

# Resumen general de la evidencia actual publicada sobre la vacunación de dosis única contra el VPH

**El cáncer cervical es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres en los países de ingreso mediano bajo (PIMB). Más de medio millón de nuevos casos y 266,000 muertes ocurren anualmente, con más del 85% de las muertes en PIMB.**

La evidencia acumulada sugiere que una dosis única de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) puede ser suficiente para provocar una respuesta inmune que proteja contra la infección incidental y persistente del VPH, que son los requisitos previos necesarios para un mayor desarrollo de lesiones cervicales y, a largo plazo, del cáncer cervical.

Se están llevando a cabo ensayos clínicos, estudios observacionales y análisis de modelos para evaluar la eficacia, inmunogenicidad, efectividad y costo-efectividad de la vacunación de una sola dosis contra el VPH. Si se demuestra que es eficaz, la vacunación de una sola dosis contra el VPH podría facilitar nuevas opciones para los actuales programas nacionales al simplificar la entrega y reducir los

costos del programa. Para los PIMB 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 la vacuna contra el VPH en los programas nacionales de vacunación, protegiendo potencialmente a más niñas contra el cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas con el VPH.

Este resumen presenta una revisión y evaluación exhaustiva de la evidencia actual publicada para un programa de vacunación de dosis única contra el VPH. La revisión fue realizada por investigadores del Consorcio de Evaluación de Vacunas de Dosis Única contra el VPH.



## Acerca del Consorcio de Evaluación de Vacunas de Dosis Única contra el VPH

*El Consorcio de Evaluación de Vacunas de Dosis Única contra el VPH abarca nueve instituciones líderes en investigación independiente que trabajan juntas para recopilar y sintetizar la evidencia existente, así como evaluar nuevos datos sobre el potencial de la vacunación contra el VPH en dosis única. El objetivo del consorcio es evaluar esta evidencia para dar sustento a las discusiones de políticas globales y la orientación del programa, y para crear conciencia y comprensión acerca de sus implicaciones.*

*A medida que el proyecto se desarrolla, el Consorcio está coordinando con importantes grupos científicos y evaluando nuevos datos conforme van estando disponibles. Los expertos en modelación dentro del Consorcio están generando nueva evidencia a través del metaanálisis de los datos existentes y realizando análisis exploratorios para estimar el impacto y la relación costo-efectividad de los programas de dosis única en comparación con los programas de dosificación alternativos, con la finalidad de dar soporte a la toma de decisiones. El consorcio actualizará anualmente la base de la evidencia a lo largo del período del proyecto (2018-2021).*

*Los miembros del Consorcio trabajan en colaboración con la Organización Mundial de la Salud y GAVI (Alianza Global para la Vacunación e Inmunización), para compartir y discutir la base de la evidencia. El Consorcio también involucrará a las partes interesadas a nivel regional y nacional para recopilar perspectivas sobre las potenciales implicancias de la vacunación de dosis única contra el VPH para los países.*

## Antecedentes

### Vacunas contra el VPH y Esquema de Vacunación

En la actualidad es posible prevenir el desarrollo del cáncer cervical mediante la vacunación con cualquiera de las tres vacunas autorizadas: la vacuna bivalente (2vVPH), la vacuna tetravalente (4vVPH) y la vacuna nonavalente (9vVPH).

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda dos dosis de la vacuna contra el VPH para niñas de 9 a 14 años, con flexibilidad para la segunda dosis tan pronto como 5 meses después de la primera dosis. Las niñas de 15 años de edad o más y las que tienen un sistema inmunológico comprometido, incluidas las que han sido infectadas por el VIH, deben continuar recibiendo tres dosis según las recomendaciones originales de dosis.

## Evidencia actual

### Inmunogenicidad de las vacunas contra el VPH

Las vacunas contra el VPH son muy eficaces y, desde su introducción, han reducido significativamente las infecciones por VPH prevenibles con la vacuna y las lesiones cervicales precancerosas. Las respuestas de anticuerpos fuertes, consistentes y duraderas a las tres vacunas contra el VPH están bien documentadas. En mujeres jóvenes sanas, previamente no infectadas, las vacunas contra el VPH proporcionan una protección cercana al 100% contra los precánceres cervicales y alguna protección contra las verrugas genitales. Las respuestas inmunes en niñas y niños preadolescentes son aún más fuertes. La estabilidad de las respuestas de anticuerpos, ahora observada casi 10 años después de la vacunación, no tiene precedentes para una vacuna de subunidad. Este patrón de respuesta de anticuerpos es evidente incluso después de una dosis única de vacuna contra el VPH, como se ve en los datos observacionales de varios estudios clínicos.

### Ensayos clínicos

Hasta abril de 2018, no había datos sobre la inmunogenicidad, eficacia o efectividad de un esquema de vacunación de dosis única contra el VPH en comparación con los esquemas de dos y tres dosis que se originaron en estudios aleatorios diseñados específicamente para comparar grupos de una dosis con grupos de dos o tres dosis.

