

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



Foto: PATH

Introducción

Las vacunas profilácticas del virus del papiloma humano (VPH) han estado autorizadas por más de diez 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 con edades menores de 15 años. El programa de dosis reducida surgió después de que el grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre inmunización (SAGE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisó la evidencia en 2014. La evidencia reciente sugiere que una dosis única de la vacuna contra el VPH puede ser suficiente para provocar una respuesta inmune protectora 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 un documento anual a partir de la evidencia actual publicada sobre la vacunación de dosis única contra el VPH, que incluye datos de ensayos de eficacia, estudios de inmunogenicidad, otros estudios observacionales y modelación matemática 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.

Esta síntesis proporciona una visión general de los principales hallazgos del documento, el cual puede consultarse en path.org/singledosehvpv.

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 países de ingreso bajo y mediano (PIBM) (1). A partir de 2018, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) estima que anualmente hay casi 570,000 nuevos casos de cáncer cervical y más de 311,000 muertes relacionadas con el cáncer cervical a nivel mundial y que más del 85% de las muertes ocurren en PIBM (2, 3). En entornos que disponen de programas efectivos de detección de cáncer cervical, la incidencia y la mortalidad relacionadas con el cáncer cervical han disminuido notablemente (3, 4). Sin embargo, en muchos PIBM 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.

Cuadro 1. Resumen de vacunas contra el VPH disponibles

	Cervarix™^a	GARDASIL®^b	GARDASIL9®^b	Cecolin®^c
Fabricante	GlaxoSmithKline	Merck & Co., Inc.	Merck & Co., Inc.	Xiamen Innovax Biotech Co. Limited
VPH VLP incluidas	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	16, 18
Programa de inyección^d (2 dosis)	0, 6–12 meses	0, 6–12 meses	0, 6–12 meses	0, 6 meses
Programa de inyección^d (3 dosis)	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses	0, 2, 6 meses	0, 1, 6 meses

Nota: VPH, virus del papiloma humano; VLP, partículas similares al virus.

^a Cervarix es una marca registrada de GlaxoSmithKline Biologicals, Bélgica.

^b Gardasil y Gardasil-9 son marcas registradas de Merck Sharp & Dohme Corp., Estados Unidos.

^c Cecolin es una marca registrada de Xiamen Innovax Biotech Co. Limited, China. Cecolin tiene aprobación y se usa solo en China y está actualmente bajo revisión para precalificación por la OMS (que se espera en 2021).

^d En algunos países, las vacunas también están aprobadas y se recomiendan para niños varones en los mismos programas de dosis que para las niñas.

Vacunas contra el VPH

La prevención primaria del cáncer de cuello uterino es ahora posible mediante la vacunación con una de las cuatro 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 con una variación que va desde los seis meses hasta de tres a cinco años después de la primera dosis. Las niñas de 15 años de edad o más y las que están inmunocomprometidas, incluidas aquellas que viven con el VIH, deben continuar recibiendo tres dosis como lo indican las recomendaciones de dosificación originales (5, 6).

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 las enfermedades relacionadas 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 PIBM 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. Más recientemente, la escasez mundial de vacunas contra el VPH ha sido una barrera para la introducción y expansión de programas nacionales de vacunación en algunos países y es probable que la pandemia de COVID-19 (causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) tenga un impacto adicional en la introducción y programas de la vacuna contra el VPH (7).

Evidencia actual sobre una vacuna de dosis única contra el VPH

Las fuentes de evidencia cubiertas en esta revisión incluyen publicaciones científicas con arbitraje disponibles públicamente sobre:

- La justificación biológica 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 las vacunas y evaluaciones inmunológicas 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 fueron revisadas a partir de los datos observacionales de varios estudios clínicos que sugirieron que una dosis única de la vacuna contra el VPH podría brindar protección contra la infección por VPH (8).

Las respuestas de anticuerpos fuertes, consistentes y duraderas a las tres vacunas contra el VPH ampliamente aprobadas están bien documentadas (9). En mujeres jóvenes sanas, las tasas de seroconversión son prácticamente del 100%. Las respuestas en niñas y niños preadolescentes son aún más fuertes (9–11). La estabilidad de las respuestas de anticuerpos, ahora observada casi diez años después de la vacunación, no tiene precedentes para una vacuna de subunidad (12, 13). Este patrón de respuesta de anticuerpos se observa incluso después de una dosis única de vacuna (14, 15).

Ensayos clínicos de las vacunas contra el VPH

Investigadores de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (EHMTL) y colaboradores realizaron una revisión sistemática de la bibliografía publicada entre el 1 de enero de 1999 y el 14 de agosto de 2018, sobre la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna contra el VPH de dosis única en comparación con ninguna vacunación o programas de dosis múltiples entre las personas participantes en los ensayos controlados aleatorios (ECA) de la vacuna contra el VPH (16). La revisión sistemática se diseñó específicamente para identificar ensayos clínicos que aleatorizaron a las personas participantes para recibir una sola dosis de la vacuna contra el VPH versus ninguna dosis o dosis múltiples, así como ensayos de otros programas de dosificación en los que algunas participantes recibieron solo una dosis debido a que no completaron un programa de dosis múltiples. De 6,523 registros únicos identificados a partir de la base de datos y búsquedas manuales, se identificaron e incluyeron siete artículos en la revisión.

En el momento de la revisión sistemática no había 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. Un pequeño estudio aleatorizado de 10 mujeres en los Estados Unidos asignó prospectivamente a participantes para recibir una sola dosis de vacuna contra el VPH versus ninguna vacuna para evaluar si las mujeres con evidencia de inmunidad natural habían mejorado la respuesta de anticuerpos después de la vacuna de dosis única contra el VPH y concluyó que, de hecho, la vacunación de dosis única contra el VPH aumenta la inmunidad natural existente (17).

Los otros seis estudios incluidos en la revisión describieron datos observacionales de ECA en los que algunas participantes no pudieron completar sus programas designados de dos o tres dosis. Los seis estudios observacionales se basaron en datos de tres ensayos clínicos: dos estudios se basaron en el Ensayo VPH de IARC India (18, 19), tres estudios se basaron en el Ensayo de Vacunas de Costa Rica (EVC) (20, 21) y solamente un estudio se basó en datos combinados de EVC y el Apiloma TRIal contra el Cáncer en Adultos Jóvenes (PATRICIA) (22). Los datos de estos estudios se consideraron observacionales porque el número de dosis de vacunas contra el VPH recibidos (i.e., dosis únicas versus programas alternativos) no fue lo que debería haber sido según la aleatorización.

Una revisión Cochrane de datos de ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas contra el VPH después de al menos una dosis de la vacuna contra el VPH (bivalente o tetravalente) en comparación con un placebo, realizada en junio de 2017, no identificó ningún dato relevante adicional sobre la vacunación de dosis única contra el VPH que no fuera identificado en la revisión sistemática de la EEHMTL mencionada anteriormente (23). Sin embargo, después de la revisión sistemática de la EEHMTL, se han publicado dos artículos relevantes adicionales que describen evaluaciones observacionales adicionales del EVC.

Datos de eficacia 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 (el EVC) e India (el Ensayo VPH de IARC) iniciados en 2004 y 2009, respectivamente.

El EVC fue realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. y la Agencia Costarricense de Investigaciones Biomédicas. Fue un ensayo clínico de fase III aleatorizado y basado en la comunidad que se inició antes de obtener la autorización; también incluyó un estudio adicional de seguimiento a largo plazo. Se inscribió y aleatorizó a un total de 7,466 mujeres de 18 a 25 años para recibir la vacuna GSK 2vVPH o una vacuna de control contra la hepatitis. Una vacuna en una proporción de 1:1 en un programa de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses. De esas mujeres, el 20% no

recibió tres dosis. Se dio seguimiento a las participantes al menos una vez al año durante cuatro años (24). Al final de la fase aleatoria y ciega del estudio, la mayoría de las participantes del grupo de VPH se inscribieron en un estudio de seguimiento a largo plazo sin cegamiento por un total de 11 años después de la dosis inicial. Se inscribió un nuevo grupo de control únicamente de detección, con similitudes demostradas con el grupo de VPH en características importantes que determinan el riesgo de contraer el VPH

Cuatro años después de la vacunación inicial, una dosis de la vacuna GSK 2vVPH tuvo una eficacia comparable a tres dosis de la vacuna utilizando un punto final de infección acumulada de VPH que persistió 12 meses o más [17]. Al comparar el grupo de VPH con el de control, 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% (Intervalo de Confianza [CI] de 95% = 77 a 89%; dos dosis = 81% (CI 95%: 53% a 94%); y una dosis = 100% (CI 95%: 79% a 100%).

Los resultados sugieren que la protección contra el VPH 16 y 18 a los cuatro años se extendió a siete años posteriores a la vacunación inicial. 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 (26).

