li> </ul>
Sankaranarayanan 2016 [12]	V: 10–18 R: 12–20	<b>India</b> Tetravalente	17,729	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>La respuesta inmunitaria en el grupo de 2 dosis de la vacuna contra el VPH no fue inferior al grupo de 3 dosis a los 7 meses, pero fue inferior en los grupos de 2 dosis predeterminadas y de 1 dosis predeterminada a los 18 meses.</li> <li>Menos de 3 dosis por diseño y predeterminadas indujeron concentraciones detectables de anticuerpos neutralizantes para los 4 tipos de VPH a los que se dirige la vacuna, pero a una concentración mucho menor después de una dosis.</li> <li>Se analizaron muestras cervicales de 2,649 participantes y la frecuencia de las infecciones por VPH 16, 18, 6 y 11 incidentales fue similar independientemente del número de dosis de vacuna recibidas.</li> <li>La prueba de al menos 2 muestras de 838 participantes mostró que no hubo infecciones persistentes por VPH 16 o 18 en ningún grupo de estudio a una mediana de seguimiento de 4 a 7 años.</li> </ul>
LaMontagne 2014 [24]	V: 11–12 R: 13–16	<b>Uganda</b> Bivalente	376	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>La proporción de la GMT para 1:3 dosis para VPH 16 y VPH 18 fue inferior, pero la GMT absoluta para una dosis fue más alta que la de mujeres adultas que recibieron una dosis (donde se ha demostrado la eficacia).</li> <li>Aun cuando la inmunogenicidad con menos de 3 dosis no alcanzó los umbrales previos de no inferioridad, los niveles de anticuerpos medidos <math>\geq 24</math> meses después de la última dosis fueron similares a los de las mujeres adultas a quienes se había dado seguimiento por su eficacia durante más de 8 años.</li> </ul>

Puntos finales/ Autores	Edad (años) de la población del estudio en el momento de la Vacunación (V) y Resultado (R)	País/ Vacuna	n	Comparación formal de 3 vs 2 o 1 dosis	Hallazgos principales
Toh 2017 [25]	V: 9-12 R: 15-19	<b>Fiji</b> Tetralivalente	200	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>Después de 6 años, la media geométrica de los títulos de anticuerpos neutralizantes (NAb) para los 4 tipos de VPH no fueron estadísticamente diferentes entre las receptoras de 2 dosis y de 3 dosis: VPH 6 (3: 2,216 [95% CI], 1,695-2,896]; 2: 1,476 [CI 95%, 1,019-2,137]; P = .07), VPH 11 (3: 4,431 [CI 95%, 3,396-5,783]; 2: 2,951 [CI 95%, 2,452-4,373]; P = .89); VPH 18 (3: 628 [CI 95%: 445-888]; 2: 606 [CI 95%, 462-862] P = .89).</li> <li>Aunque las receptoras de 1 dosis tuvieron títulos de anticuerpos neutralizantes (NAb) significativamente más bajos que las de 2 o 3 dosis, sus títulos de NAb fueron de 5 a 30 veces más altos que las niñas no vacunadas.</li> <li>2 dosis de 4vVPH proporcionan títulos de NAb similares a 3 dosis durante 6 años.</li> <li>1 dosis de 4vVPH provoca anticuerpos que persistieron durante al menos 6 años e indujeron memoria inmune.</li> </ul>
Toh 2018 (26)	V: 9-12 R: 15-19	<b>Fiji</b> Tetralivalente	59	Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se examinó la inmunidad celular de 0, 1, 2 y 3 dosis de 4vVPH después de 6 años y las respuestas a una dosis subsecuente de 2vVPH.</li> <li>Después de 6 años, las respuestas específicas al VPH 18 fueron significativamente más bajas en las receptoras de 1 y 2 dosis en comparación con las receptoras de 3 dosis: 2: IFNy-ELISPOT: P = .008; citoquinas, IFNy: P = .002; IL-2: P = .022; TNFy: P = .016; IL-10: P = .018; IL-2: P = .031; IL-10: P = .014). Estas diferencias ya no fueron significativas después de aplicar la 2vVPH.</li> <li>No se observaron diferencias significativas en las respuestas de VPH 16 entre las receptoras de 2 o 1 dosis y las receptoras de 3 dosis.</li> </ul>
Gilca [1] 2019 (27)	V: 13-18 (4vVPH) V: 16-26 (9vVPH) R: 16-26	<b>Canada</b> Tetralivalente Nonavalente	31	No	<p><b>Después de 1 dosis de 4vVPH:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Todas las participantes fueron seropositivas a los tipos de VPH incluidos en la vacuna 4vVPH administrada de 3 a 8 años antes y del 58% al 87% tuvieron anticuerpos contra los otros 5 tipos de VPH incluidos en la vacuna 9vVPH.</li> <li>La GMT fue de 6.1 UA/ml, 7.7 UA/ml, 20.1 UI/ml y 6.3 UI/ml para VPH 6, VPH 11, VPH 16 y VPH 18, respectivamente.</li> </ul> <p><b>Después de 1 dosis de 9vVPH:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 mes después de la administración, el 100% de las participantes fueron seropositivas a los 9 tipos de VPH con un aumento de 36.1 a 89.1 veces de la GMT.</li> <li>La GMT para los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 fue ligeramente más alta (todos p &gt; 0.05) en la administración de dosis pre-9vVPH en personas seropositivas, aumentando de 24.3 a 82.1 veces en personas seropositivas y de 62.1 a 236.0 veces en personas seronegativas.</li> </ul>