Los datos observacionales de los siguientes ensayos controlados aleatorizados, en los que las participantes no completaron su programa de dos o tres dosis, proporcionan alguna evidencia de que una dosis única de vacuna contra el VPH puede brindar protección contra la infección persistente del VPH con los genotipos de vacunas y generar respuestas inmunitarias protectoras.

### Estudios de eficacia de la vacuna de dosis única contra el VPH



#### Ensayo de la vacunas contra el VPH en

**Costa Rica** Los análisis de prueba principal post hoc indicaron que las mujeres que recibieron solo una dosis de 2vVPH tuvieron una eficacia de la vacuna similar a las que recibieron tres dosis, cuatro años después de la vacunación. Este hallazgo se vio reforzado por los datos de inmunogenicidad que muestran títulos de anticuerpos

estables para las receptoras de dosis únicas durante el mismo período. A un promedio de siete años de seguimiento, se observaron tasas igualmente bajas de infecciones por VPH, así como disminuciones leves, si las hubo, en los niveles de anticuerpos contra el VPH por grupo de dosis. Un análisis post hoc combinado con el ensayo PATRICIA, un ensayo de eficacia separado del 2vVPH, también sugirió que una dosis tenía una eficacia similar a tres dosis.



**Ensayo de la vacunas contra el VPH en la India** La población del estudio se sujetó a seguimiento durante siete años de observación, comparando a las niñas que recibieron una dosis, las que recibieron dos dosis ya sea con dos o seis meses de diferencia y las que recibieron las tres dosis. La frecuencia de las infecciones incidentales por VPH fue similar independientemente del número de dosis de vacuna recibidas y no se detectaron infecciones por VPH 16 persistentes en ningún grupo de dosis. La respuesta de anticuerpos después de una dosis única de 4vVPH también se midió en un estudio de cohorte observacional de múltiples grupos de dosificación de VPH en la India, que incluyó un gran número de receptoras de vacunas de una sola dosis de VPH.

## Estudios de inmunogenicidad de la vacuna de dosis única contra el VPH

**Estudio de Uganda** La media geométrica de los títulos de neutralización (MGT) después de una y dos dosis de la vacuna 2vVPH, medidas aproximadamente tres años después de la última dosis, no alcanzaron el umbral para ser declaradas no inferiores a tres dosis. Sin embargo, los niveles de MGT entre las adolescentes que recibieron solo una dosis en Uganda fueron aún más altos que las mujeres que recibieron una dosis única de 2vVPH en el ensayo de Costa Rica, entre las que se observó la eficacia de la vacuna cuatro años después de la vacunación. Además, en Uganda, aunque las respuestas inmunitarias fueron inferiores en el grupo de dosis única, fueron todavía cuatro veces más altas que la infección natural.



**Estudio de Fiji.** El análisis primario fue la comparación de las MGT de los anticuerpos neutralizantes específicos del VPH (NAb) contra el VPH 6, 11, 16 y 18 en niñas que previamente recibieron una o dos dosis de 4vVPH con niñas que recibieron tres dosis. Las receptoras de dosis única de la vacuna 4vVPH tuvieron títulos de anticuerpos neutralizantes (NAb) significativamente más bajos que las receptoras de dos o tres dosis; los títulos fueron de 5 a 30 veces más altos que en las niñas no vacunadas. No hubo diferencias en los títulos en niñas receptoras de dos dosis que recibieron la dosis 1 y la dosis 2 con menos o con más de seis meses de diferencia. Después de que se administró una dosis adicional de 2vVPH seis años después de la vacunación con 4vVPH,

los títulos de NAb para VPH 16 y 18 en el grupo de una dosis aumentaron 46 y 84 veces, lo que sugiere una fuerte respuesta anamnésica; y no fueron significativamente diferentes de los grupos de dos y tres dosis.

## Estudios observacionales no relacionados con ensayos, vínculos de registro y otros estudios

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía reciente sobre la efectividad de la vacunación contra el VPH según la cantidad de dosis a partir de estudios publicados entre el 1 de enero de 2007 y el 15 de junio de 2017.

El principal resultado medido fue la efectividad de la vacunación contra el VPH comparando la incidencia o la prevalencia de los puntos finales relacionados con el VPH entre las personas vacunadas con un número diferente de dosis (tres vs ninguna, dos vs ninguna, una vs ninguna, tres vs dos, tres vs una, dos vs una) de las vacunas 4vVPH o 2vVPH. La mayoría de los estudios posteriores a la aprobación que examinaron la efectividad de la vacuna contra el VPH según el número de dosis, reportaron la efectividad más alta con tres dosis, pero algunos no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dos y tres dosis.

En seis estudios (incluidos los estudios para ambas vacunas), en algunos análisis se observó una efectividad significativa para la vacunación de una sola dosis contra el VPH. La revisión sistemática resumió los diversos sesgos en estos estudios debido a las diferencias entre las personas que recibieron una serie completa de vacunación y las que no la recibieron.

Otros estudios prospectivos sobre la efectividad de la vacunación contra el VPH en el mundo real, mediante el examen de las personas vacunadas antes de la actividad sexual y el uso de métodos para reducir las posibles fuentes de sesgo y confusión, pueden ayudar a dar sustento a la política de vacunas.