Después de 11 años de seguimiento, la eficacia de la vacuna contra la infección prevalente por VPH 16 o 18 fue del 80% (IC del 95% = 70.7% a 87.0%) en grupos de tres dosis, 84% (IC del 95% = 19.5% a 99.2%) en grupos dos dosis y 82% (IC del 95% = 40.2% a 97.0%) en las mujeres que recibieron una dosis. Los niveles de anticuerpos contra el VPH 16 o 18 no disminuyeron cualitativamente entre los años 4 y 11, independientemente del número de dosis administradas, aunque los títulos de una dosis continúan siendo estadísticamente significativamente más bajos en comparación con los títulos de dos y tres dosis. Persistió la protección parcial contra VPH 31, 33 y 45. Es importante destacar que el contagio de tipos de VPH no protegidos fue similar entre mujeres vacunadas y no vacunadas, lo que indica que la diferencia en las tasas de infección por VPH no se puede atribuir a la exposición diferencial al VPH genital (20, 25, 84).

La eficacia de la vacuna contra el VPH de dosis única para la vacuna GSK 2vVPH tuvo observaciones similares en 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 el EVC 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 que no hubo diferencias en la eficacia de una, dos y tres dosis de la vacuna GSK 2vVPH contra la infección persistente por tipo vacuna durante una mediana de seguimiento de cuatro años (22).

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 (Merck 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, debido a eventos no relacionados con el estudio, se suspendió en abril de 2010. Esto resultó en que algunas participantes en el ensayo no completaran el calendario de vacunación que se les asignó, o que o no lo completaran oportunamente. Aun así, estas participantes permanecieron en el proceso de seguimiento para la evaluación de la eficacia. Esto significó que el estudio, que había inscrito a 17,739 niñas antes de la suspensión, tuviera cuatro grupos de receptores de vacunas: 4,348 niñas (25%) quienes recibieron tres dosis (según el programa); 4,979 (28%) quienes recibieron dos dosis (conforme al programa de 0, 6 meses); 3,452 (19%) quienes recibieron dos dosis de manera predeterminada (aproximadamente con dos meses de diferencia); y 4,950 (28%) quienes recibieron una dosis predeterminada. Los grupos predeterminados incluyeron a niñas que no pudieron completar sus programas de vacunación asignados. Las participantes en el estudio a las que se dio seguimiento continuaron según el protocolo sin vacunación adicional.

La frecuencia 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; la frecuencia de infecciones por VPH 16 y 18 fueron mayores entre mujeres no vacunadas (6.2%) que entre las que recibieron la vacuna (0.9% en el grupo de tres dosis, 0.9% en el grupo de dos dosis, 1.7% en el grupo (predeterminados) de dos dosis y 1.6% en el grupo 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 infección persistente en 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 [18].

Datos de inmunogenicidad de ensayos clínicos

La evidencia de inmunogenicidad después de recibir una dosis única de la vacuna contra el VPH también se evaluó en el ensayo EVC y en el de VPH de IARC India.

En el EVC, el 100% de las mujeres que recibieron una dosis única seroconvirtieron y los títulos de anticuerpos 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. (26) Los títulos fueron aproximadamente cuatro veces más bajos que los de las mujeres que recibieron tres dosis, pero permanecieron estables hasta 11 años después de la vacunación (84). 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. La avidéz de los anticuerpos aumentó con el número de dosis de vacuna contra el VPH recibidas, pero dentro de un mismo nivel de dosis, la avidéz se mantuvo estable entre los años 4 y 7 (20).

En el Ensayo de 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 para 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 (15). Una dosis indujo concentraciones detectables de anticuerpos neutralizantes contra el VPH 16 y 18, pero a una concentración menor que la encontrada en dos o tres dosis.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia de la vacunación de dosis única contra el VPH a partir 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, al final de la fase aleatorizada 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 solamente habían recibido una sola dosis. El análisis posterior del Ensayo de VPH de IARC India se respaldó 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 grupos (incluido el grupo de dosis única). Como se detuvo la aleatorización, las mujeres no eligieron recibir menos dosis.

Hay varias debilidades en los 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:

- Para el EVC y PATRICIA, el grupo de mujeres que habían recibido una dosis única de la vacuna GSK 2vVPH fue 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 (18). Por razones culturales los resultados clínicos solo se midieron en mujeres casadas, lo cual 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.

Estudios de inmunogenicidad sin ensayos de poblaciones parcialmente vacunadas

El Consorcio revisó exhaustivamente la bibliografía publicada en busca de datos que compararan las respuestas de inmunogenicidad celular o humoral después de una versus dos o tres dosis de la vacuna contra el VPH (en cualquier programa), o versus ninguna vacuna contra el VPH. Hasta agosto de 2020, 11 artículos publicados han reportado resultados de inmunogenicidad después de recibir una dosis única de vacuna contra el VPH: una de Uganda, los Países Bajos y Mongolia; dos de Estados Unidos; y tres de Canadá y Fiyi (27–36, 42).

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. Todos los estudios midieron las tasas de seropositividad de anticuerpos de unión y/o neutralizantes para los genotipos del VPH a los que se dirige la vacuna contra el VPH administrada; y todos, excepto el estudio del Departamento de Defensa de EE. UU. (DdD) midieron los niveles de anticuerpos. Sin embargo, los puntos de tiempo evaluados y los métodos utilizados variaron entre los estudios. Dos estudios evaluaron los resultados de inmunogenicidad celular: el estudio de Fiyi el estudio de los Países Bajos.

Juntos, estos estudios demuestran que la vacunación contra el VPH de dosis única puede conducir a altas tasas de seroconversión y seropositividad sostenida al VPH tipo vacuna con el paso del tiempo. En varios estudios en adolescentes, la media geométrica de los títulos (GMT) después de una dosis de la vacuna contra el VPH fueron menores que después de dos o tres dosis. Sin embargo, no se ha identificado un título mínimo de anticuerpos suficiente para la protección, por lo que la relevancia clínica de estas diferencias no es clara y los niveles más bajos de anticuerpos observados en los grupos de una dosis aún pueden proteger contra la infección por VPH. Las GMT con una sola dosis fueron considerablemente más altas que con la infección natural. La memoria inmunológica, medida en los estudios de Fiyi y Canadá mediante una respuesta anamnésica humoral después de una dosis de vacuna contra el VPH de estímulo, fue evidente en todos los participantes que habían recibido previamente al menos una dosis.

El Estudio de cohorte de VIH/SIDA pediátrico de EE. UU. (PHACS) y los estudios del Departamento de Defensa extendieron la evidencia disponible a las poblaciones infectadas o expuestas al VIH y a mujeres mayores, respectivamente. Curiosamente, el PHACS descubrió que, entre las participantes infectadas o expuestas al VIH, las tasas de seropositividad y los títulos de anticuerpos no difirieron significativamente entre las que recibieron una, dos o tres dosis de la vacuna. Las tasas de seroconversión entre las mujeres sero-naive de 17 a 26 años en el estudio del DdD fueron muy altas (cerca del 100%) y, además, no difirieron por el número de dosis de vacuna recibidas.

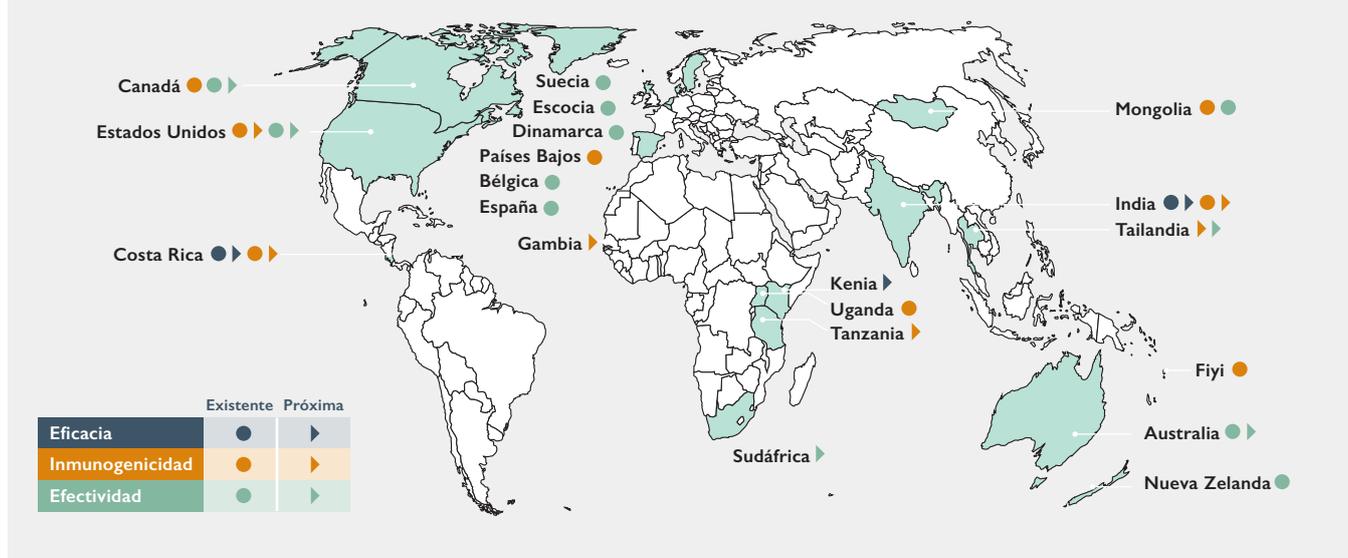
Respuestas inmunitarias celulares fueron detectables entre los receptores de la vacuna Merck 4vVPH en la subcohorte de Fiyi seis años después de la vacunación, independientemente del número de dosis recibidas. Las respuestas específicas del VPH 16 fueron generalmente similares entre los grupos de dosificación, pero algunas respuestas específicas del VPH 18 fueron menores entre los grupos de una o dos dosis en comparación con los grupos de tres dosis. Las respuestas celulares (específicas de HPV 16 y HPV 18) fueron en su mayoría similares entre los grupos de dosis después de que se les administró una dosis de la vacuna GSK 2vVPH. El estudio de los Países Bajos encontró una tendencia a aumentar la magnitud de las respuestas de las células B y T de memoria con un número creciente de dosis de vacuna. Sin embargo, en cuanto a los análisis humorales, las implicaciones clínicas de estos resultados celulares no son claras.

