

# Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a VPH. Revisión de la estrategia de una dosis.

---

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2024

Julio 2024

## Elaboración y revisión del documento

### **Grupo de trabajo de VPH de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones**

- Aurora Limia Sánchez y Sonia Fernández Conde. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad (MS).
- José Antonio Navarro Alonso. Consultor Honorario. Ministerio de Sanidad
- Agustín Portela Moreira y Alicia Pérez Gonz. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- David Moreno Pérez. Miembro Ponencia de Vacunas-Andalucía
- Montserrat Martínez Marcos. Miembro Ponencia de Vacunas- Cataluña
- María del Carmen Pacheco y M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Recio. Miembros Ponencia de Vacunas-Castilla y León
- Jaime Jesús Pérez. Miembro Ponencia de Vacunas-Murcia
- Rosa Sancho: Miembro Ponencia de Vacunas- País Vasco
- María Dolores Lasheras Carbajo. Miembro Ponencia Vacunas- Comunidad de Madrid

Coordinación del documento y del Grupo de trabajo: Aurora Limia Sánchez

Los miembros del GT han realizado declaración de confidencialidad y de conflicto de interés en relación con los temas tratados en este documento

*Revisión y aprobación por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones el 10 de julio de 2024.*

*Revisión por la Comisión de Salud Pública el 18 de julio de 2024.*

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo de Recomendaciones de Vacunación frente a VPH de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a VPH. Revisión de la estrategia de una dosis. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, julio 2024

## Índice

<b>RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>5</b>
<b><i>EXECUTIVE SUMMARY .....</i></b>	<b>6</b>
<b>1- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>2- INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA/EFFECTIVIDAD DE UNA DOSIS DE VACUNA FRENTE A VPH.....</b>	<b>8</b>
<b>3- VACUNACIÓN EN MUJERES CON TRATAMIENTO ESCISIONAL DE CÉRVIX .....</b>	<b>14</b>
<b>4- RECOMENDACIONES ACTUALES DE LA OMS Y OTROS PAÍSES DE NUESTRO ENTORNO .....</b>	<b>15</b>
<b>5- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>16</b>
<b>BILIOGRAFÍA .....</b>	<b>17</b>

## ACRÓNIMOS UTILIZADOS

EV	Efectividad vacunal
GMC's	Media geométrica de los títulos de anticuerpos (siglas en inglés)
HR	Cociente de riesgo (siglas en inglés)
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
IC	Intervalo de confianza
IDP	Inmunodeficiencias primarias
JCVI	Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (siglas en inglés)
VCM	Vacuna antimeningocócica
mITT	Modificada en intención de tratar (siglas en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
SAGE	Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS (siglas en inglés)
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano
WHIM	Verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis (siglas en inglés)
2vHPV	Vacuna bivalente frente a VPH (siglas en inglés)
4vHPV	Vacuna tetravalente frente a VPH (siglas en inglés)
9vHVP	Vacuna nonavalente frente a VPH (siglas en inglés)

## Resumen ejecutivo

En España se aprobó la introducción de la vacunación sistemática frente al virus de papiloma humano (VPH) en mujeres adolescentes en noviembre de 2007, incorporándose en todas las comunidades autónomas (CCAA) a lo largo de 2008. Este programa se revisó en 2013, 2016 y 2018, incluyéndose la captación de mujeres no vacunadas hasta los 18 años y la vacunación de personas con ciertas condiciones de riesgo. En octubre de 2022 se incorporó la vacunación en adolescentes varones a los 12 años y se amplió el objetivo general del programa de vacunación frente a VPH a la prevención, en ambos sexos, de la infección persistente y de las enfermedades relacionadas con el VPH, independientemente del genotipo causante, localizadas en cérvix, área anogenital y cabeza y cuello. Las recomendaciones de vacunación frente a VPH se revisaron de nuevo en febrero de 2024, aumentando la edad de vacunación en personas con ciertas condiciones que implican inmunosupresión y reduciendo el número de dosis en la pauta de vacunación en personas no previamente vacunadas que se captan por edad.

En este documento se actualiza la evidencia científica disponible sobre el esquema de 1 dosis de vacuna frente a VPH, y se revisan las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de otros países que han realizado el cambio a la estrategia de una dosis. Dadas las evidencias acumuladas que apoyan el paso a una dosis en las niñas y niños de 12 años, parece aconsejable adoptar este cambio junto a otras estrategias de captación en la actual revisión del calendario de vacunaciones ¿e inmunizaciones? a lo largo de toda la vida para 2025.

En este contexto se insiste en la utilización de los datos de los registros de vacunación, del programa de cribado de cáncer de cérvix y de los registros de tumores para analizar la influencia del número de dosis administradas y de la edad de vacunación en la incidencia de lesiones preneoplásicas y neoplásicas de cérvix relacionadas con VPH. Estos análisis deben mantenerse en el tiempo para detectar posibles cambios en la incidencia a largo plazo.

Por lo tanto, las recomendaciones de vacunación frente a VPH quedarían como sigue:

- Vacunación sistemática de niñas y niños a los 12 años. Pauta de 1 dosis.
- Captación de hombres y mujeres no vacunadas hasta los 18 años (incluidos). Pauta de 1 dosis.
- Personas no vacunadas con determinadas situaciones de riesgo hasta los 45 años (incluidos). Pauta de 1 dosis hasta los 25 años y 2 dosis a partir de los 26 años, separadas al menos 6 meses:
  - Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
  - Situación de prostitución.
- En personas no vacunadas con inmunosupresión pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo, y hasta los 45 años (incluidos), se recomienda siempre una pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses), independientemente de la edad de comienzo de la vacunación, incluyendo:
  - Síndrome WHIM (IDP): vacuna que cubra tipos 6 y 11.
  - Infección por VIH.
  - Trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos (independientemente del estado de vacunación previo en TPH).Si ha recibido pauta con una o dos dosis con anterioridad, completar vacunación hasta 3 dosis.
- Mujeres, independientemente de la edad, que hayan recibido cualquier tratamiento por lesión intraepitelial de alto grado en cérvix (CIN2+). Pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses). La vacunación se realizará preferentemente antes del tratamiento de la lesión o, si no es posible, cuanto antes después de finalizar el tratamiento.

En cualquiera de las recomendaciones anteriores se aplicará una pauta de 3 dosis si coexiste una situación de inmunosupresión.