Puntos finales/ Autores	Edad (años) de la población del estudio en el momento de la Vacunación (V) y Resultado (R)	País/ Vacuna	n	Comparación formal de 3 vs 2 o 1 dosis	Hallazgos principales
Gilca [2] 2019 (28)	V: 8-9 niñas y niños (9vVPH)	<b>Canada</b> Nonavalente	88 niña 85 niños	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>La cohorte se comparó con la cohorte en Gilca [1] mencionada anteriormente.</li> <li>Todos los participantes fueron seropositivos al VPH 6, 11, 16 y 18 antes de recibir la dosis 2.</li> <li>Después de la dosis 2, todos los participantes fueron seropositivos para los 9 tipos de 9vVPH.</li> </ul>
Mosckicki 2019 (30)	V: 7-16	<b>Estados Unidos</b> Tetravalente	458	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Títulos de anticuerpos comparados con VPH 6, 11, 16 y 18 entre jóvenes PHIV y PHEU.</li> <li>83%, 84%, 90% y 62% fueron seropositivos para VPH 6, 11, 16 y 18 entre las participantes de PHIV en comparación con 94%, 96%, 99% y 87% de PHEU.</li> <li>Menos personas PHIV vacunadas fueron seropositivas que las PHEU en todas las categorías de dosis y tipos de VPH, lo que fue estadísticamente significativo entre quienes recibieron 1 dosis para el VPH 11, 16 y 18.</li> <li>Dentro de cada cohorte, la GMT fue similar para 1, 2 o 3 dosis. Las personas PHIV tuvieron una GMT más baja, independientemente de las dosis, que las PHEU.</li> </ul>
<b>Verrugas anogenitales</b>					
Herweijer 2014 [37]	V: 10-19 R: 10-24	<b>Suecia</b> Tetravalentet		Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad estadísticamente significativa contra la primera ocurrencia de condiloma (verrugas) para 3, 2 y 1 dosis en comparación con 0 dosis: 3: aRR (Riesgo Relativo ajustado) = .20 (CI .17, .23), 2: aRR = .32 (CI .26, .40), 1: aRR = .54 (CI .43, .68).</li> <li>Efectividad significativamente mayor de 3 dosis en comparación con 2 y 1 dosis.</li> <li>Con periodos de amortiguamiento &gt; 4 meses, no hubo diferencia significativa entre 3 y 2 dosis.</li> <li>Resultados similares para los grupos de edad 10-16 y 17-19 años, excepto en la efectividad para 1 dosis sin un periodo de amortiguamiento estadísticamente significativa para niñas de 10-16 años.</li> </ul>
Blomberg 2015 [36]	V: 12-27 R: 12-27	<b>Dinamarca</b> Tetravalente		Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad estadísticamente significativa para reducir el riesgo de verrugas genitales; 1 dosis en comparación con 0 dosis, RR (Riesgo Relativo) = .51 (CI .46, .56).</li> <li>La efectividad no se reportó para 3 y 2 dosis en comparación con 0 dosis.</li> <li>La efectividad aumentó significativamente con cada dosis: RR 2 vs 1 dosis = .44 (CI .37, .51); RR 3 vs 2 dosis = .46 (CI .39, .54).</li> <li>Con intervalo de dosis &gt; 4 meses, no hay diferencia significativa entre 3 y 2 dosis.</li> <li>Resultados similares cuando se estratificaron por edad al vacunarse.</li> </ul>

Puntos finales/ Autores	Edad (años) de la población del estudio en el momento de la Vacunación (V) y Resultado (R)	País/ Vacuna	n	Comparación formal de 3 vs 2 o 1 dosis	Hallazgos principales
Dominiak- Felden 2015 [38]	V: 10–23 R: 16–23	<b>Bélgica</b> Tetravalente		No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad estadísticamente significativa contra la incidencia de verrugas genitales para 3, 2 dosis pero no para 1 dosis en comparación con 0 dosis. 3: aRR (Riesgo Relativo ajustado) = .12 (CI .07, .21), 2: aRR = .34 (CI .14, .83), 1: aRR = .63 (CI .35, .1.16).</li> <li>• Efectividad de la superposición de CI en 3 y 2 dosis; no hubo superposición para 3 y 1 dosis.</li> </ul>
Perkins 2017 [39]	V: 9–25 R: 9–25	<b>Estados Unidos</b> Tetravalente		Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad estadísticamente significativa contra la incidencia de verrugas anogenitales para 3 dosis en comparación con 0 dosis: aRR = .52 (CI .46, .60).</li> <li>• La efectividad no se reportó para 2 y 1 dosis en comparación con 0 dosis.</li> <li>• Mayor efectividad para 3 dosis en comparación con 1 dosis, aRR = .82 (CI .71, .95); pero no hubo diferencia significativa entre 3 y 2 dosis, aRR = .89 (CI .78, 1.03).</li> <li>• Con un período de amortiguamiento de 1 año, no hubo ningún cambio en los hallazgos (datos no mostrados).</li> <li>• Resultados similares con intervalo de dosis &gt; 5 meses para 2 dosis.</li> </ul>
Navarro- Illana 2017 [40]	V: 14 R: 14–19	<b>España</b> Tetravalente		No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad estadísticamente significativa contra casos incidentales de verrugas anogenitales para 3, 2 y 1 dosis en comparación con 0 dosis. 3: aRR (Riesgo Relativo ajustado) = .24 (CI .15, .34), 2: aRR = .36 (CI .14, .68), 1: aRR = .39 (CI .13, .80).</li> <li>• Efectividad de la superposición de CI para 3, 2 y 1 dosis.</li> </ul>
Lamb 2017 [41]	V: 10–19 R: 10–27	<b>Suecia</b> Tetravalente		Sí	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se reportó efectividad contra la incidencia de verrugas genitales para 3, 2 y 1 dosis en comparación con 0 dosis.</li> <li>• Se observó mayor efectividad de 3 dosis en comparación con 2 dosis, cuando las 2 dosis se administraron ya sea con una diferencia de 0 a 3 meses o &gt; 8 meses; mientras que no hubo una diferencia significativa entre 3 y 2 dosis cuando las 2 dosis se administraron dentro de un período de 4 a 7 meses.</li> <li>• Resultados similares cuando se estratificaron por edad al vacunarse.</li> </ul>