Fortalezas y limitaciones de los estudios de inmunogenicidad sin ensayos de poblaciones parcialmente vacunadas

Las fortalezas y de los estudios de inmunogenicidad sin ensayos de poblaciones parcialmente vacunadas incluyen:

- Algunos estudios utilizaron el mismo ensayo de laboratorio para evaluar las respuestas inmunitarias que usaron para 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, entre quienes la eficacia se había demostrado.
- Algunos estudios tuvieron un tiempo de seguimiento prolongado para evaluar la 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.

Figura 1. Países con datos existentes y próximos sobre vacunación de dosis única contra el VPH



- El PHACS de EE. UU. proporciona datos para una cohorte de adolescentes VIH positivas, un subgrupo para el que se ha carecido de datos, mientras que el estudio del Departamento de Defensa de EE. UU. proporciona datos para mujeres vacunadas a una edad más avanzada en comparación con otros estudios de inmunogenicidad.

Las limitaciones de estos estudios incluyen:

- Ninguno de los estudios fue un ECA, por lo tanto, las niñas podrían haber diferido según el grupo de dosis. Además, en todos los estudios, las receptoras de dosis única fueron aquellas que no completaron su programa de dosis múltiples.
- 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, por lo que las infecciones prevalentes antes de la vacunación sean muy poco probables en este contexto.
- El PHACS de EE. UU. reportó datos sobre la actividad sexual y la edad al debut sexual, pero 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 la vacuna Merck 4vVPH y fueron reforzadas con una dosis de la vacuna nonavalente contra el VPH (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.
- En el estudio de los Países Bajos, las participantes de una y dos dosis tenían 12 años en el momento de la vacunación, mientras que las participantes de tres dosis tenían 16 años en el momento de la vacunación. Por lo tanto, las diferencias en las respuestas inmunitarias a una o dos dosis versus tres dosis pueden parecer más pequeñas de lo que serían si los grupos fueran comparables en edad.
- El estudio de Mongolia no comparó la vacunación contra el VPH de dosis única con esquemas de dosis múltiples.
- 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.
- Varios estudios midieron las respuestas inmunitarias en un solo momento después de la vacunación y, por lo tanto, no se puede evaluar la cinética de la respuesta a través del tiempo.

Evaluaciones de efectividad de la vacuna posteriores a su autorización y otros datos observacionales

Una revisión sistemática de estudios sobre la efectividad de la vacuna contra el VPH por número de dosis hasta marzo de 2019 dio como resultado 23 estudios publicados. La presente actualización de esa revisión, hasta agosto de 2020, identificó 9 estudios adicionales para un total de 32 artículos (resumidos en el Cuadro 2) (38).

Las principales características del estudio se extrajeron de los artículos, incluido el diseño del estudio, la edad de la población de estudio en el momento de la vacunación y la evaluación de los resultados, la definición de casos, los análisis estadísticos y la información sobre el uso de 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. Se excluyeron algunos estudios si la vacuna se administró como parte de una revisión de ensayos clínicos (REC) (por ejemplo, evaluaciones post-hoc de ensayos clínicos).

Prevalencia del VPH

Se identificaron ocho estudios que reportaron la efectividad de la vacuna para la reducción de la infección prevalente de tipo vacuna (VPH 16 o 18, o VPH 6, 11, 16, o 18). Tres estudios eran de Escocia, mismos que se llevaron a cabo en el contexto de un programa de vacunación de GSK 2vVPH de tres dosis; y cuatro eran de Estados Unidos, más uno de Mongolia, que se llevaron a cabo en el contexto de un programa de vacunación de Merck 4vVPH (39–46).

El primer estudio realizado en Escocia encontró una efectividad estadísticamente significativa para tres dosis, pero no para dos o una dosis (39). El análisis también se estratificó por edad al 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 (40). 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 originado en Escocia utilizó el mismo esquema de vigilancia que los dos primeros, pero incluyó datos hasta 2015. Se encontró una efectividad estadísticamente significativa para tres y dos dosis, pero no para una dosis (41).

Dos estudios entre mujeres en los Estados Unidos encontraron una efectividad similar con esquemas de tres, dos y una dosis en todos o en algunos análisis (44, 46). El estudio de Mongolia incluyó a mujeres que formaban parte de una campaña piloto de vacunación Merck 4vVPH, conducida por el Ministerio de Salud de Mongolia (43). El estudio incluyó a 118 niñas que solamente recibieron una vacuna de dosis única aproximadamente seis años después de la vacunación inicial, más un grupo de 357 niñas no vacunadas, emparejadas por frecuencia en edad. Las niñas vacunadas tuvieron una menor prevalencia del tipo de vacuna; la razón de prevalencia ajustada fue de 0.08 (95%; IC del 95%: 0.01–0.56).

Los dos estudios realizados en hombres en los Estados Unidos no encontraron efectividad con al menos una dosis y ninguna diferencia en la prevalencia del VPH por número de dosis (42, 45).

Verrugas anogenitales

Los nueve estudios de verrugas anogenitales identificados 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. Los estudios más recientes aplicaron ajustes para más características y varios intentaron ajustar por comportamiento sexual mediante varias medidas compuestas. La mayoría de las receptoras de vacunas de dos dosis recibieron dosis separadas por dos meses.

De los nueve estudios, siete incluyeron una comparación de la vacunación de tres, dos y una dosis con ninguna dosis. Los siete estudios encontraron una estimación puntual más alta de efectividad con tres dosis, y seis encontraron estimaciones puntuales más bajas, pero efectividad aún significativa con dos dosis. Cinco de los siete estudios

encontraron una efectividad significativa con una dosis (47–51). Seis estudios también compararon formalmente tres y dos dosis, sin encontrar diferencias significativas ni en el análisis primario ni en análisis con diferentes períodos de amortiguamiento o con intervalos de dos dosis (47, 48, 50-53). Tres estudios examinaron diferentes períodos de amortiguamiento (48, 52, 53); un período de amortiguamiento más prolongado disminuyó las diferencias de efectividad entre tres y dos dosis en un estudio (48). En los cinco estudios que exploraron el intervalo entre dosis en las receptoras de vacunas de dos dosis (47, 50-53), dos encontraron que un intervalo más largo cambió las estimaciones de efectividad o no produjo diferencias entre tres y dos dosis (47, 50).

Los cinco estudios que estratificaron por edad al momento de la vacunación encontraron una mayor efectividad de la vacuna con una edad más temprana al momento de la vacunación, aunque no todas las diferencias se probaron formalmente (47, 48, 51, 53, 54). Un estudio se limitó a quienes se vacunaron a los 14 años debido a la estructura del programa nacional de vacunación y encontró estimaciones de efectividad similares por número de dosis (49). Un estudio encontró estimaciones puntuales de eficacia similares con una, dos y tres dosis entre personas vacunadas de 15 a 19 años (51).