## Executive summary

*In Spain, systematic vaccination against HPV began in 2007 in adolescent women. This programme was revised in 2013, 2016 and 2018, including the recruitment of unvaccinated females up to the age of 18 years and the vaccination of persons with certain risk conditions. In October 2022, vaccination of adolescent boys at 12 years of age was incorporated and the overall objective of the HPV vaccination programme was extended to the prevention of persistent infection and HPV-related diseases in both sexes, regardless of the causative genotype, located in the cervix, anogenital area and head and neck. HPV vaccination recommendations were reviewed again in February 2024, increasing the age of vaccination in people with certain conditions that involve immunosuppression and reducing the number of doses in the vaccination schedule in people not previously vaccinated who are captured by age.*

*This document reviews the available scientific evidence on 1-dose HPV vaccine schedule, the recommendations of the World Health Organization (WHO) and other countries that have already switched to a 1-dose strategy.*

*The accumulated and strong evidence supports the one-dose strategy in 12-year-old girls and boys, it seems advisable to adopt this change alongside other catch-up strategies at the current review of the lifelong immunization schedule for 2025.*

*In this context, it is necessary to use data from vaccination registries, the cervical cancer screening program, and tumor registries to analyze the influence of the number of doses administered and the age of vaccination on the incidence of preneoplastic lesions and cervical neoplastic diseases related to HPV. These analysis must be maintained over time to detect possible changes in long-term incidence.*

*Therefore, the HPV vaccination recommendations would be as follows:*

- *Systematic vaccination of girls and boys at the age of 12. One dose.*
- *Recruitment of unvaccinated women and men up to 18 years of age (included). One dose.*
- *Unvaccinated persons with certain risk situations up to 45 years of age (included). Schedule of 1 dose up to age 25 and 2 doses from age 26, separated by at least 6 months:*
  - o *Men who have sex with men*
  - o *Sex workers*
- *In unvaccinated people with immunosuppression belonging to the following risk groups, up to 45 years old (included), a 3-dose schedule is always recommended (0, 1-2 and 6 months), regardless of the age at which vaccination began, including:*
  - o *WHIM syndrome (IDP): vaccine covering types 6 and 11.*
  - o *HIV infection.*
  - o *Solid organ or haematopoietic stem cell transplantation (independently of previous immunisation in haematopoietic stem cell transplantation)*

*Complete immunisation with 3 doses when less doses were previously administered.*
- *Unvaccinated women, regardless of age, with any treatment for high-grade cervical intraepithelial lesions (CIN2+).3-dose schedule (0, 1-2 and 6 months). Vaccination will preferably be carried out before treatment of the lesion or, if not possible, as soon as after completing the treatment.*

## 1- Introducción

En octubre de 2007 se aprobó en España la introducción de la vacunación sistemática frente al virus de papiloma humano (VPH) en las adolescentes con pauta de 3 dosis, preferiblemente a los 14 años<sup>1</sup>. En enero de 2013<sup>2</sup> se actualizó la recomendación, rebajando la edad de administración de la vacuna de los 14 años a los 11-12 años. En 2016<sup>3</sup>, en una nueva revisión del programa, se estableció como objetivo disminuir la incidencia de infección por VPH para reducir los casos de cáncer de cérvix causados por los genotipos oncogénicos 16 y 18. Para ello, se perseguía alcanzar una cobertura de vacunación con dos dosis frente a VPH (pauta 0, 6 meses) de al menos el 80% de las niñas de 12 años.

Posteriormente, en 2018, se revisó también la vacunación frente a VPH en el contexto de la vacunación en adultos<sup>4</sup> y en personas con condiciones de riesgo<sup>5</sup>, y se incluyó en el programa la captación y la vacunación de las mujeres que no se habían vacunado previamente (hasta los 18 años de edad inclusive), así como la vacunación de personas con determinadas condiciones y situaciones de riesgo. Estas recomendaciones se incluyeron en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida, que desde 2019 incorpora las vacunaciones recomendadas en todas las etapas de la vida en la población general y en grupos de riesgo<sup>6</sup>.

Por último, en octubre de 2022 se aprobaron unas nuevas recomendaciones de vacunación frente a VPH, incorporando la vacunación de los varones adolescentes en el programa de vacunación sistemático frente a VPH<sup>7</sup>. La pauta de vacunación es de 2 dosis a los niños y niñas de 12 años con un intervalo mínimo de 6 meses (0, 6). Además, el objetivo de la vacunación frente a VPH es la prevención, en ambos sexos, de la infección persistente y de las enfermedades relacionadas con VPH, independientemente del genotipo causante, localizadas en cérvix, área anogenital y cabeza y cuello. La vacunación universal frente a VPH en la adolescencia contribuye a disminuir la transmisión de VPH y, por lo tanto, a una mejor protección comunitaria.

Tras la revisión de los resultados de la vacunación a adolescentes con una sola dosis frente a VPH, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha mostrado su opinión favorable a los esquemas con 1 dosis de vacunación y varios países han cambiado sus recomendaciones en este sentido. En febrero de 2024 se revisó el cambio de 2 dosis a 1 dosis en población de 12 a 15 años, y se decidió esperar a disponer de mayor evidencia científica, se incluyó el cambio de pauta de 3 a 2 dosis en personas de 15 a 25 años (incluidos) y se amplió la edad de vacunación hasta 45 años en algunos grupos con condiciones de alto riesgo<sup>8</sup>.

Las recomendaciones de vacunación frente a VPH, antes de esta revisión, son las siguientes:

- Vacunación sistemática de niñas y niños a los 12 años. Pauta de 2 dosis separadas al menos 6 meses.
- Captación de las mujeres no vacunadas hasta los 18 años y de varones no vacunados a partir de la fecha de introducción en el calendario de vacunación. Pauta de 2 dosis separadas al menos 6 meses.
- Personas no vacunadas con determinadas situaciones de riesgo. Pauta de 2 dosis separadas al menos 6 meses:
  - Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, hasta los 25 años (incluidos)
  - Situación de prostitución, hasta los 25 años (incluidos).
- En personas con determinadas condiciones de inmunosupresión y hasta los 45 años (incluidos), se recomienda una pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses), independientemente de la edad de comienzo de la vacunación:
  - Síndrome WHIM (IDP): vacuna que cubra tipos 6 y 11.
  - Infección por VIH.
  - Trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos.

- Mujeres, independientemente de la edad, que hayan recibido cualquier tratamiento por lesión intraepitelial de alto grado en cérvix (CIN2+). Pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses).

En este documento se reevalúa de nuevo la información disponible hasta el momento y se hace una propuesta de actualización de las recomendaciones de vacunación con cambio a pauta de una dosis en niños y niñas de 12 a 15 años.

## 2- Inmunogenicidad y eficacia/efectividad de una dosis de vacuna frente a VPH

Tras la introducción de los programas sistemáticos de vacunación frente a VPH, el impacto inicial de la vacunación en las preadolescentes ha sido espectacular. Por ejemplo, en Inglaterra, se ha observado una reducción del 87% y del 97% en las cifras de cáncer de cérvix y de lesiones preneoplásicas de grado 3, respectivamente, en cohortes de mujeres vacunadas a los 12-13 años en relación con las cohortes de no vacunadas<sup>9</sup>.

Los esquemas de vacunación han cambiado desde la comercialización de las vacunas frente a VPH, al pasar de una pauta inicial de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) a una de 2 dosis en preadolescentes, pero ampliando el intervalo entre las dosis al menos a seis meses con objeto de permitir la maduración de las células B y su diferenciación en células B de alta afinidad<sup>10</sup>. En relación con este esquema, los modelos sugieren que, si la protección con 2 dosis tiene una duración de al menos veinte años, los beneficios añadidos de una tercera dosis serían escasos<sup>11</sup>.

La mayoría de los estudios de efectividad vacunal poblacional en mujeres están realizados tras el empleo de pautas de 2 o 3 dosis, aunque se dispone de datos de efectividad de una dosis de vacuna en mujeres que no completaron la pauta.

En relación a la pauta de 1 dosis no se podrán realizar estudios que demuestren la no inferioridad en cuanto a la inmunogenicidad respecto de las de 2 o 3 dosis, ya que 1 dosis de vacuna VPH induce un título de anticuerpos inferior a los esquemas de 2 o 3 dosis, aunque sí se observa una alta seropositividad en todos los que reciben una dosis de vacuna. Aun así, hay que tener en cuenta que la base de la protección son los anticuerpos neutralizantes y que, aunque no se ha establecido un nivel mínimo de protección, se piensa que niveles muy bajos podrían ser protectores. Por tanto, para evaluar la pauta de 1 sola dosis de vacuna es necesario realizar estudios de eficacia y efectividad<sup>12</sup>.