Puntos finales/ Autores	Edad (años) de la población del estudio en el momento de la Vacunación (V) y Resultado (R)	País/ Vacuna	n	Comparación formal de 3 vs 2 o 1 dosis	Hallazgos principales
Hariri 2017 (42)	V: 16–17 R: 11–22	<b>Estados Unidos</b> Tetralivalente		No	<p><b>Período de amortiguamiento de 6 meses desde la última dosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad estadísticamente significativa para 3 y 2 dosis, pero no para 1 dosis en comparación con 0 dosis. 3: aHR (Razón de Riesgo ajustada) = .23 (CI .17, .31), 2: aHR = .32 (CI .17, .59), 1: aHR = .81 (CI .60, 1.08).</li> <li>No hay diferencia significativa para la efectividad de 3 vs 2 dosis: aHR = .74 (CI .38, 1.43) cuando 2 dosis ≥ 6 meses de intervalo.</li> <li>Efectividad significativamente mayor de 3 dosis frente a 1 dosis: aHR = .29 (CI .20, .42)</li> </ul> <p><b>Período de amortiguamiento de 12 meses desde la primera dosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad significativa para 3, 2 y 1 dosis en comparación con 0 dosis. 3: aHR (Razón de Riesgo ajustada) = .20 (CI .17, .27), 2: aHR = .24 (CI .17, .44), 1: aHR = .32 (CI .20, .52).</li> <li>No hay diferencia significativa para la efectividad de 3 dosis versus 1 dosis: aHR = .63 (CI .37, 1.09).</li> </ul>
Zeybek 2018 (43)	V: 9–26 R: 10–31	<b>Estados Unidos</b> Tetralivalente		No	<p><b>Resultados para las personas vacunadas entre 15 y 19 años: sin efectividad significativa en los grupos de edad mayores o menores.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad significativa para 3, 2 y 1 dosis en comparación con 0 dosis. 3: aRR = .58 (CI .49, .70), 2: aRR = .67 (CI .51, .89), 1: aRR = .65 (CI .49, .85).</li> <li>Resultados similares con intervalo de dosis &lt;6 o &gt;6 meses para 2 dosis.</li> <li>No hay diferencias significativas para la efectividad de 3 vs 1, 3 vs 2, o 2 vs 1 dosis.</li> </ul>
Willows 2018 (44)	V: 9–26 R: 10–33	<b>Canadá</b> Tetralivalente		No	<p><b>Resultados para las personas vacunadas entre 9 y 18 años: sin efectividad significativa en personas vacunadas a mayor edad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SEfectividad significativa para 3, pero no para 2 o 1 dosis en comparación con 0 dosis: 3: aHR (Razón de Riesgo ajustada) = .4 (CI .17, .7), 2: aHR = 1.4 (CI .17, .3.3), 1: aHR = .6 (CI .2, 1.8).</li> <li>Efectividad de la superposición de CI para 3, 2 y 1 dosis.</li> </ul>
<b>Anomalías cervicales</b>					
Gertig 2013 (45)	V: 12–19 R: 12–21	<b>Australia</b> Tetralivalente		No	<p><b>Resultado resumido: CIN3/AIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad significativa para 3, pero no para 2 o 1 dosis en comparación con 0 dosis: 3: aRR (Riesgo Relativo ajustado) = .53 (CI.36, .77), 2: aRR = .87 (CI .46, 1.67), 1: aRR = 1.40 (CI .75, 2.61).</li> <li>Efectividad de la superposición de CI para 3, 2 y 1 dosis.</li> </ul>