## Evidencia basada en modelos

Se han utilizado análisis de modelos de manera extensa para evaluar los impactos en la salud y los efectos epidemiológicos, los impactos en los presupuestos y la relación costo-efectividad de las estrategias para prevenir las enfermedades relacionadas con el VPH en todo el mundo. Existen análisis limitados de modelos que evalúan la vacunación contra el VPH de dosis única, mismos que han utilizado datos de entornos en países de altos ingresos. Los análisis iniciales indican que si la elección es entre la no vacunación y la dosis única, es probable que una dosis única proporcione beneficios para la salud y tenga una buena relación calidad-precio. Esto se aplica incluso si la vacuna tiene una eficacia inferior a dos o más dosis, siempre y cuando la protección de dosis única dure al menos 10 años. Si la elección es entre una y dos dosis de vacunación, entonces la segunda dosis se convierte en la opción más costo-efectiva si se puede extender la protección hasta por lo menos 20 años.

La evidencia emergente sobre la eficacia y durabilidad de la vacuna a partir de los estudios en curso —y la extensión de esos análisis a entornos con perfiles epidemiológicos, demográficos y de comportamiento más variables—, será fundamental para llenar vacíos importantes de evidencia con respecto al impacto y el valor de la vacunación contra el VPH de dosis reducida.



## Próxima evidencia

Todavía se necesita más evidencia para determinar si una dosis única de vacuna contra el VPH puede proporcionar un nivel suficiente y duradero de eficacia contra la infección persistente por VPH, que permita respaldar una recomendación en apoyo a un cambio de política hacia una estrategia de vacunación de dosis única.

Los ensayos controlados aleatorizados prospectivos proporcionarán datos más definitivos acerca de si una dosis única de la vacunas contra el VPH puede proteger contra la infección persistente por VPH y aportarán datos de estudios de comparación ('immunobridging') con los ensayos en donde la eficacia ha sido demostrada.

Hay ensayos en curso en Costa Rica (ESCUDDO), Gambia (HANDS) y Tanzania (DoRIS); y comenzarán pronto en Kenia (KEN-SHE). Se llevarán a cabo estudios de impacto a gran escala en Armenia y Tailandia. ESCUDDO y KEN-SHE asignarán aleatoriamente a mujeres jóvenes a esquemas de dosis única. Los estudios HANDS, DoRIS y KEN-SHE se compararán con los ensayos de eficacia y se usará un inmunoensayo común en todas las vacunas para comparar directamente la respuesta inmunitaria independientemente de la vacuna recibida. Además, seguirán llegando datos de la respuesta inmunitaria a más largo plazo de los Ensayos de Vacunas de Costa Rica y de la India, así como observaciones de eficacia a más largo plazo.

Además, la próxima revisión sistemática de bibliografía examinará la inmunogenicidad de una dosis en comparación con dos o tres dosis de vacunas contra el VPH, así como la eficacia de una dosis en comparación con los regímenes de dos o tres dosis de la vacuna contra la infección por VPH, las verrugas anogenitales y los puntos finales de la enfermedad asociada al VPH. El Consorcio también repetirá la revisión sistemática de la bibliografía a medida que se publiquen nuevos estudios y se refuerce la nueva evidencia mediante el metaanálisis de los estudios de impacto poblacional, para aumentar la solidez del análisis con muestras más grandes, especialmente para grupos de dosis única.

La evidencia generada por el futuro trabajo de modelación se centrará en la integración en los modelos existentes de datos provenientes o no de ensayos y datos de efectividad, así como en la realización de análisis basados en modelos en países de ingreso mediano bajo (PIMB) con diferentes comportamientos sexuales y perfiles epidemiológicos.

La evidencia para el régimen de dosis única de vacunación contra el VPH es alentadora. Las limitaciones de los estudios anteriores se están superando con nuevos estudios, análisis de datos más sólidos y una mayor difusión de la evidencia. El Consorcio de Evaluación de Vacunas de Dosis Única contra el VPH continuará monitoreando la base de evidencia, la actualizará anualmente y compartirá los resultados ampliamente.



Photo: PATH/Mike Wang

### 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., el Instituto de Salud Reproductiva de Wits y la Organización Mundial de la Salud.

Además de los miembros del Consorcio, los representantes de las siguientes instituciones prestan sus servicios como asesores: International Agency for Research on Cancer; Medical Research Council Unit, The Gambia at LSHTM; Instituto Nacional de Salud Pública de México; Quebec Institut National de Santé Publique; Victoria Cytology Services, Australia; Universidad de Washington, USA; y el International Vaccine Institute, Corea del Sur.

Descargo de responsabilidad: El contenido, los hallazgos y las conclusiones de este informe son 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 [RHO.org/singledosehpv](http://RHO.org/singledosehpv)

Las consultas sobre este proyecto se pueden dirigir a: PATH Dr. D. Scott LaMontagne 2201 Westlake Avenue, Suite 200 Seattle, WA, 98121, United States [slamontagne@path.org](mailto:slamontagne@path.org) Setiembre 2018