

Vacuna nonavalente (Gardasil 9, ®) contra el Virus del Papiloma Humano (VPH)

Revisión Sistemática Rápida de Evidencia Versión 1. Julio, 2025

*Centro de evidencia, investigación para las decisiones
en salud*

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

Vicepresidenta Global de Excelencia en Salud

Nancy Yomayusa
MD. Medicina Interna-Nefrología. Esp.
Instituto Global para la Excelencia en el
Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K
Presidencia de Salud e Innovación

Grupo desarrollador

Comité Metodológico

Lina Sofía Morón-Duarte
Enf. MSc. Salud Pública.
PhD Epidemiología.
Directora proyectos en salud
Centro de Evidencia e Investigación
para las Decisiones
Instituto Global para la Excelencia en
el Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K

Adriana Patricia Rodríguez
Epidemiología. MSc.
Centro de Evidencia e Investigación
para las Decisiones
Instituto Global para la Excelencia en
el Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K

Kelly Chacón-Acevedo
Epidemiología Clínica MSc
Subgerente del Centro Evidencia
e Investigación para las Decisiones
Instituto Global para la Excelencia en
el Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K

Comité Temático

Martha Lucía Arias López
Vicepresidente de Riesgo en Salud
Vicepresidencia de Riesgo en Salud
Empresa Promotora de Salud Sanitas

Helia Giovanna Rojas Bermeo.
Gerente de Gestión del Riesgo Individual
en Salud.
Vicepresidencia De Riesgo En Salud
Empresa Promotora de Salud Sanitas

Juan Diego Gómez Suarez
Gerente Atención Primaria en Salud
Vicepresidencia de Atención Primaria
Empresa Promotora de Salud Sanitas

Paula Ximena Ramírez Barbosa
Dirección de Gestión del Conocimiento
Vicepresidencia de Riesgo en Salud
Empresa Promotora de Salud Sanitas

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty – IGEC-K no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty, Centro de Evidencia e Investigación para las Decisiones en Salud, Keralty. Vacuna nonavalente (Gardasil 9,[®]) contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). Julio 2025.

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, la evidencia aquí consolidada debe ser adaptada o ajustada conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica arriba.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty- Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencias, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan

y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Resumen	3
Introducción	4
1. Objetivo.....	6
2. Pregunta.....	6
3. Descripción de la tecnología.....	6
4. Metodología.....	7
4.1. Criterios de elegibilidad	8
4.1.1. Fuentes de información.....	8
4.1.2. Búsqueda de información	8
4.1.3. Tamización, selección y extracción	9
5. Resultados	9
5.1. Búsqueda, tamización y selección	9
5.2. Síntesis de la evidencia	9
6. Conclusiones	15
Eficacia.....	16
7. Consideraciones adicionales.....	17
8. Recomendaciones.....	20
9. Bibliografía.....	22
10. Anexos	24
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda revisiones sistemáticas	24
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.	26

Lista de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO	6
Tabla 2. Aprobación regulatoria de la vacuna GARDASIL®9 por la FDA y la EMA	7

Siglas y abreviaturas

2vHPV	Vacuna Bivalente contra el Virus del Papiloma Humano
4vHPV	Vacuna Tetravalente contra el Virus del Papiloma Humano
9vHPV	Vacuna Nonavalente contra el Virus del Papiloma Humano
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIN	Neoplasia Intraepitelial Cervical
FDA	Food and Drug Administration
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
IC	Intervalo de Confianza
OMS	Organización Mundial de la Salud
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura
VPH	Virus del Papiloma Humano

Resumen

Introducción: El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más común y está asociado a varios tipos de cáncer, siendo el cáncer de cuello uterino el más prevalente. La vacuna nonavalente (9vHPV) se desarrolló para ampliar la protección frente a los tipos oncogénicos de VPH.

Objetivo: Resumir la evidencia sobre la eficacia y seguridad de nonavalente contra el VPH (Gardasil®9)

Metodología: Se realizó una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023.