Puntos finales/ Autores	Edad (años) de la población del estudio en el momento de la Vacunación (V) y Resultado (R)	País/ Vacuna	n	Comparación formal de 3 vs 2 o 1 dosis	Hallazgos principales
Crowe 2014 (46)	V: 12-26 R: 11-31	<b>Australia</b> Tetravalente		No	<p><b>Resultado resumido: Lesiones histológicas de alto</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad estadísticamente significativa para 3 y 2 dosis, pero no para 1 dosis en comparación con 0 dosis. 3: aOR (Razón de Probabilidades ajustada) = .54 (CI .43, .67), 2: aOR = .79 (CI .64, .98), 1: aOR = .95 (CI .77, 1.16).</li> <li>• Efectividad de la superposición de CI en 3 y 2 dosis; no hubo superposición para 3 y 1 dosis.</li> <li>• Periodos de amortiguamiento de 1 a 12 meses; no hubo un impacto consistente en las estimaciones de efectividad de 3, 2 y 1 dosis.</li> <li>• Resultados similares cuando se estratificaron por edad al vacunarse.</li> </ul>
Pollock 2014 (50)	V: 15-17 R: 20-21	<b>Escocia</b> Bivalente		No	<p><b>Resultado resumido: CIN3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad significativa para 3, pero no para 2 o 1 dosis en comparación con 0 dosis: 3: aRR (Riesgo Relativo ajustado) = .45 (CI .35, .58), 2: aRR = .77 (CI .49, 1.21), 1: aRR = 1.42 (CI .89, 2.28).</li> <li>• Efectividad de la superposición de CI en 3 y 2 dosis; no hubo superposición para 3 y 1 dosis.</li> </ul>
Brotherton 2015 (47)	V: 12-26 R: 12-30	<b>Australia</b> Tetravalente		No	<p><b>Resultado resumido: CIN3/AIS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad significativa para 3, pero no para 2 o 1 dosis en comparación con 0 dosis: 3: aRR (Riesgo Relativo ajustado) = .69 (CI .58, .81), 2: aRR = 1.17 (CI .92, 1.48), 1: aRR = 1.41 (CI 1.12, 1.77).</li> <li>• Efectividad de CI para 3, 2 y 1 dosis sin superposición.</li> <li>• Al aumentar los periodos de amortiguamiento, se observa cierta efectividad para 2 y 1 dosis en varios grupos de edad.</li> <li>• No hay diferencia en la efectividad por intervalo entre dos dosis.</li> <li>• Resultados similares cuando se estratificaron por edad al vacunarse.</li> </ul>
Hofstetter 2016 (48)	V: 11-20 R: 11-27	<b>Estados Unidos</b> Tetravalente		No	<p><b>Resultado resumido: Cualquier citología anormal.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad estadísticamente significativa para 3 y 2 dosis, pero no para 1 dosis en comparación con 0 dosis. 3: aRR (Riesgo Relativo ajustado) = .58 (CI .48, .69), 2: aRR = .81 (CI .66, .99), 1: aRR = 1.05 (CI .88, 1.26).</li> <li>• Efectividad de la superposición de CI para 3, 2 y 1 dosis.</li> <li>• Resultados similares cuando se estratificaron por edad al recibir la vacuna, aunque la efectividad de 2 dosis en comparación con 0 dosis no siempre fue significativa.</li> </ul>

Puntos finales/ Autores	Edad (años) de la población del estudio en el momento de la Vacunación (V) y Resultado (R)	País/ Vacuna	n	Comparación formal de 3 vs 2 o 1 dosis	Hallazgos principales
Kim 2016 (49)	V: 10-15 R: 18-21	<b>Canadá</b> Tetravalente		No	<p><b>Resultado resumido: Citología de alto grado</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad significativa para 3, pero no para 2 o 1 dosis en comparación con 0 dosis: 3: aOR (Razón de Probabilidades ajustada) = .48 (CI .28, .81), 2: aOR = .17 (CI .02, 1.20), 1: aOR = .45 (CI .11, 1.83)</li> <li>Efectividad de la superposición del CI para 3, 2 y 1 dosis.</li> </ul>
Cameron 2017 (52)	V: 15-17 R: 20-21	<b>Escocia</b> Bivalente		No	<p><b>Resultado resumido: CIN2/CIN3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad significativa con 3 dosis en todas las categorías de privación en comparación con personas no vacunadas en las de mayor privación; sin efectividad significativa con 1 o 2 dosis.</li> </ul>
Silverberg 2018 (51)	V: 14-21 R: 18-26	<b>Estados Unidos</b> Tetravalente		No	<p><b>Resultado resumido: CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ, o CIN2+ y CIN3+.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 o más dosis de la vacuna contra el VPH confieren protección contra CIN2+ RR 0.82 (CI 0.73-0.93) and CIN3+ 0.77 (CI 0.64-0.94).</li> <li>La protección más fuerte contra CIN2 + en 3 dosis con la dosis 1 a la edad de 14-17 años; RR 0.52, (CI 0.36-0.74) o de 18 a 20 años RR 0.65 (CI 0.49-0.88).</li> <li>Sin protección significativa en personas de 21 años o mayores al momento de recibir la dosis 1 RR 0.94 (CI 0.81-1.09).</li> <li>Las inferencias fueron similares para CIN3 +, pero más fuertes con 3 dosis aplicando la primera dosis a los 14-17 años (0.27, 0.13-0.56) o a los 18-20 años (0.59, 0.36-0.97).</li> </ul>
Dehlendorff 2018 (53)	V: 13-30 R: 13-30	<b>Dinamarca/ Suecia</b> Tetravalente		No	<p><b>Resultado resumido: CIN2 o CIN2+.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 dosis mostraron un riesgo reducido de CIN2+ si se vacunaron &lt;20 años; y un mayor riesgo reducido si se vacunaron antes de los 17 años.</li> <li>2 dosis, con la segunda dosis a los 5 meses o más después de 1 dosis no produjeron un mayor riesgo de CIN2+, en comparación con 3 dosis.</li> <li>&lt;16 años: 3 dosis IRR .23 (CI 1.11-.49); 2 dosis IRR .44 (CI 1.1-2.07); 1 dosis IRR .23 (CI 0.1-5.24).</li> <li>17-19 años: 3 dosis IRR .65 (CI .41-1.03); 2 dosis IRR .65 (CI 1.25-1.74); 1 dosis IRR .58 (CI .15-2.19)</li> <li>20-29 años: 3 dosis IRR 1.31 (CI .97-1.76); 2 dosis IRR 1.56 (CI 1.15-2.11); 1 dosis IRR 1.56 (CI 1.13-2.15)</li> </ul>