En octubre de 2018, el SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization*) de la OMS revisó la evidencia en relación con la inmunogenicidad y la eficacia de 1 dosis única de vacuna VPH en el contexto de un suministro limitado de vacunas, de inequidades en su distribución y de los retos existentes en algunos países para completar la pauta de vacunación. Concluyó que, aunque en ese momento una pauta de una dosis facilitaría el uso de la vacuna, no existían evidencias que apoyaran la implantación universal de ese esquema. Propuso estrategias alternativas como adoptar una pauta 1+1 ampliando el intervalo entre dosis a 3-5 años en niñas de 9-10 años<sup>13</sup> y posponer temporalmente la implantación de la vacunación en el varón con el objetivo de aliviar la situación de escasez de vacunas. Esta pauta de 2 dosis también ha mostrado efectividad en cuanto a la reducción de lesiones escamosas intraepiteliales en cérvix<sup>14,15,16</sup>.

Entre 2021 y 2022, y tras la aparición de varias publicaciones en relación con los esquemas de una dosis, el Grupo de Trabajo de VPH del SAGE de la OMS evaluó la evidencia que apoyaría el esquema de vacunación con una dosis y muy especialmente si había que acometer investigaciones adicionales que permitieran recomendar ese esquema vacunal. Tras la reunión mantenida en abril de 2022, se publicó un documento con la revisión de la evidencia y sus recomendaciones<sup>17</sup>.

El Grupo analizó cuatro ensayos clínicos, KEN SHE 2vHPV y 9vHPV RCT, India IARC 4vHPV trial, CVT de Costa Rica y DoRIS trial, y el estudio observacional Thailand Impact.



El primero, KEN SHE, se llevó a cabo en Kenia mediante un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado<sup>18</sup> con vacuna antimeningocócica conjugada ACWY (VCM) en el que se estudiaba la eficacia de una dosis de vacuna bivalente o noavalente para evitar las infecciones persistentes por genotipos 16/18 y por genotipos 16/18/31/33/45/52/58 en 2.275 mujeres de 15 a 20 años, reclutadas entre diciembre 2018 y junio 2021, sin infección por VIH, seronegativas a VPH y con antecedentes de 1 a 5 contactos sexuales. A los 18 meses, la eficacia frente a la infección persistente por genotipos 16/18 en población “modificada en intención de tratar (mITT)” se representa en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Incidencia de infección persistente y eficacia de una dosis de vacuna para los tipos 16 y 18 <sup>12</sup>.

Brazo de estudio	Número	Incidencia de VPH 16/18 persistente	Incidencia / 100 personas-año	Eficacia% (95%IC)
9vVPH	496	1	0,17	97,5% (81,7-99,7)
2vVPH	489	1	0,17	97,5% (81,6-99,7)
MenACWY	473	36	6,83	Referencia

Recientemente se presentaron los resultados de seguimiento a 35 meses, objetivándose 75 infecciones persistentes incidentes en la cohorte mITT VPH 16/18: 2 en el grupo que recibió vacuna bivalente, 1 en el grupo noavalente y 72 en el control. La eficacia en los grupos vacunados fue del 97,5% (90,0-99,4) para la vacuna bivalente y del 98,8% (91,3-99,8), para la vacuna noavalente<sup>19</sup>.

En relación con los siete tipos oncogénicos (16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58), la eficacia de la vacuna noavalente a los 18 meses fue de 88,9% (IC95%: 82-100) y a los 35 meses alcanzó el 95,5% (89,0-98,2).

El segundo es un estudio que comenzó en India en 2009 como un ensayo clínico aleatorizado de 2 o 3 dosis de vacuna tetravalente en niñas de 10 a 18 años (India IARC 4vHPV trial). En abril de 2010 se interrumpió la aleatorización por orden del Ministerio de Salud a raíz de nueve fallecimientos no relacionados con la vacuna, pasando a ser un estudio longitudinal prospectivo de cohortes en el que quedaron cuatro grupos: uno de 3 dosis (1, 60 y 180 días), otro de 2 dosis por protocolo (1 y 180 días), 2 dosis por defecto (1 y 60 días) y 1 dosis por defecto<sup>20</sup>. El grupo control estuvo constituido por mujeres no vacunadas apareadas por edad a las mujeres casadas y vacunadas. El objetivo principal del estudio fue comparar la eficacia vacunal de 1, 2 y 3 dosis frente a las infecciones persistentes por tipos 16 y 18 a los diez años tras la vacunación. Los resultados obtenidos se reflejan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Efectividad vacunal de la vacuna tetravalente frente a infección persistente por tipos 16 y 18<sup>12</sup>

Dosis	Número	Incidencia VPH 16/18 % (IC95%)	VPH 16/18 persistente % (IC95%)	EV frente a infección persistente % (IC95%)
3 dosis	1.649	3,0 (2,3-3,8)	0,1 (0,0-0,4)	91,2% (75,3-98,7)
2 dosis (0, 6 meses)	1.685	2,6 (2,0-3,3)	0,1 (0,0-0,4)	94,5% (82,4-99,8)
1 dosis	2.454	3,1 (2,6-3,8)	0,0 (0,0-0,3)	94,2% (83,7-99,1)
Control	1.268	9,7 (8,2-11,3)	2,7 (1,9-3,7)	Referencia

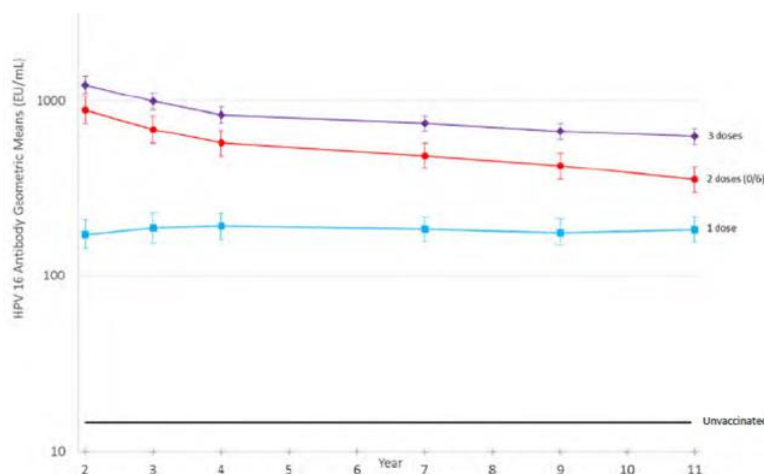
El Costa Rica Vaccine Trial (CVT)<sup>21</sup> evaluó la duración de la eficacia de la vacuna bivalente frente a la infección prevalente (infección por tipos vacunales a los 9 y/o 11 años) con esquemas de vacunación de una, dos y tres dosis (0, 1 y 6 meses) frente a los tipos vacunales y el análisis se realizó entre las mujeres que no completaron la pauta de vacunación. La población diana del estudio fue mujeres de 18 a 25 años, a las que se comparó con mujeres apareadas por edad y residencia, vacunadas frente a la hepatitis A (grupo control) y reclutadas entre 2004 y 2005. La eficacia se calculó en un análisis *post-hoc* del inicial ensayo clínico aleatorizado fase III. El 20% de las mujeres del ensayo no finalizaron su pauta de vacunación. El seguimiento duró once años. La eficacia de la vacuna se representa en la tabla 3.