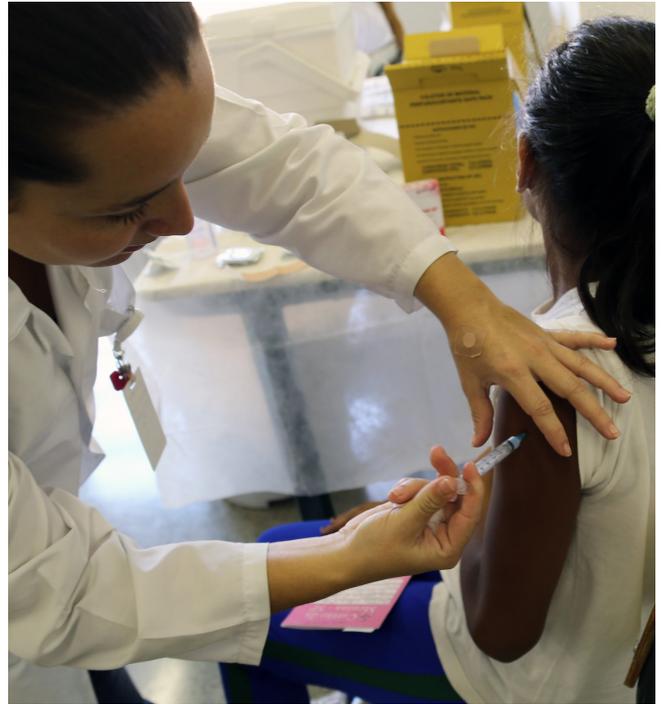


Foto: PATH

Anomalías citológicas e histológicas cervicales

Entre los 15 estudios, todos encontraron efectividad para tres dosis; cinco estudios encontraron cierta efectividad con dos dosis (55–59); y seis estudios encontraron efectividad con una dosis en algunos grupos de edad o en análisis con períodos de amortiguamiento más largos (55-60). La mayoría de las receptoras de vacunas de dos dosis recibieron dos dosis a intervalos de uno o dos meses. Cuatro estudios examinaron los intervalos entre dos dosis; tres de ellos no encontraron ningún impacto en la estimación de la eficacia (58-60) y uno encontró que los intervalos más largos disminuyeron la diferencia entre dos y tres dosis en las personas vacunadas a los 16 años o menos (61).

Nueve estudios que 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 (55, 58–65). En seis estudios que evaluaron la efectividad por el número de dosis estratificadas por edad al momento de la vacunación, las diferencias por el número de dosis se mantuvieron en cuatro estudios (55, 60, 62, 64). Un estudio encontró estimaciones puntuales similares por número de dosis cuando se estratificó por edad al momento de la vacunación, pero solo encontró efectividad significativa para tres dosis (61).

Tres estudios que se limitaron a personas vacunadas a edades más tempranas o que pudieron estratificar por edad al momento de la vacunación encontraron una efectividad similar para una, dos y tres dosis en algunos grupos de edad al momento de la vacunación (56, 58, 59). Estos estudios, publicados en 2019 y 2020, fueron realizados en Dinamarca, Australia y los Estados Unidos.

Otros dos estudios de resultados de precáncer cervical identificados en la búsqueda más reciente no encontraron efectividad con una dosis, mientras que otro estudio encontró efectividad con una dosis, pero fue menor que con tres dosis (57, 64, 65). En el estudio de Nueva Zelanda, entre las menores de 18 años al momento de la primera dosis, la tasa de incidencia difirió según el número de dosis, con una efectividad significativa solo para tres dosis (64). El estudio de Escocia no encontró efectividad con una o dos dosis; debido al alto cumplimiento de la serie de vacunación, los autores pudieron estratificar por edad al momento de la vacunación solo para las receptoras de la vacuna de tres dosis (65). El estudio de los Estados Unidos utilizó un diseño de prueba negativa con el fin de determinar la efectividad de la vacuna para la prevención de CIN2+ (neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o más grave) causada por VPH 16 o 18. El análisis por número de dosis no se estratificó por edad al momento de la vacunación; si bien hubo una efectividad significativa para las mujeres que recibieron una dosis, la efectividad fue menor que para las mujeres que recibieron tres dosis (57).

Fortalezas y limitaciones de los datos de 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 disponibles posteriores a la aprobación y advertencias que deben considerarse al interpretar los hallazgos incluyen:

- Todos 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 difirieron de las que completaron el programa recomendado. Debido a estas diferencias, es probable que las niñas que recibieron menos dosis estén en mayor riesgo de infección incidental por VPH o que tengan antecedentes de infección por VPH prevalente. Esto 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 y 1 mes o de 0 y 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 (11, 90, 91). 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, con frecuencia, las niñas vacunadas con una o dos dosis en los estudios 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.

Surgieron hallazgos importantes con respecto a la eficacia por número de dosis a partir de algunos de los estudios recientes identificados, que se estratificaron por edad al momento de la vacunación o se limitaron a personas vacunadas a edades más tempranas. Junto con un estudio que se limitó a personas vacunadas en un grupo de edad más joven en la primera revisión (49), estos estudios encontraron una alta efectividad con una dosis o una efectividad similar para una, dos y tres dosis (44, 51, 56, 58, 59). Estos estudios superan algunas de las limitaciones y sesgos presentes en estudios anteriores, que probablemente incluyeron a más mujeres que tenían infección prevalente en el momento de la vacunación. Será importante la revisión continua de los informes publicados en el futuro sobre la eficacia de la vacuna por número de dosis, conforme los estudios puedan centrar los análisis en las personas vacunadas en la adolescencia temprana.

Modelado matemático del impacto de programas de dosificación reducida

Se examinó el limitado número de estudios publicados sobre modelación de estrategias de dosis reducidas (tres a dos dosis) para las vacunas GSK 2vVPH, Merck 4vVPH y Merck 9vVPH, 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 abordaron la cuestión de reducir de tres a dos dosis en el contexto de entornos de altos ingresos, tres con las vacunas GSK 2vVPH o Merck 4vVPH y uno con la vacuna Merck 9vVPH (66–69). Estos análisis exploraron (a) el impacto de la duración de la protección, con una duración equivalente o más corta para dos dosis en comparación con tres dosis, (b) años de vida ajustados por calidad y (c) reducción de la incidencia de cáncer.

Los análisis comparativos de la vacunación con GSK 2vVPH y Merck 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 y la Detección), encontraron que los beneficios para la salud en términos de reducción de las incidencias de cáncer y ganancias en los años de vida ajustados por calidad 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 (66, 67). 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) (70, 71). 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 (27). 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 con una menor 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 Merck 9vVPH en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer cervical en Sudáfrica, teniendo en cuenta la condición de VIH, cúmulo de diferenciación 4 (CD4) y la cobertura de la terapia antirretroviral (72).

Este análisis no comparó la efectividad relativa o la relación costo-efectividad 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 Merck 9vVPH sobre la incidencia y mortalidad por cáncer cervical por edad y a través del tiempo en niñas de 9 años. Los autores concluyeron que la vacunación de dosis única con Merck 9vVPH en un entorno de alta prevalencia del VIH puede producir altas reducciones en la incidencia y mortalidad por cáncer cervical y estas reducciones relativas son similares independientemente de la condición de VIH, el conteo de CD4 o la cobertura de terapia antirretroviral.

Lagunas en la evidencia, prioridades de investigación y próxima evidencia

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 multidosas. 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 brechas críticas y las preguntas clave que quedan pendientes, así como los estudios actualmente en desarrollo para abordarlas (los estudios nuevos y en curso y sus métodos se resumen en el Cuadro 3):

- **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 puede proporcionar 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).

- **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 la vacunación de dosis única 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 [estudio comparativo de una o dos dosis de las vacunas contra el VPH profilácticas bivalentes o nonavalentes]) tiene como objetivo averiguar si una dosis de GSK 2vVPH o Merck 9vVPH es tan efectiva como dos dosis de estas vacunas (73).

En Kenia, el estudio KEN-SHE (Eficacia de la vacuna de dosis única contra el VPH de Kenia) aleatoriza a las participantes para que reciban ya sea la vacuna de dosis única contra el VPH de manera inmediata (GSK 2vVPH o Merck 9vVPH) y la segunda dosis retrasada de la vacuna meningocócica o la vacuna meningocócica inmediata y la vacuna contra el VPH retrasada (Merck 9vVPH) para evaluar la eficacia de la vacuna contra la infección por VPH y medir las respuestas humorales inmunes (74).

- **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. El estudio incluye la vacunación de alumnas de octavo grado de dos provincias con ya sea una o dos dosis de la vacuna contra el VPH (GSK 2vVPH) y una serie de encuestas transversales para medir el impacto a nivel de población en la prevalencia del VPH, con el ADN medido y genotipado a partir de orina (75).

En Sudáfrica, el estudio HOPE (Efectividad de Una/Dos Dosis de la Vacuna contra el VPH) también tiene como objetivo evaluar la efectividad a nivel de población de una versus dos dosis de la 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 la vacuna GSK 2vVPH a niñas de 9 años desde 2014 (76).

En Costa Rica, el ensayo PRIMAVERA (Puente de Respuesta Inmunológica para Mejorar el Acceso a Vacunas y ERrAdicar el cáncer) está comparando las respuestas inmunes después de una dosis de la vacuna GSK 2vVPH con tres dosis de la vacuna Merck 4vVPH. El objetivo principal es evaluar si las respuestas de anticuerpos contra el VPH 16 y 18 entre las receptoras de 9 a 14 años de una dosis de la vacuna GSK 2vVPH no son inferiores a las de las receptoras de tres dosis de la vacuna Merck 4vVPH a los 24 y 36 meses después de la primera dosis (92).