Puntos finales/ Autores	Edad (años) de la población del estudio en el momento de la Vacunación (V) y Resultado (R)	País/ Vacuna	n	Comparación formal de 3 vs 2 o 1 dosis	Hallazgos principales
Verdoordt 2019 (54)	V: 12–16 R: 17–25	<b>Dinamarca</b>		No	<p><b>Resultado resumido: CIN2+ y CIN3+.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 dosis IRR 0.37 (CI, .30–.45); 2 dosis IRR 0.38 (CI, .22–.66); 1 dosis IRR 0.38 (CI, .14–.98).</li> <li>Los resultados fueron similares para CIN2+.</li> </ul>
<b>HPV prevalence</b>					
Kavanagh 2014 (32)	V: 15–17 R: 20–21	<b>Escocia</b> Bivalente		No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad de la vacuna estadísticamente significativa contra la prevalencia del VPH para 3, pero no para 2 o 1 dosis en comparación con 0 dosis: 3: aOR (Razón de Probabilidades ajustada) = .43 (CI .34, .55); 2: aOR = .68 (CI .42, 1.12); 1: aOR = .95 (CI .51, 1.76).</li> <li>Efectividad de la superposición de CI para 3, 2 y 1 dosis.</li> <li>Resultados similares cuando se estratificaron por edad al vacunarse.</li> </ul>
Cuschieri 2016 (33)	V: 15–17 R: 20–21	<b>Escocia</b> Bivalente		No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad estadísticamente significativa de la vacuna contra la prevalencia de la infección por VPH en 3, 2 y 1 dosis en comparación con la población no vacunada. 3: aOR (Razón de Probabilidades ajustada) = .27 (CI .20, .37), 2: aOR = .45 (CI .29, .69), 1: aOR = .52 (CI .31, .83).</li> <li>Efectividad de la superposición de CI para grupos de 3, 2 y 1 dosis.</li> </ul>
Kavanagh 2017 (34)	V: 12–18 R: 20–21	<b>Escocia</b> Bivalente		No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efectividad estadísticamente significativa para 3 y 2 dosis, pero no para 1 dosis en comparación con 0 dosis. 3: aOR (Razón de Probabilidades ajustada) = .40 (CI .33, .48), 2: aOR = .75 (CI .57, .99), 1: aOR = .89 (CI .63, 1.25).</li> <li>Efectividad los CI no se superponen para 3 vs 2 y 1 dosis.</li> </ul>
Chandler 2018 (35)	V: NA R: 13–26	<b>Estados Unidos</b> Tetravalente		No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudio realizado solo entre hombres.</li> <li>No hay efectividad significativa para al menos 1 dosis en comparación con 0 dosis.</li> <li>No hay diferencias significativas para la efectividad de 3 vs 1, o 3 vs 2 dosis.</li> </ul>

Nota: 2vVPH, vacuna bivalente contra el VPH; 4vVPH, vacuna tetravalente contra el VPH; 9vVPH, vacuna tetravalente contra el VPH; 9vVPH, vacuna nonavalente; AIS, adenocarcinoma in situ; aHR, Razón de Riesgo ajustada; aOR, Razón de Probabilidades ajustada; aRR, Riesgo Relativo ajustado; CI, intervalo de confianza; CIN, neoplasia intraepitelial cervical; GMT, Media Geométrica de los Títulos; VPH, virus del papilomavirus humano; IRR, Razón de Tasa de Incidencia; Nab, anticuerpo neutralizante; R, resultado; PHEU, perinatalmente expuesto al VIH pero no infectado; PHIV, perinatalmente infectado por VIH; RR, riesgo relativo; V, vacunación; vs, versus

**Cuadro 3. Estudios actuales y futuros de eficacia, efectividad e inmunogenicidad de la vacunación de dosis única contra el VPH.**