**Tabla 3.** Eficacia de la vacuna bivalente frente a la infección prevalente por tipos vacunales (16 o 18) a los 9-11 años<sup>12</sup>

Dosis	Número	VPH 16/18 prevalente (IC95%)	Eficacia vacunal % (IC95%)
3 dosis	1.365	2,0 (1,3-2,8)	<b>80,0% (70,7-87,0)</b>
2 dosis	62	1,6 (0,1-7,7)	<b>83,8% (19,5-99,2)</b>
1 dosis	112	1,8 (0,3-5,8)	<b>82,1% (40,2-97,0)</b>
Control	1.783	10,0 (8,7-11,4)	<b>Referencia</b>

La cinética de los anticuerpos a once años se refleja en la figura 1.

**Figura 1.** Niveles de anticuerpos frente al oncotipo 16 en relación con el tiempo transcurrido desde la vacunación (1, 2 o 3 dosis) y comparativa con los obtenidos tras la infección natural<sup>1</sup> *Error! Marcador no definido.*



En Tanzania se llevó a cabo el estudio DoRIS (Dose Reduction Immunobridging & Safety Study), en el que 930 niñas de 9 a 14 años fueron aleatorizadas para recibir 1, 2 o 3 dosis de vacuna bivalente o nonavalente<sup>22</sup>. Los objetivos eran: 1) demostrar no inferioridad en la respuesta de anticuerpos frente a los oncotipos 16 y 18, a los 24 meses, tras recibir 1 dosis, y 2) demostrar no inferioridad de la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMC's) frente a esos mismos tipos, tras 1 dosis, comparados con las cohortes históricas de los estudios Costa Rica Vaccine Trial CVT, India IARC y KEN SHE. Los GMC's en el estudio DoRIS fueron similares o superiores a los observados en las comparativas, con ratios DoRIS/CVT para los tipos 16 y 18 de, respectivamente, 1,30 (1,00-1,68) y 1,23 (0,95-1,60). Las ratios DoRIS/India IARC fueron 1,29 (0,91-1,82) y 1,75 (1,22-2,50) para los tipos 16 y 18, respectivamente<sup>23</sup>. No se evidenciaron diferencias en la avidéz de los anticuerpos según las diferentes vacunas. En la tabla 4 se representa la seroconversión y las ratios de los GMC's.

**Tabla 4.** Seroconversión y ratios de los GMC's tras una dosis de vacuna bi o nonavalente respecto de otros estudios<sup>12</sup>

	N	GMC (UI/mL)	GMC ratio (IC95%)	SEROCONVERSIÓN	Diferencia (IC95%)
<b>VPH-16</b>					
DoRIS (Cervarix®)	148	22,9		147 (99,3%)	
CVT (Cervarix®)	97	17,7	1,3 (1,00-1,68)	96 (99,0%)	0,4% (-3,1-5,1)
DoRIS (Gardasil-9®)	145	13,7		144 (99,3%)	
India (Gardasil®)	131	6,7	1,29 (0,91-1,82)	121 (92,4%)	6,9% (2,4-13,1)
<b>VPH-18</b>					
DoRIS (Cervarix®)	141	9,9		139 (98,6%)	
CVT (Cervarix®)	97	8	1,23 (0,95-1,60)	96 (99,0%)	-0,4% (-0,4-4,4)
DoRIS (Gardasil-9®)	136	5,7		133 (97,8%)	
India (Gardasil®)	129	2,2	1,75 (1,22-2,50)	99 (76,7%)	21,0% (13,5-29,5)

En fase de evaluación de resultados se encuentran los siguientes estudios:

- El Thailand Impact Study<sup>17</sup> es un estudio observacional con 1 o 2 dosis de vacuna bivalente administrada a niñas tailandesas menores de 15 años llevado a cabo en dos provincias del país con dos objetivos primarios: 1) demostrar la efectividad de 1 o 2 dosis en el año dos y cuatro tras la vacunación y la efectividad medida por la reducción en la prevalencia de tipos vacunales comparada con la prevalencia en no vacunadas, y 2) evaluar si la efectividad de 1 dosis de vacuna es no inferior a 2 dosis comparando la reducción en la prevalencia de tipos al cuarto año tras la vacunación.
- El ensayo clínico HOPE de Sudáfrica que medirá el impacto y la efectividad de una dosis de vacuna bivalente en 6.700 niñas de 15 a 16 años del que se esperan resultados para finales de 2024.
- El ensayo HANDS de Gambia que evalúa la inmunogenicidad de una vacuna nonavalente en niñas de 4 a 8 años y de 9 a 14 años con 1 o 2 dosis y con 3 dosis a las de 15 a 26 años con resultados previstos para mitad de 2024.
- El ensayo clínico controlado ESCUDDO que se lleva a cabo en Costa Rica, analiza la eficacia e inmunogenicidad de 1 o 2 dosis de la vacuna bivalente y nonavalente en la prevención de nuevas infecciones por VPH 16 y 18 que persisten 6 o más meses, en 20.300 mujeres de 12 a 16 años. Los resultados provisionales se esperan en 2025.

El Grupo de Trabajo de VPH del SAGE de la OMS ha resumido los hallazgos de su análisis centrándose en el ensayo KEN SHE del que concluyen que, desde la perspectiva de esquemas de 1 dosis, representa el ensayo que aporta evidencias de mayor calidad. Además, añade, que 1 dosis de vacuna bi o nonavalente confiere una protección muy alta frente a la infección incidente por VPH en niñas sexualmente activas de 15 a 20 años vacunadas y que sus resultados son muy congruentes con los del India IARC 4vHPV trial y del CVT de Costa Rica. Se realizan las siguientes recomendaciones-consideraciones:

- Para conseguir los objetivos de la eliminación del cáncer de cérvix se recomienda la vacunación de las niñas de 9 a 14 años antes del comienzo de las relaciones sexuales. Los programas de vacunación podrán utilizar esquemas de 1 o 2 dosis.

- La opción de uso de 1 única dosis se fundamenta en la muy alta eficacia de ese esquema en mujeres hasta los 20 años, observada en ensayos clínicos de alta calidad.
- Desde la perspectiva de salud pública se recomienda la opción de uso de 1 dosis respecto de la de 2, indicación fuera de la ficha técnica, por el alto nivel de protección individual que confiere, por ser más eficiente, más fácil de implantar y consumir menos recursos.
- Es incierto si quedarán protegidas las personas inmunodeprimidas con un esquema reducido de vacunación. Hasta no disponer de más evidencias, e independientemente de su edad, deberán recibir al menos 2 dosis, e idealmente 3, siempre que sea factible desde una perspectiva programática.
- Aconseja, además, que se genere evidencia adicional acerca de la pauta reducida en varones.

Previo a la adopción de una postura por parte de la OMS, las consideraciones del SAGE se han sintetizado en su órgano oficial de expresión<sup>24</sup>. Entre los aspectos más destacables se incluyen: 1) las recomendaciones para niñas son aplicables a los niños mientras se genera evidencia adicional de seguridad e inmunogenicidad de una única dosis en varones, y 2) debe generarse más evidencia sobre la inmunogenicidad, la eficacia y la duración de la protección de una sola dosis de vacuna en niñas de 9 a 14 años.