Resultados:

Se incluyeron 5 revisiones sistemáticas de la literatura y 2 revisiones económicas. La vacuna nonavalente (9vHPV) demostró alta eficacia (>90%) en la prevención de displasias de alto grado asociadas a cinco tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52 y 58) y equivalencia inmunológica con la tetravalente (4vHPV) frente a los tipos compartidos (6, 11, 16, 18). La seroconversión sostenida y la protección clínica se mantuvieron hasta 8 años. En términos de seguridad, se observaron reacciones locales más frecuentes (dolor, eritema), sin aumento de eventos adversos graves ni mortalidad. La evidencia económica sugiere que 9vHPV es costo-efectiva, incluso costo-ahorradora en varios escenarios, siendo más eficiente en esquemas con niñas entre 9 y 14 años, y en contextos con baja cobertura previa. Los principales determinantes fueron el precio, la duración de protección y el modelo de vacunación.

Conclusiones:

La vacuna nonavalente (9vHPV) ha demostrado una eficacia superior al 90 % en la prevención de lesiones de alto grado asociadas a cinco tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52 y 58), lo que amplía significativamente la protección frente al cáncer de cuello uterino. Su inclusión en los programas nacionales de inmunización representa una opción valiosa, pero debe evaluarse en función de la carga de enfermedad, los costos reales, la capacidad del sistema de salud y criterios de sostenibilidad y equidad. La OMS establece que cualquier vacuna contra el VPH puede ser utilizada en estos programas, siempre que cuente con respaldo científico suficiente y sea adecuada al contexto programático de cada país.

Palabras clave: Revisión Sistemática Rápida, Vacuna nonavalente, Virus del Papiloma Humano.

Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes a nivel mundial, con más de 200 genotipos identificados(1). Estos se clasifican en tipos de alto y bajo riesgo según su potencial oncogénico. Los tipos de alto riesgo, como el VPH-16 y VPH-18, están fuertemente asociados con el desarrollo de cánceres anogenitales (cervical, anal, vaginal, vulvar, peneano) y cáncer orofaríngeo (1,2). Estos tipos pueden persistir en el organismo y, en algunos casos, conducir a lesiones precancerosas que, si no se tratan, progresan a cáncer invasivo. Por otro lado, los tipos de bajo riesgo, como el VPH-6 y VPH-11, suelen causar condiciones benignas como verrugas genitales, que aunque no representan una amenaza vital, sí generan morbilidad, recurrencia y un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes(1,3).

El impacto del VPH en la salud pública es considerable. El cáncer de cuello uterino fue la cuarta causa de cáncer y muertes por cáncer en mujeres en 2022, con unos 660 000 nuevos casos y alrededor de 350 000 muertes en todo el mundo(4). Más del 95% de estos casos están relacionados con infecciones por VPH, especialmente por los tipos 16 y 18. Además, se calculan aproximadamente 45.000 cánceres asociados al VPH al año en Estados Unidos, de los cuales el 56% ocurren en mujeres(5). A esto se suman millones de casos de lesiones precancerosas, verrugas genitales y otros efectos no oncológicos que también representan una carga importante para los sistemas de salud.

La transmisión del VPH ocurre principalmente a través del contacto sexual, incluyendo relaciones vaginales, anales y orales, pero también mediante contacto piel con piel en la región genital, incluso sin penetración(1). Además, aunque de forma menos frecuente, puede presentarse transmisión vertical de madre a hijo durante el parto, y se ha documentado una mayor susceptibilidad a la infección durante el embarazo(1).

La prevalencia de los tipos específicos de VPH varía entre regiones del mundo, influenciada por factores como la demografía, comportamiento sexual, acceso a servicios de salud y programas de vacunación. En África subsahariana, los tipos más comunes son VPH-16, 18, 31, 35 y 45, en un contexto de altas tasas de cáncer cervical. En Asia, aunque el 16 y 18 siguen predominando, se observan patrones diferenciales con VPH-58 más común en China y VPH-52 en Japón. En Europa y América del Norte, además del predominio de 16 y 18, se reporta frecuencia de 31, 33 y 45, siendo el VPH-16 el principal responsable de cáncer orofaríngeo en Norteamérica. En América Latina, además del 16 y 18, también son frecuentes los tipos 31, 33 y 45, con variaciones entre países. Finalmente, en Oceanía, especialmente en Australia y Nueva Zelanda, la alta cobertura de vacunación ha reducido significativamente la prevalencia de los tipos oncogénicos(1).