- **Inmunogenicidad de dosis única:** ¿Proporcionará una dosis única de la vacuna contra el VPH 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, 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 vacuna contra el VPH (GSK 2vVPH y Merck 9vVPH) produce respuestas inmunitarias que probablemente sean eficaces para prevenir el cáncer cervical (77).

En Gambia, el estudio HANDS (Vacunación contra el VPH en África - Nuevos Programas de Distribución) es un segundo ensayo de inmunogenicidad que comparará una y dos dosis de la vacuna Merck 9vVPH en niñas de 4 a 8 años y de 9 a 14 años con tres dosis en mujeres de 15 a 26 años de edad (78).

- **Estandarización de ensayos de laboratorio:**

¿Cómo medimos la seropositividad y las respuestas inmunes comparativamente entre las vacunas contra el VPH?

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. En la actualidad 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).



Foto: PATH

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. 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 en la vacunación, así como en la evaluación de resultados. Por lo tanto, no fue posible agrupar los resultados de los diferentes estudios. Se está trabajando para evaluar formalmente la calidad de estos estudios.

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 de los ensayos 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 multidosos (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 distribución de vacunas con base en el grupo de edad objetivo 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 eficacia, efectividad y/o inmunogenicidad 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
Eficacia de la vacuna contra la infección por VPH e Inmunogenicidad					
Kreimer 2011 (20) Safaeian 2013 (21) Safaeian 2018 (26) Kreimer 2020 (84)	V: 18–25 R: 22–29	Costa Rica (EVC) Bivalente	3,727	Sí	<ul style="list-style-type: none"> Protección similar contra la infección por VPH 16/18 en receptores de 1, 2 y 3 dosis en A4 y extendida al A7. Los títulos de anticuerpos de 1 dosis fueron más bajos que los de 2 y 3 dosis, pero más altos que los niveles de infección natural y permanecieron establemente elevados del A4 al A7. Los niveles de anticuerpos no disminuyeron cualitativamente entre los A4 y A11, pero los títulos de 1 dosis continúan siendo significativamente más bajos en comparación con los títulos de 2 y 3 dosis.
Sankaranarayanan 2016 (15)	V: 10–18 R: 12–20	India Tetravalente	17,729	Sí	<ul style="list-style-type: none"> 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. 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. 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. 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.
Inmunogenicidad					
LaMontagne 2014 (27)	V: 10-11 R: 13–15	Uganda Bivalente	376	Sí	<ul style="list-style-type: none"> 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). Aun cuando la inmunogenicidad con menos de 3 dosis no alcanzó los umbrales previos de no inferioridad, los niveles de anticuerpos medidos ≥ 24 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.

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 (35)	V: 9–12 R: 15–19	Fiyi Tetravalente	200	Sí	<ul style="list-style-type: none"> 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: 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. 2 dosis de la vacuna Merck 4vVPH proporcionan títulos de NAb similares a 3 dosis durante 6 años. 1 dosis de la vacuna Merck 4vVPH provoca anticuerpos que persistieron durante al menos 6 años e indujeron memoria inmune
Toh 2018 (37)	V: 9–12 R: 15–19	Fiyi Tetravalente	59	Sí	<ul style="list-style-type: none"> 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. Estas diferencias ya no fueron significativas después de aplicar la vacuna GSK 2vVPH. 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.
Gilca [1] 2019 (32)	V: 9-15 (1 dosis 4vVPH) V: 13-18 (1 dosis Merck 9vVPH) R: 13-18	Canadá Tetravalente Nonavalente	31	No	<p>Después de 1 dosis de la vacuna Merck 4vVPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> Todas las participantes fueron seropositivas a los tipos de VPH incluidos en la vacuna Merck 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 Merck 9vVPH. Las GMT fueron 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. <p>Después de dosis estímulo de la vacuna Merck 9vVPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 mes posterior a la administración de la vacuna, el 100% de las participantes fueron seropositivas a todos los tipos de Merck 9vVPH con un aumento de 60-82 veces para 4 tipos de Merck 4vVPH.
Gilca [2] 2019 (31)	V: 9-10 niñas y niños (2 dosis de Merck 9vVPH)	Canadá Nonavalente	173	No	<ul style="list-style-type: none"> Esta cohorte se comparó con la cohorte en Gilca [1] mencionada anteriormente. Todos los participantes fueron seropositivos al VPH 6, 11, 16 y 18 antes de recibir la dosis 2. Después de la dosis 2, todos los participantes fueron seropositivos para los 9 tipos de Merck 9vVPH.

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
Sauvageau 2020 (33)	V: 9-10 niñas y niños GSK 2vVPH / Merck 9vVPH o 1 dosis Merck 9vVPH	Canadá Tetraivalente Nonavalente	86: programa mixto 88: 1 dosis		<ul style="list-style-type: none"> Esta cohorte se comparó con la cohorte en Gilca [1] mencionada anteriormente. Todos los participantes fueron seropositivos para los anticuerpos contra el VPH 31, 33, 45, 52 y 58 después de la vacunación con Merck 9vVPH. Para todos los tipos de VPH evaluados, excepto el VPH 58, los participantes con vacunación previa con GSK 2vVPH o Merck 4vVPH tuvieron títulos de anticuerpos significativamente más altos después de la vacunación con Merck 9vVPH que los participantes que no habían recibido la vacuna previamente.
Mosckicki 2019 (30)	V: 13 (promedio) R: 16 (promedio)	Estados Unidos Tetraivalente (PHACS)	458	No	<p>Títulos de anticuerpos comparados con VPH 6, 11, 16 y 18 entre jóvenes PHIV y expuestos al VIH en el período perinatal pero no infectados (PHEU).</p> <ul style="list-style-type: none"> 83%, 84%, 90% y 62% fueron seropositivos para VPH 6, 11, 16 y 18 entre las participantes PVIH en comparación con 94%, 96%, 99% y 87% de PHEU. Las tasas de seropositividad no variaron considerablemente según el número de dosis recibidas dentro de los grupos PHIV+ o PHEU Las GMT para los cuatro tipos de la vacuna Merck 4vVPH no difirieron considerablemente entre los receptores de tres dosis y de una dosis y fueron significativamente más altos para los receptores de la vacuna que en los participantes no vacunados. Dentro de cada cohorte, las GMT fueron similares para 1, 2 o 3 dosis. Las personas PHIV tuvieron GMT más bajas que las PHEU, independientemente de las dosis.
Pasmans 2019 (28)	V: 12 (1 y 2 dosis) 16 (3 dosis)	Países Bajos Bivalente	890		<ul style="list-style-type: none"> El 100% de las personas receptoras de multidosis y el 87% de los que recibieron una dosis fueron seropositivos para anticuerpos contra el VPH 16/18. Los títulos de anticuerpos fueron significativamente más altos con dos o tres dosis en comparación con una dosis. La seropositividad y los títulos de HPV 16/18 fueron significativamente más altos en los participantes de dosis única en comparación con los controles no vacunados. Respuestas más débiles de las células B y T con una dosis en comparación con dos o tres dosis

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
Batmunkah 2020 (42)	V: 11-17	Mongolia Tetraivalente	118		<ul style="list-style-type: none"> Las personas receptoras de 1 dosis, el 90% fueron seropositivas para los anticuerpos neutralizantes del VPH 16 y el 58% para los anticuerpos del VPH 18. Las tasas de seropositividad correspondientes fueron del 25% y 10%, respectivamente, entre las mujeres no vacunadas. Las GMT de anticuerpos fueron significativamente más altas entre las mujeres vacunadas en comparación con las no vacunadas.
Hurt 2016 (29)	V: 17-26	Estados Unidos (DdD) Tetraivalente	2091		<ul style="list-style-type: none"> De los participantes que fueron seronegativos para VPH 6, 11, 16 y 18 antes de la vacunación, el 99.8% de los que recibieron tres dosis, el 100% de los que recibieron dos dosis y el 100% de los que recibieron una dosis única se seroconvirtieron a los cuatro tipos de VPH después de la vacunación.
Effectiveness against anogenital warts					
Herweijer 2014 (48)	V: 10-19 R: 10-24	Suecia Tetraivalente		Sí	<ul style="list-style-type: none"> Efectividad estadísticamente significativa contra la primera aparición 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). Efectividad significativamente mayor de 3 dosis en comparación con 2 y 1 dosis. Con períodos de amortiguamiento > 4 meses, no hubo diferencia significativa entre 3 y 2 dosis. Resultados similares para los grupos de edad 10-16 y 17-19 años, excepto en la efectividad para 1 dosis sin un período de amortiguamiento, es estadísticamente significativa para niñas de 10-16 años.
Blomberg 2015 (47)	V: 12-27 R: 12-27	Dinamarca Tetraivalente		Sí	<ul style="list-style-type: none"> Efectividad estadísticamente significativa para reducir el riesgo de verrugas genitales; 1 dosis en comparación con 0 dosis, RR (Riesgo Relativo) = .51 (CI .46, .56). La efectividad no se reportó para 3 y 2 dosis en comparación con 0 dosis. 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). Con intervalo de dosis > 4 meses, no hay diferencia significativa entre 3 y 2 dosis. Resultados similares cuando se estratifican por edad al vacunarse.