Una revisión Cochrane<sup>25</sup> actualizada entre febrero 2019 y enero 2022, que también se utilizó en la evaluación del SAGE, incluyó 59 estudios de los que 4 eran ensayos clínicos aleatorizados, 4 análisis *post-hoc* de ensayos clínicos, un ensayo de un solo brazo y 50 estudios observacionales, de los que 24 eran de nueva aparición desde la última revisión.

El hallazgo clave al comparar esquemas de 1 dosis frente a ninguna fue disponer de evidencia de la eficacia frente a la infección por tipos vacunales incluidos en las vacunas de dos y nueve tipos en el ensayo KEN SHE y de cuatro tipos en el India IARC 4vHPV trial. En cuanto a la inmunogenicidad hay evidencias sólidas de que 1 dosis de vacuna induce mayores títulos de anticuerpos frente a VPH 16 y 18 respecto a ninguna dosis a los 5 años de seguimiento. También hay sólidas evidencias de que 1 dosis induce mayor duración del título de anticuerpos respecto a la no vacunación hasta 11 años de seguimiento. Respecto a las infecciones, hay evidencia de que 1 dosis produce una gran reducción de infecciones por tipos incluidos en la vacuna de manera persistente en relación con la no vacunación, hasta 35 meses de seguimiento.

En la comparación de inmunogenicidad e infección de 1 dosis frente a 2 o 3, la revisión sistemática Cochrane destaca: 1) hay alta certidumbre en las evidencias de que 1 dosis de vacuna genera menores medias geométricas de anticuerpos respecto a 2 y 3 dosis, hasta al menos cinco años, 2) hay alta certidumbre en las evidencias de que 1, 2 o 3 dosis de vacuna inducen altas y similares tasas de seropositividad y además se mantienen hasta al menos once años, y 3) al comparar 1 dosis de vacuna con 2 o con 3, en relación a las infecciones persistentes, son pocas las evidencias respecto a que sean nulas o muy escasas las diferencias entre ellas.

De los artículos observacionales revisados por la Cochrane se pueden destacar tres:

- Uno de ellos revisó las muestras de citología de cérvix en mujeres norteamericanas de 20 a 29 años que acudieron desde 2006 a revisiones rutinarias periódicas en dos aseguradoras<sup>26</sup>. De 4.629 mujeres, 1.052 no habían recibido ninguna dosis de vacuna y 2.610, 304 y 303 recibieron 3, 2 y 1 dosis, respectivamente. La prevalencia de tipos vacunales en no vacunadas fue del 7,4% y del 1,7%, 1,0% y 1,0% en las que habían recibido 1, 2 y 3 dosis, respectivamente. En las mujeres que recibieron la primera dosis de vacuna tetravalente con 18 años o menos, las ratios de prevalencia ajustadas para 1, 2 o 3 dosis fueron 0,06 (0,01-0,42), 0,05 (0,01-0,39) y 0,06 (0,04-0,12), respectivamente.
- En el segundo<sup>27</sup> se vincularon los datos de los registros de cribado de cérvix con los de vacunación frente a VPH de mujeres australianas que habían cumplido los quince años en el momento de recibir la vacuna. Las mujeres pasaron el cribado entre abril de 2007 y diciembre

de 2014 y se analizó la efectividad de la vacuna tetravalente frente a CIN3+ por cualquier tipo de VPH teniendo en cuenta el número de dosis recibidas. El estudio incluyó 250.648 mujeres de las que 48.845 no habían recibido ninguna dosis, 174.995 tres dosis, 18.190 dos dosis y 8.618 una dosis. El Hazard Ratio (HR) ajustado fue significativamente inferior para todos los grupos que recibieron al menos 1 dosis en relación con las no vacunadas (1 dosis: HR 0,65; 0,52-0,81, 2 dosis: HR 0,61; 0,52-0,72 y 3 dosis HR: 0,59; 0,54-0,65). Tras el ajuste por la edad de la vacunación en el grupo de vacunadas, la HR ajustada en las que recibieron 1 y 2 dosis fue comparable al HR de las que recibieron 3 dosis (1 dosis HR 1,01; 0,81-1,26 y 2 dosis HR 1,00; 0,85-1,17).

- El último es un estudio de ámbito nacional con diseño de cohortes en mujeres de 17 a 25 años residentes en Dinamarca entre 2006 y 2016, que recibieron la vacuna tetravalente. Se investigaron los diagnósticos de neoplasia cervical intraepitelial grado II o superior (CIN2+). La cohorte incluyó 590.083 mujeres de las que el 36% recibieron la vacuna antes de los 16 años y, entre ellas, el 19% recibieron menos de 3 dosis. Del total, 5.661 tenían un diagnóstico de CIN3+. En comparación con las mujeres no vacunadas, y tras 1 dosis de vacuna, la ratio de las tasas de incidencia fue 0,38 (0,14-0,98), 0,38 (0,22-0,66) tras 2 dosis y 0,37 (0,30-0,45) tras 3 dosis. Los resultados al analizar los casos de CIN2+ fueron similares<sup>14</sup>.

En Reino Unido el cambio a la estrategia de 1 dosis empezó a abordarse en 2020 tras un informe del *Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI) HPV Subcommittee*<sup>28</sup> en el que se recomendaba el paso a un esquema de 3 a 2 dosis en personas de 15 y más años (incluidos los HSH) y en el que la evidencia apuntaba ya hacia esquemas de 1 dosis con las vacunas bi y tetravalentes. El cambio al esquema de 2 dosis se llevó a cabo en abril de 2022<sup>29</sup>.

En diciembre de 2021, el JCVI revisó los datos procedentes de los estudios DoRIS, KEN SHE, Delayed Booster Study DEBS, además de actualizar una revisión sistemática de la efectividad de la vacuna VPH según el número de dosis administradas. La conclusión era que había evidencias suficientes para aconsejar dar el paso a pautas de 1 dosis en población de 14 o menos años, basándose en datos de eficacia e inmunogenicidad a 10 años de vacunas bi y tetravalentes y a corto plazo de la vacuna novalente.

En febrero de 2022 el JCVI<sup>30</sup> confirmaba que los últimos datos indicaban que una dosis de la vacuna novalente tenía una eficacia similar a las otras vacunas, concluyendo que se disponía de evidencia suficiente para aconsejar un cambio de 2 a 1 dosis en el programa de vacunación en adolescentes, aunque el consejo era provisional a la espera de consultar a las instituciones interesadas. Finalmente, en agosto de 2022<sup>31</sup>, el JCVI consideró que la evidencia actual era muy potente como para afirmar que la protección alcanzada por 1 dosis es similar a la alcanzada con 2 y que la duración de la protección se mantiene estable tras 10 años. Adicionalmente, concluyó que la protección conferida por 1 dosis vale tanto para niñas como para niños.

En 2020 Dinamarca, con una experiencia de vacunación frente a VPH desde la temporada 2009-2010, publicó un estudio de cohortes nacional con seguimiento de diez años, en el cual se tenía en cuenta el número de dosis que habían recibido. Este estudio, con casi 600 mil mujeres, 200 mil vacunadas con 16 años o menos, y casi 11 mil con una sola dosis, concluía que la pauta de una dosis confería una protección similar a la pauta de 3 dosis<sup>32</sup>.