Estudio	País	Población del estudio	Vacuna(s)	Diseño del estudio	Punto(s) final(es) clave	Fecha inicial y Seguimiento/ Duración
<b>Eficacia/Inmunogenicidad</b>						
EVC EXTEND (71, 72))	<b>Costa Rica</b>	1,000 mujeres vacunadas en edades de entre 18 y 25 años	2vVPH	Estudio de seguimiento a largo plazo de participantes previamente vacunadas con 1 v 2 v 3 dosis a través de un ECA	Inmunogenicidad humoral	Inicio: julio 2018 Seguimiento en: Hasta 15 años después de la primera vacunación.
DoRIS (68)	<b>Tanzania</b>	930 mujeres en edades de 9 a 14 años	2vVPH y 9vVPH	ECA de 1 v 2 v 3 dosis	Inmunogenicidad humoral y celular; Costo-efectividad; Aceptabilidad	Inicio: febrero 2017 Seguimiento: 36 meses
ESCUDDO (64)	<b>Costa Rica</b>	20,000 mujeres de 12 a 16 años (ECA) y 4,000 mujeres de 17 a 20 años (estudio epi)	2vVPH y 9vVPH	ECA de 1 v 2 dosis y estudio epidemiológico de 1 dosis versus sin vacunación	Eficacia de la vacuna contra la infección por VPH; Inmunogenicidad humoral	Inicio: noviembre de 2017 Seguimiento: 48 meses
HANDS (69)	<b>Gambia</b>	1,720 mujeres de 4 a 26 años	9vVPH	ECA de 1 v 2 v 3 dosis	Inmunogenicidad humoral; Seguridad; Tolerabilidad	Inicio: julio 2019 Seguimiento: 36 meses
HOPE (67)	<b>Sudáfrica</b>	~7,000 niñas de 15 a 16 años (recuperación de 1 dosis) y >3,260 niñas sexualmente activas de 17 a 18 años según encuesta	2vVPH	Estudio de intervención del programa nacional de recuperación de 1 dosis v 2 dosis, utilizando encuestas transversales repetidas	Efectividad de la población contra la infección por VPH; Protección cruzada; Protección (inmunidad) del grupo; Correlaciones sociodemográficas y conductuales de absorción e impacto	Inicio: febrero 2018 Duración: 48 meses
Estudio de eficacia de la vacuna contra elVPH ARC India (73)	<b>India</b>	17,729 mujeres vacunadas de 10 a 18 años y 1,540 mujeres no vacunadas de la misma edad	4vVPH	Estudio observacional de cohorte de 1 v 2 v 3 dosis y versus no vacunación (seguimiento extendido)	Eficacia de la vacuna contra la infección por VPH; Inmunogenicidad humoral	Inicio: septiembre de 2009 Seguimiento: Hasta 11 años después de la primera vacunación
VIHPV I (66)	<b>Tailandia</b>	~18,000 alumnas (intervención) y entre ~4,000 y 9,200 alumnas por encuesta	2vVPH	Estudio de intervención de dosis 1 v 2, utilizando encuestas transversales repetidas	Efectividad de la población contra la infección por VPH; Inmunogenicidad humoral	Inicio: diciembre 2018 Duración: 48 meses
KEN-SHE (65)	<b>Kenia</b>	2,250 mujeres sexualmente activas de 15 a 20 años	22vVPH y 9vVPH	ECA de 1 dosis v vacunación retrasada	Eficacia de la vacuna contra la infección por VPH; Inmunogenicidad humoral y celular; Costo-efectividad	Inicio: diciembre de 2018 Seguimiento: 36 meses
Estudio EE. UU. (74)	<b>US</b>	200 hombres y mujeres de entre 9 y 11 años	9vVPH	Estudio de intervención de 1 dosis v programa diferido de dosis de refuerzo	Inmunogenicidad	Inicio: marzo de 2016 Seguimiento: 48 meses

*Nota: 2vVPH, vacuna bivalente contra el VPH; 4vVPH, vacuna tetravalente contra el VPH; 9vVPH, vacuna nonavalente; EVC, Ensayo de Vacunas de Costa Rica; DoRIS, Estudio de Comparación de Reducción de Dosis y Seguridad de Dos Vacunas contra el VPH en Niñas Tanzanas; ESCUDDO, Estudio de Comparación de Una y Dos Dosis de Vacunas Contra el Virus de Papiloma Humano; HANDS, Vacunación contra el VPH en África - Nuevos Programas de Distribución; HOPE, Efectividad de Una/Dos Dosis de la Vacuna contra el VPH en la Población; VPH, virus del papiloma humano; IARC, Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer; VIHPV1, Efectividad de la Dosis Única o Dos Dosis de la Vacuna Bivalente contra el VPH en Tailandia; KEN-SHE, Eficacia de la Vacuna de Dosis Única contra el VPH en Kenia; ECA, ensayo controlado aleatorio; v, versus; y, años.*

## Referencias

---

1. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 7:H1-31.
2. IARC. GLOBOCAN 2012. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
3. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
4. Denny L, de Sanjose S, Mutebi M, Anderson BO, Kim J, Jeronimo J, et al. Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries. *Lancet*. 2016.
5. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F123-38.
6. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2018.
7. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines--immune responses. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F83-7.
8. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(17):1793-802.
9. Schwarz TF, Huang LM, Lin TY, Wittermann C, Panzer F, Valencia A, et al. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10- to 14-year-old girls: open 6-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(12):1255-61.
10. Nygard M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(8):943-8.
11. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(3):390-7.
12. H. S. Whitworth, K. E. Gallagher, N. Howard et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020;38(6):1302-1314.
13. Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez P, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6(11):1242-50.
14. H. S. Whitworth, K. E. Gallagher, N. Howard et al., Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials, *Vaccine*, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017>
15. Scherer EM, Smith RA, Gallego DF, Carter JJ, Wipf GC, Hoyos M, et al. A Single Human Papillomavirus Vaccine Dose Improves B Cell Memory in Previously Infected Subjects. *EBioMedicine*. 2016;10:55-64.
16. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1444-51.

17. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):775-86.
18. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, et al. Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2).
19. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4783-91.
20. Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D, et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine*. 2008;26(37):4795-808.
21. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301-14.
22. Arbyn M, Xu L, Simoons C, PPL. MH. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(5):Art. No.: CD009069. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/abstract>.
23. Gonzalez P, Hildesheim A, Herrero R, Katki H, Wacholder S, Porras C, et al. Rationale and design of a long term follow-up study of women who did and did not receive HPV 16/18 vaccination in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine*. 2015;33(18):2141-51.
24. LaMontagne DS, Mugisha E, Pan Y, Kumakech E, Ssemaganda A, Kemp TJ, et al. Immunogenicity of bivalent HPV vaccine among partially vaccinated young adolescent girls in Uganda. *Vaccine*. 2014;32(47):6303-11.
25. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, Fong J, Tuivaga E, Ratu T, et al. Sustained Antibody Responses 6 Years Following 1, 2, or 3 Doses of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Adolescent Fijian Girls, and Subsequent Responses to a Single Dose of Bivalent HPV Vaccine: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):852-9.
26. Toh ZQ, Cheow KWB, Russell FM, Hoe E, Reyburn R, Fong J, et al. Cellular immune responses 6 years following 1, 2, or 3 doses of quadrivalent HPV vaccine in Fijian girls and subsequent responses to a dose of bivalent HPV vaccine. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(7):ofy147.
27. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Antibody persistence after a single dose of quadrivalent HPV vaccine and the effect of a dose of nonavalent vaccine given 3-8 years later - an exploratory study. *Hum Vacc Immunother*. 2019;15(2):503-7.
28. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Schiller J, Ouakki M, et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post hoc analysis of two clinical trials. *Hum Vacc Immunother*. 2019:1-6.
29. Hurt L, Nsouli-Maktabi H, Rohrbeck P, Clark LL. Use of quadrivalent human papillomavirus vaccine and the prevalence of antibodies to vaccine-targeted strains among female service members before and after vaccination. *MSMR*. 2016;23(2):6-13.
30. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, Yao TJ, Jacobson DL, Patel K, et al. Human papillomavirus antibody levels and quadrivalent vaccine clinical effectiveness in perinatally human immunodeficiency virus-infected and exposed, uninfected youth. *Clin Infect Dis*. 2019; ciy1040.
31. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness by Number of Doses: Systematic Review of Data from National Immunization Programs. *Vaccine*. 2018; 36 (32): 4806-4815.

32. Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer*. 2014;110(11):2804-11.
33. Cuschieri K, Kavanagh K, Moore C, Bhatia R, Love J, Pollock KG. Impact of partial bivalent HPV vaccination on vaccine-type infection: a population-based analysis. *Br J Cancer*. 2016;114(11):1261-4.
34. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1293-302.
35. Chandler E, Ding L, Gorbach P, Franco EL, Brown DA, Widdice LE, et al. Epidemiology of any and vaccine-type anogenital human papillomavirus among 13-26-year-old young men after HPV vaccine introduction. *J Adolesc Health*. 2018;63(1):43-9.
36. Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Kjaer SK. Dose-Related Differences in Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Genital Warts: A Nationwide Study of 550,000 Young Girls. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):676-82.
37. Herweijer E, Leval A, Ploner A, Eloranta S, Simard JF, Dillner J, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014;311(6):597-603.
38. Dominiak-Felden G, Gobbo C, Simondon F. Evaluating the early benefit of quadrivalent HPV vaccine on genital warts in Belgium: A cohort study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132404.
39. Perkins RB, Lin M, Wallington SF, Hanchate A. Impact of number of human papillomavirus vaccine doses on genital warts diagnoses among a national cohort of U.S. adolescents. *Sex Transm Dis*. 2017;44(6):365-70.
40. Navarro-Illana E, Lopez-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Diez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine*. 2017;35(25):3342-6.
41. Lamb F, Herweijer E, Ploner A, Uhnoo I, Sundstrom K, Sparen P, et al. Timing of two versus three doses of quadrivalent HPV vaccine and associated effectiveness against condyloma in Sweden: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015021.
42. Hariri S, Schuler MS, Naleway AL, Daley MF, Weinmann S, Crane B, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against incident genital warts among female health-plan enrollees, United States. *Am J Epidemiol*. 2018;187(2):298-305.
43. Zeybek B, Lin YL, Kuo YF, Rodriguez AM. The impact of varying numbers of quadrivalent human papillomavirus vaccine doses on anogenital warts in the United States: A database study. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(3):189-94.
44. Willows K, Bozat-Emre S, Righolt CH, Kliewer EV, Mahmud SM. Early evidence of the effectiveness of the human papillomavirus vaccination program against anogenital warts in Manitoba, Canada: A registry cohort study. *Sex Transm Dis*. 2018;45(4):254-9.
45. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013;11:227.
46. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014;348:g1458.
47. Brotherton JML, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Res*. 2015;1:59-73.