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
DominiakFelden 2015 (85)	V: 10–21 R: 16–23	Bélgica Tetraivalente		No	<ul style="list-style-type: none"> Efectividad estadísticamente significativa contra la incidencia de verrugas genitales para 3, 2, dosis, pero no para 1 dosis en comparación con cero dosis. 3: aRR (Riesgo Relativo ajustado) = .12 (CI .07, .21), 2: aRR = .34 (CI .14, .83), 1: aRR = .63 (CI .35, .1.16).
Perkins 2017 (52)	V: 9–25 R: 9–25	Estados Unidos Tetraivalente		Sí	<ul style="list-style-type: none"> Efectividad estadísticamente significativa contra la incidencia de verrugas anogenitales para 3 dosis en comparación con 0 dosis: aRR = .52 (CI .46,.60). La efectividad no se reportó para 2 y 1 dosis en comparación con 0 dosis. 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). Con un período de amortiguamiento de 1 año, no hubo ningún cambio en los hallazgos. Resultados similares con intervalo de dosis > 5 meses para 2 dosis.
Navarro - Illana 2017 (49)	V: 14 R: 14–19	España Tetraivalente		No	<ul style="list-style-type: none"> 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).
Lamb 2017 (53)	V: 10–19 R: 10–27	Suecia Tetraivalente		Sí	<ul style="list-style-type: none"> No se reportó efectividad contra la incidencia de verrugas genitales para 3, 2 y 1 dosis en comparación con 0 dosis. Se observó mayor efectividad de 3 dosis en comparación con 2 dosis, cuando las 2 dosis se administraron con una diferencia de 0 a 3 meses o > 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. Resultados similares cuando se estratificó por edad al vacunarse.

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 (50)	V: 16–17 (promedio) R: 11–28	Estados Unidos Tetraivalente		No	<p>Período de amortiguamiento de 6 meses desde la última dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). 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. Efectividad significativamente mayor de 3 dosis frente a 1 dosis: aHR = .29 (CI .20, .42) <p>Período de amortiguamiento de 12 meses desde la primera dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Efectividad significativa para 3, 2 y 1 dosis en comparación con 0 dosis. 3: aHR = .20 (CI .15, .27); 2: aHR = .24 (CI 0.13, .44); 1: aHR = .32 (CI .20, .52). No hay diferencia significativa para la efectividad de 3 dosis versus 1 dosis: aHR = .63 (CI .37, 1.09).
Zeybek 2018 (51)	V: 9–26 R: 9–31	Estados Unidos Tetraivalente		No	<p>Resultados para las personas vacunadas entre los 15 y los 19 años: sin efectividad significativa en los grupos de edad mayores o menores.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). Resultados similares con intervalo de dosis <6 o >6 meses para 2 dosis. No hay diferencias significativas para la efectividad de 3 vs 1, 3 vs 2, o 2 vs 1 dosis.
Willows 2018 (54)	V: 9–26 R: 10–33	Canadá Tetraivalente		No	<p>Resultados para las personas vacunadas entre los 9 y los 18 años: sin efectividad significativa en personas vacunadas a mayor edad</p> <ul style="list-style-type: none"> Efectividad significativa para 3, pero no para 2 o 1 dosis en comparación con 0 dosis: 3: aHR (Razón de Riesgo ajustada) = .4 (CI .3, .7); 2: aHR = 1.4 (CI .6, 3.3); 1: aHR = .6 (CI .2, 1.8).
Efectividad contra anomalías cervicales					
Gertig 2013 (86)	V: 12–19 R: 12–21	Australia Tetraivalente		No	<p>Resultado resumido: CIN3/AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).

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 (55)	V: 12-26 R: 11-31	Australia Tetraivalente		No	<p>Resultado resumido: Lesiones histológicas de alto grado</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). Periodos de amortiguamiento de 1 a 12 meses: no hay un impacto consistente en las estimaciones de efectividad. Resultados similares cuando se estratifican por edad al vacunarse.
Pollock 2014 (87)	V: 15-17 R: 20-21	Escocia Bivalente		No	<p>Resultado resumido: CIN3</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).
Brotherton 2015 (60)	V: 12-26 R: 12-30	Australia Tetraivalente		No	<p>Resultado resumido: CIN3/AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). Al aumentar los periodos de amortiguamiento, se observa cierta efectividad para 2 y 1 dosis en varios grupos de edad. No hay diferencia en la efectividad por intervalo entre dos dosis. Resultados similares cuando se estratifica por edad al vacunarse.
Hofstetter 2016 (62)	V: 11-20 R: 11-27	Estados Unidos Tetraivalente		No	<p>Resultado resumido: Cualquier citología anormal</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). Resultados similares cuando se estratifica por edad al recibir la vacuna, aunque la efectividad de 2 dosis en comparación con 0 dosis no siempre es significativa.
Kim 2016 (88)	V: 10-15 R: 18-21	Canadá Tetraivalente		No	<p>Resultado resumido: Citología de alto grado</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).

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
Cameron 2017 (89)	V: 14–17 R: 20–21	Escocia Bivalente		No	Resultado resumido: CIN 3. • Efectividad significativa con 3 dosis en todas las categorías de privación en comparación con personas no vacunadas en la mayoría de las categorías; sin efectividad significativa con 1 o 2 dosis.
Silverberg 2018 (63)	V: 14–26 R: 18–34	Estados Unidos Tetraivalente		No	Resultado resumido: CIN3+, adenocarcinoma in situ: 3: aRR (Riesgo Relativo ajustado) = .64 (CI .48, .84) 2: aRR = .97 (CI .67, 1.41) 1: aRR = .90 (CI .65, 1.24) • Efectividad más alta con 3d entre personas vacunadas a edad más temprana
Dehlendorff 2018 (61)	V: 13–30 R: 13–30	Dinamarca / Suecia Tetraivalente		No	Resultado resumido: CIN2+/ AIS. • <16 años: 3 dosis IRR .23 (CI .11-.49); 2 dosis IRR .44 (CI .1-2.03); 1 dosis IRR .23 (CI .01-5.24). • Resultados similares para los vacunados entre los 17 y los 19 años • Sin diferencia significativa entre 2 y 3 dosis con la dosis 2 a los 5 meses o más después de 1 dosis y la edad de la vacunación <20 años
Verdoodt 2019 (56)	V: 12–16 R: 17-25	Dinamarca Tetraivalente		No	Resultado resumido: CIN3+/AIS. Resultados generales en comparación con los de personas no vacunadas: • 3 dosis IRR 0.37 (CI, .30–.45); 2 dosis IRR 0.38 (CI, .22–.66); 1 dosis IRR 0.38 (CI, .14–.98). • 3 dosis versus 1 dosis: aIRR .95 (.60, 1.51)
Brotherton 2019 (58)	V: 13–22 R: 15-22	Australia Tetraivalente		Sí	Resultado resumido: CIN2+. • Resultados generales en comparación con los no vacunados: 3 dosis aHR = 0.59 (0.54–0.65); 2 dosis aHR = 0.61 (0.52–0.72); 1: aHR = 0.65 (0.52–0.81) • 3 dosis versus 1 dosis: aHR .91 (.74, 1.13) Resultado resumido: CIN3+/AIS • Resultados generales en comparación con los de personas no vacunadas: • 3 dosis aHR = 0.43 (0.35–0.53); 2 dosis aHR = 0.42 (0.27–0.64); 1: aHR = 0.66 (0.41–1.06) • 3 dosis versus 1 dosis: aHR .66 (.41, 1.05)

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
Johnson Gargano 2020 (57)	V: 12-26 R: 18-39	Estados Unidos Tetravalente		Sí	Resultado resumido: CIN2+/AIS • 3 dosis aOR = 0.26 (0.20–0.35); 2 dosis aOR = 0.45 (0.30–0.69); 1 dosis aOR = 0.53 (0.37–0.76)
Rodriguez 2020 (59)	V: 9-26 R: 9-31	Estados Unidos Tetravalente		No	Resultado resumido: CIN2/3 • Primera dosis a la edad de 15–19 años • 3 dosis aHR = 0.66 (0.55–0.80); 2 dosis aHR = 0.72 (0.54–0.95); 1 dosis aHR = 0.64 (0.47–0.88)
Innes 2020 (64)	V: 14-21 R: 20-24	Nueva Zelanda Tetravalente		No	Resultado resumido: histología de alto grado (mínimo 1d a una edad <18 años) • 3 dosis IRR = 0.66 (0.60–0.72); 2 dosis IRR = 0.81 (0.63–1.03); 1 dosis IRR = 1.10 (0.85–1.45)
Palmer 2019 (65)	V: 12-18+ R: 20-21	Escocia Bivalente		No	Resultado resumido: CIN3+ • 2 dosis aOR = 0.77 (0.48–1.24, 1 dosis aOR = 1.19 (0.70–2.05)
Efectividad contra la infección por VPH					
Kavanagh 2014 (39)	V: 15–17 R: 20–21	Escocia Bivalente		No	• 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). • Resultados similares cuando se estratifica por edad al vacunarse.
Cuschieri 2016 (40)	V: 15–17 R: 20–21	Escocia Bivalente		No	• 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).