Un estudio realizado con modelos matemáticos ha comparado el impacto y coste-efectividad de la vacunación frente a VPH con 1 dosis frente a 2 dosis en 188 países. Los resultados indican que, en un escenario en el que 1 dosis de vacuna frente a VPH confiere más de 30 años de protección o una eficacia del 80% a lo largo de toda la vida, la vacunación con 1 dosis proporcionaría tantos beneficios para la salud como un programa de 2 dosis. La 2ª dosis resultaría coste-efectiva si la duración de la

protección con 1 dosis es inferior, si el coste de las vacunas se reduce y si hay una alta carga de cáncer de cérvix<sup>33</sup>.

En este año 2024 se ha publicado un estudio realizado en Escocia en el que se han monitorizado los registros de unas 69.468 mujeres nacidas entre 1995 y 1996, vacunadas desde 2008, y que eran diana de programas de cribado de cáncer de cérvix. De ellas, 40.000 habían recibido la vacuna entre los 12 y los 13 años. Observaron que no se registraron casos de cáncer de cérvix en las mujeres vacunadas antes de cumplir los catorce años, incluso si habían recibido una o dos dosis de vacuna bivalente. Los datos de las mujeres que recibieron 1 o 2 dosis entre los 11 y 13 años mostraron, aunque con amplios intervalos de confianza, una efectividad del 100%. La efectividad no fue significativa en las mujeres de 14 a 18 años que recibieron 1 dosis o 2 en un intervalo de un mes (40,95% con IC95%: -22,8 a 70,7)<sup>34</sup>.

También en el año 2024, se han actualizado los resultados de dos de los ensayos clínicos evaluados por el Grupo de Trabajo de VPH del SAGE de la OMS y que apoyan las recomendaciones a favor de 1 dosis que emitieron en 2022:

- El estudio DoRIS (Dose Reduction Immunobridging & Safety Study) desarrollado en Tanzania, en el que 930 niñas de 9 a 14 años fueron aleatorizadas para recibir 1, 2 o 3 dosis de vacuna bivalente o nonavalente ha actualizado sus resultados. En ellos concluían que la duración de una dosis única de vacuna contra el VPH se mantenía hasta 5 años, siendo los niveles de anticuerpos (GMC) estables para ambas vacunas entre los meses 12 y 60<sup>35</sup>.
- El Thailand Impact Study, estudio observacional con 1 o 2 dosis de vacuna bivalente administrada a niñas tailandesas menores de 15 años, también actualizó sus resultados. La efectividad tras 4 años de la vacunación fue superior al 90% tanto para la pauta de dosis única como para la pauta de dos dosis, cumpliendo la no inferioridad de la dosis única<sup>36</sup>.

Igualmente se ha actualizado la revisión sistemática de Whitworth H et al incluyendo la comparación de la pauta con dosis única con otros esquemas de vacunación o incluso la no vacunación<sup>37</sup>. En sus resultados se concluye que la pauta única es altamente efectiva e incluso posiblemente tan efectiva como dos o tres dosis en la prevención de la infección por VPH.

Finalmente, un metaanálisis que incluye casi un millón de mujeres vacunadas, sugiere que una vacuna contra el VPH en dosis única puede ofrecer una eficacia similar a la de esquemas de dos o tres dosis, derivada de su capacidad para conferir protección inmunogénica durante al menos 8 años de seguimiento, junto con su capacidad para prevenir infecciones y episodios precancerosos<sup>38</sup>.

En el momento actual, y con la información disponible, no se puede afirmar que haya protección comunitaria proporcionada por la utilización exclusiva de vacunación sistemática con una dosis de VPH. Sin embargo, los resultados de un estudio realizado en EEUU que evalúa el impacto directo y colectivo de la vacunación con una o más dosis en mujeres de 20 a 29 años tras diez años de la introducción de la vacuna, apuntan a que existe protección comunitaria en mujeres no vacunadas, al menos en el grupo entre 20 y 24 años<sup>39</sup>.

### 3- Vacunación en mujeres con tratamiento escisional de cérvix

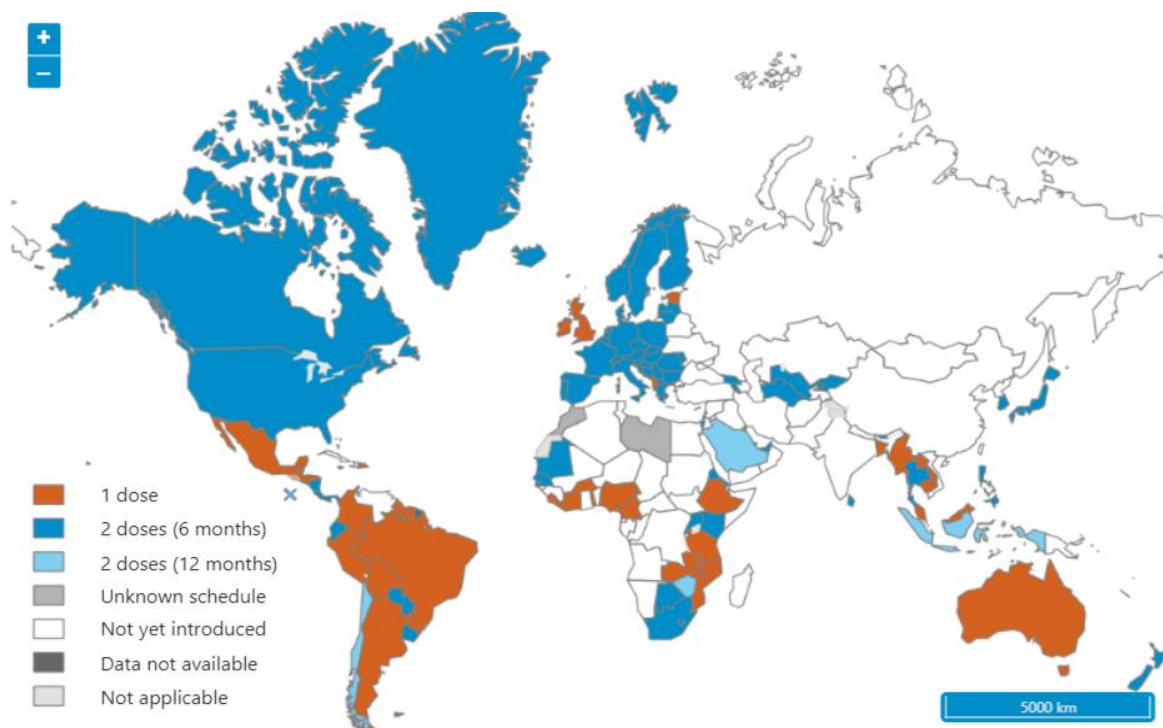
Se ha reevaluado también el mejor momento de administrar la vacunación en aquellas mujeres que hayan recibido cualquier tratamiento por lesión intraepitelial de alto grado en cérvix (CIN2+), en las cuales se recomienda la vacunación con una pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses). El ECDC, si bien no fija ningún momento como más idóneo para la vacunación, aporta evidencia a favor de que el mejor momento para evitar lesiones recurrentes es antes del tratamiento<sup>40</sup>. Otros estudios también apuntan a que la vacunación antes del tratamiento reduce el riesgo de recurrencias tras el mismo<sup>41,42</sup>.