48. Hofstetter AM, Ompad DC, Stockwell MS, Rosenthal SL, Soren K. Human papillomavirus vaccination and cervical cytology outcomes among urban low-income minority females. *JAMA Pediatr.* 2016;170(5):445-52.
49. Kim J, Bell C, Sun M, Kliwer G, Xu L, McInerney M, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *CMAJ.* 2016;188(12):E281-8.
50. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer.* 2014;111(9):1824-30.
51. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Gregorich SE, Huchko MJ, Kulasingam S, et al. Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(10):707-14.
52. Cameron RL, Kavanagh K, Cameron Watt D, Robertson C, Cuschieri K, Ahmed S, et al. The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap. *J Epidemiol Community Health.* 2017;71(10):954-60.
53. Dehlendorff C, Sparen P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlstrom L, Ploner A, et al. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine.* 2018;36(43):6373-8.
54. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: A Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis.* 2019;:ciz239.
55. Leung TF, Liu AP, Lim FS, Thollot F, Oh HM, Lee BW, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial. *Hum Vacc Immunother.* 2015;11(7):1689-702.
56. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokeyhaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA.* 2016;316(22):2411-21.
57. Jit M, Choi YH, Laprise JF, Boily MC, Drolet M, Brisson M. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: how well do they need to protect? *Vaccine.* 2014;32(26):3237-42.
58. Jit M, Brisson M, Laprise J-F, Choi YH. Comparison of two dose and three dose human papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. *BMJ : British Medical Journal.* 2015;350.
59. Laprise JF, Drolet M, Boily MC, Jit M, Sauvageau C, Franco EL, et al. Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: a transmission-dynamic modelling study. *Vaccine.* 2014;32(44):5845-53.
60. Laprise JF, Markowitz LE, Chesson HW, Drolet M, Brisson M. Comparison of 2-Dose and 3-Dose 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Schedules in the United States: A Cost-effectiveness Analysis. *J Infect Dis.* 2016;214(5):685-8.
61. Jit M, Laprise JF, Choi YH, Brisson M. Fewer than three doses of HPV vaccine. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):e423-e4.
62. Kim J. Could 1 dose be less efficacious than 2 doses but still be a great public health intervention? *HPV World* 2017;24:26-8.
63. Tan N, Sharma M, Winer R, Galloway D, Rees H, Barnabas RV. Model-estimated effectiveness of single dose 9-valent HPV vaccination for HIV-positive and HIV-negative females in South Africa. *Vaccine.* 2018;36(32 Pt A):4830-6.
64. Scientific Evaluation of One or Two Doses of the Bivalent or Nonavalent Prophylactic HPV Vaccines (ESCUDDO). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03180034.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT031800342017> [cited 30 June 2019].

65. The KEN SHE Study on HPV-vaccine Efficacy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03675256. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT036752562018> [cited 30 June 2019].
66. The Effectiveness of Single Dose or Two Doses of Bivalent HPV Vaccine in Thailand (IVIHPV1) study [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03747770]
67. Witwatersrand Uot. Wits RHI to Launch the First HPV Vaccine Impact Evaluation Project in Africa <http://www.wrhi.ac.za/media/detail/wits-rhi-to-launch-the-first-hpv-vaccine-impact-evaluation-project-in-afric05> February 2019 [cited 30 June 2019].
68. A Dose Reduction Immunobridging and Safety Study of Two HPV Vaccines in Tanzanian Girls (DoRIS). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02834637. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT028346372016> [cited 30 June 2019]
69. HPV Vaccination in Africa- New Delivery Schedules Alias The HANDS HPV Vaccine Trial (HPV). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03832049. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT038320492019> [cited 30 June 2019].
70. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
71. Fifteen-year Immunologic Follow-up of Women Who Received One, Two and Three Doses of the Bivalent HPV Vaccine in the Costa Rica HPV-16/18 Vaccine Trial (CVT): Generating Durability Data: The ESCUDDO-CVT Study. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03309033. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT033090332017> [cited 30 June 2019].
72. Extended Follow-Up of Young Women in Costa Rica Who Received Vaccination Against Human Papillomavirus Types 16 and 18 and Unvaccinated Controls (CVT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00867464. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT008674642009> [cited 30 June 2019].
73. Trial of Two Versus Three Doses of Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in India. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00923702. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00923702> 2009 [cited 30 June 2019].
74. Recombinant Human Papillomavirus Nonavalent Vaccine in Preventing Human Papilloma Virus in Younger Healthy Participants. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02568566. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT025685662015> [cited 30 June 2019].

## Single-Dose HPV Vaccine EVALUATION CONSORTIUM

El Consorcio, coordinado por PATH, incluye la Universidad de Harvard, la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, la Universidad Laval, la Universidad de Columbia Británica, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU., el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. y el Instituto de Salud Reproductiva de Wits.

Además de los miembros del Consorcio, representantes de las siguientes instituciones prestan sus servicios como asesores: la Organización Mundial de la Salud, International Agency for Research on Cancer; Medical Research Council Unit, The Gambia at the London School of Hygiene & Tropical Medicine; Instituto Nacional de Salud Pública de México; Quebec Institut National de Santé Publique; Victorian Cytology Services, Australia; Universidad de Washington, USA; y el International Vaccine Institute, Corea del Sur.

Descargo de responsabilidad: el contenido, los hallazgos y las conclusiones de este informe son los de los autores y no representan necesariamente la posición oficial de sus respectivas agencias o de las instituciones empleadoras.

Para obtener información sobre el Consorcio de Evaluación de Vacunas de Dosis Única contra el VPH y acceso a la revisión completa de la evidencia actual, visite [path.org/singledosehpv](http://path.org/singledosehpv).

Las consultas sobre este proyecto se pueden dirigir a: Evan Simpson, PATH, 2201 Westlake Avenue, Suite 200, Seattle, WA 98121, USA, [esimpson@path.org](mailto:esimpson@path.org)

Diciembre de 2019