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
Kavanagh 2017 (41)	V: 12-18 R: 20-21	Escocia Bivalente		No	<ul style="list-style-type: none"> 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).
Chandler 2018 (42)	V: NA R: 14-26	Estados Unidos Tetraivalente		No	<ul style="list-style-type: none"> Estudio realizado solo entre hombres. No hay efectividad significativa para al menos 1 dosis en comparación con 0 dosis. No hay diferencias significativas para la efectividad de 3 vs 1, o 3 vs 2 dosis.
Widdice 2019 (45)	V: Mean 15-16 R: 13-26 (solo hombres)	Estados Unidos Tetraivalente		No	<ul style="list-style-type: none"> Sin efectividad significativa para > 1d Resultados similares para el análisis restringido a hombres vacunados a una edad ≥ 15 años y hombres vacunados antes del inicio sexual, y hombres vacunados después del inicio sexual.
Sonawane 2019 (46)	V: NA R: 18-26	Estados Unidos Tetraivalente		Yes	<p>Diferencia en la probabilidad pronosticada en comparación con los no vacunados:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 dosis aPD = -4.3 (-4.6, -4.0), 2 dosis aPD = -1.7 (-2.4, -0.1), 1 dosis aPD = -5.0 (-5.6, -4.5)
Markowitz 2020	V: ≤ 29 R: 20-29	Estados Unidos Tetraivalente		Yes	<p>Resultados generales en comparación con los de personas no vacunadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 dosis aPR = 0.17 (0.11-0.26); 2 dosis aPR = 0.15 (0.05-0.47); 1 dosis aPR = 0.25 (0.10-0.62) <p>Resultados para aquellas con la primera dosis a la edad > 18 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 dosis aPR = 0.08 (0.04-0.15); 2 dosis aPR = 0.07 (0.01-0.47) Eficacia similar con esquemas de tres, dos y una dosis

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
Batmunkah 2020	V: 11-17 R: 16-26	Mongolia Tetravalente		No	1 dosis aPR = 0.08 (0.01–0.56) en comparación con los de personas no vacunadas.

Nota: GSK - 2vVPH, vacuna bivalente contra el VPH; Merck 4vVPH, vacuna tetravalente contra el VPH; Merck 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; CIN2/3(+), neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o 3; 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 en curso y próximos de eficacia, efectividad e inmunogenicidad de la vacunación con dosis única contra el VPH

Nombre del estudio (país)	Tipo de evidencia	Vacuna(s)	Breve descripción	2020	2021				2022				2023				2024				2025	2026		
				T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4				
DoRIS Tanzania	Inmuno- genicidad	HPV2 y HPV9	Niñas de 9-14 años aleatorizadas a 1, 2 y 3 dosis de HPV2 o HPV9; n=155 en cada grupo		★ a.	★ b.	★ c.																	
KEN SHE Kenia	Efectividad (EP virológica)	HPV2 vs HPV9 vs MenACWY (VPH retrasada)	Niñas de 15-20 años aleatorizadas a 1 dosis de HPV2, HPV9 o MenACWY; n=750 en cada grupo; retraso planeado en segunda dosis																			★ Año 3		
HANDS Gambia	Inmuno- genicidad	HPV9	Niñas de 4-8 años y 9-14 aleatorizadas a 1 o 2 dosis; niñas de 15-26 años recibieron 3 dosis; n=344 en cada grupo																			★ 24 meses	★ 36 meses	
Primavera Costa Rica	Inmuno- genicidad	HPV2 y HPV4	Niñas de 10-13 años 1 dosis de HPV2 inmunopuente a mujeres de 18-25 años 3 dosis de HPV4; n=520 cada grupo																			★ 24 meses	★ 36 meses	
ESCUDDO Costa Rica	Efectividad (EP virológica)	HPV2 y HPV9	Niñas de 12-16 años aleatorizadas a 1 o 2 dosis de HPV2 o HPV9; n=5000 en cada grupo																			★ 48 meses	★	
IARC India India	Eficacia (EP virológica e histológica)	HPV4	Niñas de 10-18 años recibieron 1, 2, 3 dosis de HPV4; n=17586, 1 dosis n=4980																			★	★	
EVC Costa Rica	Eficacia hasta A11 / Inmuno- genicidad	HPV2 vs control	Mujeres de 10-18 años recibieron 1, 2, 3 dosis de HPV2; N=3727, 1 DOSIS N=196																			★ 13/16 años f/m	★	
Estudio de Impacto en Tailandia Tailandia	Efectividad (EP virológica)	HPV2	Niñas en 8avo grado recibieron 1 o 2 dosis; n=~8,000 en cada grupo encuestas de prevalencia de niñas en grados 10, 12; n=2,400 en cada grado por 2 provincias																			★ Año 2	★ Año 3	
HOPE Sudáfrica	Efectividad (EP virológica)	HPV2	Niñas de 17-18 años encuestas seriales de prevalencia; no vacunadas (17-18 años), 1 dosis para retomar el programa (15-16 años) y cohortes con rutina de 2 dosis (9 años); n≥3,260																			★ 1 dosis preliminar.	★ Datos de encuesta de 1 dosis completa (incluido VIH+)	★ Año 3

■ ECA
 ■ ECA No aleatorizados
 ■ Estudios de efectividad de impacto
 ★ Resultados intermedios
 ★ Resultado final

Referencias

1. Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 7):H1–H31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003>.
2. Globocan W-I. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf> 2018.
3. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3:S3):11–25. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.111>.
4. Denny L, de Sanjose S, Mutebi M, 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*. 2017;389(10071):861–870. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31795-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31795-0).
5. WHO position paper on human papillomavirus vaccines - October 2014. *Weekly Epidemiological Record*. 2014;89(43):465–492. <https://www.who.int/wer/2014/wer8943/en/>.
6. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Working Group on Potential Contribution of Human Papillomavirus (HPV) Vaccines and Immunization Towards Cervical Cancer Elimination: Background Document and Report to SAGE. Geneva: WHO; 2019. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/1_HPVS_SAGE2019WG_for_SAGE.pdf.
7. Garland SM, Stanley MA, Giuliano AR, et al. IPVS statement on “temporary HPV vaccine shortage: implications globally to achieve equity.” *Papillomavirus Research*. 2020;9:100195. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2020.100195>.
8. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F123–F138. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.108>.
9. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4768–4773. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.079>.
10. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines--immune responses. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F83–F87. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.106>.
11. Dobson SR, McNeil S, Dionne 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):1793–1802. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1625>.
12. Schwarz TF, Huang LM, Lin TY, 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. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(12):1255–1261. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000460>.
13. Nygard M, Saah A, Munk C, et al. Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015;22(8):943–948. <https://doi.org/10.1128/cvi.00133-15>.
14. Roteli-Martins CM, Naud P, de Borja P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(3):390–397. <https://doi.org/10.4161/hv.18865>.
15. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet: Oncology*. 2016;17(1):67–77. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00414-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00414-3).
16. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, 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. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017>.
17. Scherer EM, Smith RA, Gallego DF, et al. A single human papillomavirus vaccine dose improves B cell memory in previously infected subjects. *EBioMedicine*. 2016;10:55–64. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.06.042>.
18. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, 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):4783–4791. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.087>.
19. Sankaranarayanan R, Bhatla N, Nene BM, Basu P. Single-dose efficacy using the bivalent HPV vaccine: Early results from an Indian study. *HPV World*. 2017;1(22):20-2. <https://www.hpvworld.com/articles/single-dose-ef-cacy-using-the-bivalent-hpv-vaccine-early-results-from-an-indian-study/>
20. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(19):1444–1451. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr319>.