#### 4- Recomendaciones actuales de la OMS y de otros países de nuestro entorno

1. En el informe de posicionamiento de la OMS sobre vacunación frente a VPH, de diciembre de 2022, se indica que la evidencia actual sugiere que una dosis de vacuna frente a VPH tiene una eficacia y duración de la protección similar a una pauta de 2 dosis. La pauta de una dosis se podría utilizar en niñas y niños de 9 a 20 años. En personas con inmunosupresión, incluyendo infección por VIH, se recomienda la administración de 3 dosis<sup>43</sup>.
2. En Australia se cambió el programa de vacunación de 2 a 1 dosis en febrero de 2023<sup>44</sup>, tras los resultados de un estudio en el que se observaba que una dosis de vacuna ofrecía una protección comparable a la de 2 o 3 dosis en la prevención de lesiones de cérvix de alto grado, en un entorno de alta cobertura. Recomiendan la administración de 1 dosis a los adolescentes a los 12-13 años y en adultos jóvenes hasta los 25 años (inclusive) no vacunados con anterioridad. En personas  $\geq 26$  años, y en aquellas con inmunosupresión grave se administrarán 3 dosis<sup>45</sup>.
3. En Reino Unido, desde septiembre de 2023, se recomienda la administración de 1 dosis en adolescentes y HSH hasta los 25 años. En HSH de los 26 a los 45 años se recomiendan 2 dosis. En personas con inmunosupresión se recomiendan 3 dosis<sup>46</sup>.
4. En Irlanda también actualizaron las recomendaciones de vacunación frente a VPH en junio de 2023, incluyendo la pauta de 1 dosis en personas de 9 a 24 años y 2 dosis a personas de 25 y más años (intervalo 6-12 meses). En personas con inmunosupresión se recomienda la administración de 3 dosis (intervalo 0-2-6 meses)<sup>47,48</sup>.
5. En el entorno de la Unión Europea, también Estonia incluyó en febrero de 2023 la pauta de 1 dosis para niños y niñas de 12 años<sup>49</sup>.

Además de los mencionados, en Albania, Montenegro y en varios países de la región de las Américas (recientemente, en Quebec, Canadá<sup>50</sup>), Asia y África también se está utilizando la pauta de 1 dosis, siendo un total de 49 países a nivel mundial los que ya la recomiendan (ver figura 2).

**Figura 2:** Pautas de vacunación frente a VPH (9-14 años)



Fuente: [Inmunization Data portal \(WHO\)](#) (Consultado el 06 junio 2024)

## 5- Conclusiones y recomendaciones

Se ha revisado la evidencia disponible sobre la estrategia de vacunación frente a VPH con una dosis de vacuna, así como las recomendaciones de la OMS y otros países de nuestro entorno.

Dadas las numerosas evidencias que apoyan el paso a una dosis en las niñas y niños de 12 años, parece aconsejable adoptar este cambio junto a otras estrategias de captación en el próximo calendario de vacunaciones a lo largo de toda la vida.

En este contexto es necesaria la utilización de los datos de los registros de vacunación, del programa de cribado de cáncer de cérvix y de los registros de tumores para analizar la influencia del número de dosis administradas y de la edad de vacunación en la incidencia de lesiones preneoplásicas y neoplásicas de cérvix relacionadas con VPH. Estos análisis deben mantenerse en el tiempo para detectar posibles cambios en la incidencia a largo plazo.

Por lo tanto, las recomendaciones de vacunación frente a VPH quedarían como sigue:

- Vacunación sistemática de niñas y niños a los 12 años. Pauta de 1 dosis.
- Captación de hombres y mujeres no vacunadas hasta los 18 años (incluidos). Pauta de 1 dosis.
- Personas no vacunadas con determinadas situaciones de riesgo hasta los 45 años (incluidos). Pauta de 1 dosis hasta los 25 años y 2 dosis a partir de los 26 años, separadas al menos 6 meses:
  - Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
  - Situación de prostitución.
- En personas no vacunadas con inmunosupresión pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo, y hasta los 45 años (incluidos), se recomienda siempre una pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses), independientemente de la edad de comienzo de la vacunación, incluyendo:
  - Síndrome WHIM (IDP): vacuna que cubra tipos 6 y 11.
  - Infección por VIH.
  - Trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos (independientemente del estado de vacunación previo en TPH).

Si ha recibido pauta con una o dos dosis con anterioridad, completar vacunación hasta 3 dosis.

- Mujeres, independientemente de la edad, que hayan recibido cualquier tratamiento por lesión intraepitelial de alto grado en cérvix (CIN2+). Pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses). La vacunación se realizará preferentemente antes del tratamiento de la lesión o, si no es posible, cuanto antes después de finalizar el tratamiento.

En cualquiera de las recomendaciones anteriores se aplicará una pauta de 3 dosis si coexiste una situación de inmunosupresión.



## Bibliografía

- <sup>1</sup> Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, octubre 2007. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH\\_2007.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_2007.pdf) [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>2</sup> Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/PapilomaVPH.pdf> . [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>3</sup> Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, marzo 2016. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/Revision\\_CalendarVacunacion.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/Revision_CalendarVacunacion.pdf) . [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>4</sup> Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf) . [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>5</sup> Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf) . [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>6</sup> Ministerio de Sanidad. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm> . [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>7</sup> Grupo de trabajo de VPH en varones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de Vacunación frente a VPH en varones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Recomendaciones\\_vacunacion\\_VPHVarones.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Recomendaciones_vacunacion_VPHVarones.pdf) . [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>8</sup> Grupo de trabajo de Recomendaciones de Vacunación frente a VPH de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendación de vacunación frente a VPH. Revisión de la estrategia de una dosis. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, febrero 2024. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH\\_recomendaciones\\_vacunacion\\_Revisionpauta1dosis.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_recomendaciones_vacunacion_Revisionpauta1dosis.pdf)
- <sup>9</sup> Falcaro M, Castañón A, Ndlela B et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet* 2021;398(10316):2084-2092 doi:/10.1016/S0140-6736(21)02178-4
- <sup>10</sup> World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, Octubre 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89(43):465-491.
- <sup>11</sup> Jit M, Choi YH, Laprise JF et al. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: How well do they need to protect? *Vaccine*. 2014;32(10):3237-3242 . doi:10.1016/j.vaccine.2014.03.098
- <sup>12</sup> Markowitz L. Evidence from clinical trials to inform decision-making on reduced dose HPV vaccination schedules. Summary of key data. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Strategic

- Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group on potential contribution of HPV vaccines and immunization towards cervical cancer elimination. Background Document and Report to SAGE, Abril 2022. Disponible en: [https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Slidedeck\\_Apr2022.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Slidedeck_Apr2022.pdf) [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>13</sup> Immunization, Vaccines and Biologicals. SAGE. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Octubre 2018 – Conclusions and Recommendations. Wkly Epidemiol Rec 2018;93:661-680
- <sup>14</sup> Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK et al. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. Clin Infect Dis 2020;70(4):608-614. doi:10.1093/cid/ciz239
- <sup>15</sup> Rodríguez 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. doi:10.1002/cncr.32700
- <sup>16</sup> Gargano JW, You M, Potter R et al. An Evaluation of Dose-Related HPV Vaccine Effectiveness Using Central Registries in Michigan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev . 2022;31(1):183-191. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-0625
- <sup>17</sup> Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group on potential contribution of HPV vaccines and immunization towards cervical cancer elimination. Background Document and Report to SAGE, Abril 2022. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage\\_meeting\\_april\\_2022](https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022) [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>18</sup> Barnabas RV, Brown ER, Onono MA et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. NEJM Evid 2022;1(5):EVIDo2100056. doi:10.1056/EVIDo2100056
- <sup>19</sup> Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, et al. Durability of single-dose HPV vaccination in young Kenyan women: randomized controlled trial 3-year results. Nat Med. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02658-0>
- <sup>20</sup> Basu P, Molvi S, Joshi S et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. Lancet Oncol 2021;22:1518-1529. doi: /10.1016/S1470-2045(21)00453-8
- <sup>21</sup> Kreimer AR, Sampson JN, Porras C et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. JNCI J Natl Cancer Inst 2020;112(10):1038-1046. doi:10.1093/jnci/djaa011
- <sup>22</sup> Baisley KJ, Whitworth HS, Chagalucha J et al. A dose-reduction HPV vaccine immunobridging trial of two HPV vaccines among adolescent girls in Tanzania (the DoRIS trial) - Study protocol for a randomised controlled trial. Contemp Clin Trials 2021;101:106266. doi:10.1016/j.cct.2021.106266
- <sup>23</sup> Baisley K, Kemp T, Kreimer A et al. Comparing one dose of HPV vaccine in girls aged 9-14 years in Tanzania (DoRIS) with one dose of HPV vaccine in historical cohorts: an immunobridging analysis of a randomised controlled trial. Lancet Glob Health. 2022 Oct;10(10):e1485-e1493. Doi:10.1016/S2214-109X(22)00306-0
- <sup>24</sup> World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, Abril 2022: conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec 2022;97:261-276.
- <sup>25</sup> Henschke N, Bergman H, Buckley B et al. Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, two doses, or three doses. Abril 2022. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage\\_meeting\\_april\\_2022](https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022) [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>26</sup> Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP et al. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness Against HPV Infection: Evaluation of One, Two, and Three Doses. J Infect Dis 2020;221:910-918. doi:10.1093/infdis/jiz555
- <sup>27</sup> Brotherton JM, Buddc 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. doi:10.1016/j.pvr.2019.100177
- <sup>28</sup> HPV Sub-Committee of the Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Official Sensitive – Draft Minute of the teleconference held on Friday 21 mayo 2020. Disponible en: <https://app.box.com/s/600veu6zr6s3gixv8mkt/file/696777313927> [consultado el 26 octubre de 2023].
- <sup>29</sup> Department of Health and Social Care. HPV immunisation programme: changes from Abril 2022 letter. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-immunisation-programme-changes-from-april-2022-letter> [consultado el 26 octubre de 2023].

- <sup>30</sup> JCVI interim advice on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme. 10 Febrero 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-interim-advice/jcvi-interim-advice-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme> [consultado el 26 octubre de 2023].
- <sup>31</sup> JCVI statement on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme. 5 Agosto 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme> [consultado el 26 octubre de 2023].
- <sup>32</sup> Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 3;70(4):608-614.
- <sup>33</sup> Prem K, Choi YH, Bénard É, et al. Global impact and cost-effectiveness of one-dose versus two-dose human papillomavirus vaccination schedules: a comparative modelling analysis. *BMC Med* **21**, 313 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02988-3>. [consultado el 6 de noviembre de 2023].
- <sup>34</sup> Palmer T, Kavanagh K, Cuschieri K. Invasive cervical cancer incidence following bivalent human papillomavirus vaccination: a population-based observational study of age at immunization, dose, and deprivation. *J Natl Cancer Inst*. Published on line ahead of print January 22, 2024. doi: 10.1093/jnci/djad263
- <sup>35</sup> Chungalucha J, Maxwell C, Mutani P, Kemp T, Indangasi J, Whitworth Het al. Durability of single-dose HPV vaccine immune responses up to 5 years post-vaccination in girls participating in the DoRIS trial in Tanzania (Free communication). EUROGIN 2024 (March). Disponible en: [https://www.eurogin.com/content/dam/markets/aest/eurogin/pdfs/2024/EUROGIN2024\\_Abstracts\\_FC.pdf](https://www.eurogin.com/content/dam/markets/aest/eurogin/pdfs/2024/EUROGIN2024_Abstracts_FC.pdf)
- <sup>36</sup> Jiamsiri S, Rhee C, Ahn H, Klinsupa W, Park S, Seo H, et al. Effectiveness of single dose or two doses of bivalent hpv vaccine (Cervarix) in female school students in Thailand. (Free communication). EUROGIN 2024 (March). Disponible en: [https://www.eurogin.com/content/dam/markets/aest/eurogin/pdfs/2024/EUROGIN2024\\_Abstracts\\_FC.pdf](https://www.eurogin.com/content/dam/markets/aest/eurogin/pdfs/2024/EUROGIN2024_Abstracts_FC.pdf)
- <sup>37</sup> Whitworth HS, Mounier-Jack S, Choi EM, Gallagher KE, Howard N , Kelly H, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to multidose vaccination regimens or no vaccination: An updated systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine: X* (19) 2024, 100486
- <sup>38</sup> Setiawan D, Nurulita NA, Khoirunnisa SM, Postma MJ (2024) The clinical effectiveness of one-dose vaccination with an HPV vaccine: A meta-analysis of 902,368 vaccinated women. *PLOS ONE* 19(1): e0290808.
- <sup>39</sup> Markowitz LE, Naleway AL, Lewis RM, Crane B, Querec TD, Weinmann S, Steinau M, Unger ER. Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: Evidence of direct and herd effects of vaccination. *Vaccine*. 2019 Jun 27;37(29):3918-3924.
- <sup>40</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Efficacy, effectiveness and safety of HPV vaccination in women with conisation: a systematic review and meta-analyses. Stockholm: ECDC; 2024.
- <sup>41</sup> Henere, C.; Torné, A.; Llupià, A.; Aldea, M.; Martí, C.; Glickman, A.; Saco, A.; Marimon, L.; Manzotti, C.; Rakislova, N.; et al. HPV Vaccination in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia Undergoing Excisional Treatment: Insights into Unsolved Questions. *Vaccines* 2022, 10, 887.
- <sup>42</sup> Kechagias K S, Kalliala I, Bowden S J, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Paraskevaidis E et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2022; 378 :e070135
- <sup>43</sup> Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, Diciembre 2022). Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>. [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>44</sup> Australian Government. Change to single dose HPV vaccine. Disponible en: <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-mark-butler-mp/media/change-to-single-dose-hpv-vaccine>. [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>45</sup> Department of Health and Aged Care. Australian Immunisation Handbook. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/human-papillomavirus-hpv#recommendations> . [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>46</sup> National Health Service (NHS). HPV vaccination programme: changes from September 2023 letter. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccination-programme-changes-from->

[september-2023-letter/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter](#) . [consultado el 26 de octubre de 2023].

- <sup>47</sup>Health Service Executive (HSE). HSE vaccination programme. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/pubinfo/schoolprog/hpv/hpv-vaccination-programme/hpv-vaccination-programme.html> . [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>48</sup> NIAC immunisation guidelines. Chapter 10. Human papillomavirus. Royal College of Physicians of Ireland. National Immunisation Advisory Committee (NIAC). Disponible en: [https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO\\_4a962f3d-d504-4c3c-aae9-968c04de60f5/](https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_4a962f3d-d504-4c3c-aae9-968c04de60f5/) [consultado el 26 de octubre de 2023].
- <sup>49</sup> ECDC. Human Papillomavirus Infection: Recommended vaccinations. Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38>
- <sup>50</sup> INSPQ. Calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain pour les personnes âgées de 20 ans et moins au Québec. Disponible en: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3495>