21. Safaeian M, Porras C, Pan Y, 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 Prevention Research*. 2013;6(11):1242–1250. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-13-0203>.
22. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, 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. *Lancet: Oncology*. 2015;16(7):775–786. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00047-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00047-9).
23. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;5(5):CD009069. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009069.pub3>.
24. 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.
25. Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, et al. Durability of cross-protection by different schedules of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(10):1030–1037. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa010>.
26. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, et al. Durability of protection afforded by fewer doses of the HPV16/18 vaccine: the CVT trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(2):205–212. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx158>.
27. LaMontagne DS, Mugisha E, Pan Y, et al. Immunogenicity of bivalent HPV vaccine among partially vaccinated young adolescent girls in Uganda. *Vaccine*. 2014;32(47):6303–11. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.071>.
28. Pasmans H, Schurink-Van't Klooster TM, Bogaard MJM, et al. Long-term HPV-specific immune response after one versus two and three doses of bivalent HPV vaccination in Dutch girls. *Vaccine*. 2019;37(49):7280–7288. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.066>.
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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930146/>.
30. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, et al. Human papillomavirus antibody levels and quadrivalent vaccine clinical effectiveness in perinatally human immunodeficiency virus-infected and exposed, uninfected youth. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(7):1183–1191. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1040>.
31. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post hoc analysis of two clinical trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(7–8):1980–1985. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1605278>.
32. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03431246: Persistence of Anti-HPV After a Single Dose of Gardasil and the Effect of a Dose of Gardasil-9 When Administered 3-8 Years Later. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03431246>. Accessed June 30, 2019.
33. Sauvageau C, Panicker G, Unger ER, et al. Priming effect of bivalent and quadrivalent vaccine for HPV 31/33/45/52: an exploratory analysis from two clinical trials. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2020;16(3):590–594. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1669413>.
34. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT02567955: Immunogenicity and Safety of Gardasil-9 and Cervarix When Administered to 9-10-year-old Subjects According to 0-6 Month Schedule. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02567955>. Accessed June 30, 2019.
35. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(7):852–859. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw865>.
36. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, et al. Selective persistence of HPV cross-neutralising antibodies following reduced-dose HPV vaccine schedules. *Vaccines*. 2019;7(4):200. <https://doi.org/10.3390/vaccines7040200>.
37. Toh ZQ, Cheow KWB, Russell FM, 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 Infectious Diseases*. 2018;5(7):ofy147. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy147>.
38. 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 Pt A):4806–4815. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.057>.
39. Kavanagh K, Pollock KGJ, Potts A, 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. *British Journal of Cancer*. 2014;110(11):2804–2811. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.198>.
40. 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. *British Journal of Cancer*. 2016;114(11):1261–1264. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.97>.

41. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, 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: Infectious Diseases*. 2017;17(12):1293–1302. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30468-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30468-1).
42. Chandler E, Ding L, Gorbach P, et al. Epidemiology of any and vaccine-type anogenital human papillomavirus among 13-26-year-old young men after HPV vaccine introduction. *Journal of Adolescent Health*. 2018;63(1):43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.01.005>.
43. Batmunkh T, Dalmau MT, Munkhsaikhan ME, et al. A single dose of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine is immunogenic and reduces HPV detection rates in young women in Mongolia, six years after vaccination. *Vaccine*. 2020;38(27):4316–4324. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.041>.
44. Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against HPV infection: evaluation of one, two, and three doses. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(6):910–918. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz555>.
45. Widdice LE, Bernstein DI, Franco EL, et al. Decline in vaccine-type human papillomavirus prevalence in young men from a Midwest metropolitan area of the United States over the six years after vaccine introduction. *Vaccine*. 2019;37(45):6832–6841. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.052>.
46. Sonawane K, Nyitray AG, Nemutlu GS, Swartz MD, Chhatwal J, Deshmukh AA. Prevalence of human papillomavirus infection by number of vaccine doses among US women. *JAMA Network Open*. 2019;2(12):e1918571. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18571>.
47. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(5):676–682. <https://doi.org/10.1093/cid/civ364>.
48. Herweijer E, Leval A, Ploner A, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014;311(6):597–603. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.95>.
49. 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):3342–3346. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.080>.
50. Hariri S, Schuler MS, Naleway AL, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against incident genital warts among female health-plan enrollees, United States. *American Journal of Epidemiology*. 2018;187(2):298–305. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx253>.
51. 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. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2018;22(3):189–194. <https://doi.org/10.1097/igt.0000000000000401>.
52. 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. *Sexually Transmitted Diseases*. 2017;44(6):365–370. <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000615>.
53. Lamb F, Herweijer E, Ploner A, 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. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015021>.
54. 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. *Sexually Transmitted Diseases*. 2018;45(4):254–259. <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000742>.
55. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1458>.
56. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: a Danish nationwide cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;70(4):608–614. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz239>.
57. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, et al. Effectiveness of 1, 2, and 3 doses of human papillomavirus vaccine against high-grade cervical lesions positive for human papillomavirus 16 or 18. *American Journal of Epidemiology*. 2020;189(4):265–276. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz253>.
58. Brotherton JMI, Budd A, Rompotis C, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: a national cohort analysis. *Papillomavirus Research*. 2019;8:100177. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100177>.
59. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. *Cancer*. 2020;126(8):1656–1667. <https://doi.org/10.1002/cncr.32700>.

60. 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 Research*. 2015;1:59–73. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2015.05.005>.
61. Dehlendorff C, Sørensen P, Baldur-Felskov B, et al. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine*. 2018;36(43):6373–6378. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.011>.
62. Hofstetter AM, Ompad DC, Stockwell MS, Rosenthal SL, Soren K. Human papillomavirus vaccination and cervical cytology outcomes among urban low-income minority females. *JAMA Pediatrics*. 2016;170(5):445–452. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3926>.
63. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, 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 & Adolescent Health*. 2018;2(10):707–714.
64. Innes CR, Williman JA, Simcock BJ, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on rates of abnormal cervical cytology and histology in young New Zealand women. *New Zealand Medical Journal*. 2020;133(1508):72–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31945044/>.
65. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019;365:l1161. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1161>.
66. 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):3237–3242. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.098>.
67. 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*. 2015;350:g7584. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7584>.
68. Laprise JF, Drolet M, Boily MC, 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):5845–5853. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.099>.
69. 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(5):685–688. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw227>.
70. Jit M, Laprise JF, Choi YH, Brisson M. Fewer than three doses of HPV vaccine. *Lancet: Oncology*. 2015;16(9):e423–e424. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00229-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00229-6).
71. Kim J. Could 1 dose be less efficacious than 2 doses but still be a great public health intervention? *HPV World*. 2017;1(30):26–28. https://www.hpvworld.com/media/29/media_section/0/5/1605/kim.pdf.
72. 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):4830–4836. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.023>.
73. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03180034: A Scientific Evaluation of One or Two Doses of Vaccine Against Human Papillomavirus: the ESCUDDO Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180034>. Accessed June 30, 2019.
74. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03675256: KENya Single-dose HPV-vaccine Efficacy - The KEN-SHE Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03675256>. Accessed June 30, 2019.
75. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03747770: A Community Intervention Effectiveness Study: Single Dose or Two Doses of Bivalent HPV Vaccine (CERVARIX) in Female School Students in Thailand. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03747770>. Accessed June 30, 2019.
76. 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-africa05> February 2019. Accessed June 30, 2019.
77. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT02834637: A Dose Reduction Immunobridging and Safety Study of Two HPV Vaccines in Tanzanian Girls. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02834637>. Accessed June 30, 2019.
78. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03832049: A Randomized, Observer-blind, Non-inferiority Trial to Evaluate Alternative Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Schedules in Females in West Africa. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832049>. Accessed June 30, 2019.
79. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

80. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03309033: Fifteen Years of 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. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03309033>. Accessed June 30, 2019.
81. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT00867464: Extended Follow-up of Young Women in Costa Rica Who Received Vaccination Against Human Papillomavirus Types 16 and 18 and Unvaccinated Controls. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867464>. Accessed June 30, 2019.
82. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT00923702: Randomised Trial of Two Versus Three Doses of Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in India. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00923702>. Accessed June 30, 2019.
83. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT02568566: A Prospective, Single-Arm, Open-Label, Non-Randomized, Phase IIA Trial of a Nonavalent Prophylactic HPV Vaccine to Assess Immunogenicity of a Prime and Deferred-Booster Dosing Schedule Among 9-11 Year-Old Girls and Boys. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568566>. Accessed June 30, 2019.
84. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, et al. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(10):1038–1046. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa011>.
85. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132404>.
86. Gertig DM, Brotherton JML, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Medicine*. 2013;11:227. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-227>.
87. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *British Journal of Cancer*. 2014;111(9):1824–1830. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.479>.
88. Kim J, Bell C, Sun M, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2016;188(12):E281–E288. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151528>.
89. Cameron RL, Kavanagh K, Cameron Watt DC, et al. The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2017;71(10):954–960. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-209113>.
90. Leung TF, Liu APY, Lim FS, 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. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(7):1689–1702. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1050570>.
91. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, 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):2411–2421. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17615>.
92. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03728881: Non-Inferiority Trial Comparing Immunogenicity From 1-Dose of Bivalent HPV Vaccine in Girls to 3-Doses of Quadrivalent Vaccine in Women: The PRIMAVERA-ESCUDDO Trial (“Puente de Respuesta Inmunológica Para Mejorar el Acceso a Vacunas y ERrAdicar el Cancer”). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03728881>. Accessed June 30, 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, los 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 en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres; Instituto Nacional de Salud Pública de México; Quebec Institut National de Santé Publique; Victorian Cytology Services, Australia; Universidad de Washington, Seattle, EE. UU.; 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

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

Diciembre de 2020