En América Latina, en particular, la prevalencia del VPH cervical en mujeres con citología normal oscila entre el 16% y el 20%, superando la de regiones como Europa Occidental o América del Norte(1). Los tipos más comunes incluyen VPH-16, 18, 31, 33 y 45, y la región presenta importantes desafíos en el acceso a programas de tamización, diagnóstico oportuno y seguimiento, especialmente en zonas rurales o con población vulnerable(1).

Frente a esta carga epidemiológica, la prevención primaria mediante vacunación y la prevención secundaria mediante tamización y tratamiento de lesiones precursoras constituyen las estrategias más efectivas para controlar la enfermedad (6). A esto se suman esfuerzos en educación sexual, uso consistente del condón y reducción del número de parejas sexuales, los cuales, aunque con impacto limitado en la transmisión del virus, tienen un rol complementario en la prevención global del VPH (6).

El impacto del virus del papiloma humano (VPH) en la carga global de enfermedad, especialmente en mujeres, ha motivado el desarrollo de estrategias preventivas altamente costo-efectivas, siendo la vacunación una de las más relevantes. La evidencia disponible demuestra que las vacunas profilácticas contra el VPH tienen una alta efectividad en la prevención de infecciones persistentes y lesiones precancerosas asociadas a los tipos más oncogénicos del virus, particularmente el 16 y el 18 (2). Su uso sistemático ha generado resultados notables, como la disminución de verrugas genitales y de neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado, especialmente en países que han alcanzado altas coberturas de inmunización en población adolescente(7).

En América Latina, donde las tasas de cáncer de cuello uterino siguen siendo elevadas y los programas de tamización aún presentan barreras de acceso, la vacunación representa una oportunidad clave para reducir desigualdades en salud(8).

El cáncer de cuello uterino continúa siendo una preocupación importante de salud pública en Colombia. En el año 2020, se reportaron 4.742 nuevos casos y 2.490 muertes atribuibles a esta enfermedad(9). Para 2022, la tasa estimada de incidencia fue de 13,7 casos por cada 100.000 mujeres, con una tasa de mortalidad de 6,9 por 100.000(10). El VPH, especialmente los tipos de alto riesgo 16 y 18, está presente en aproximadamente el 70 % de los casos de cáncer cervical en Colombia(11).

Evaluar la vacuna nonavalente resulta fundamental para sustentar decisiones de política pública, priorización de recursos, y fortalecimiento de intervenciones orientadas a la eliminación del cáncer cervical como problema de salud pública, tal como propone la Estrategia Mundial de la OMS para el año 2030(6).

1. Objetivo

Resumir evidencia sobre la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente contra el Virus del Papiloma Humano (VPH)

2. Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente contra el Virus del Papiloma Humano (VPH)?

A continuación, en la Tabla 1. se describe la pregunta de investigación de acuerdo a los componentes propuesto en la estructura PICO.

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO

Población	Personas susceptibles de infección por VPH (niñas, niños, adolescentes, adultos jóvenes, dependiendo del enfoque)
Intervención	Vacuna nonavalente contra el VPH (Gardasil®9)
Comparador(es)	Placebo, ninguna vacunación, o vacunas bivalente (2v) o tetravalente (4v)
Desenlaces	<p>Eficacia prevención de infecciones, lesiones precancerosas, cáncer, verrugas genitales</p> <p>Seguridad Eventos adversos, reacciones locales o sistémicas</p>

Fuente: Elaboración propia

3. Descripción de la tecnología

Gardasil®9 es una vacuna recombinante no infecciosa desarrollada para prevenir enfermedades causadas por el virus del papiloma humano (VPH). Contiene partículas similares al virus (VLP, por sus siglas en inglés) que imitan la estructura del VPH, pero no contienen material genético viral, por lo que no pueden causar infección.

Está indicada para niñas, niños, mujeres y hombres de 9 a 45 años, y protege contra nueve tipos del VPH: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Estos tipos están asociados con:

Cánceres: de cuello uterino, vulva, vagina, ano, orofaringe y otras regiones de cabeza y cuello.

Lesiones precancerosas: como neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN), vulvares (VIN), vaginales (VaIN) y anales (AIN).

Verrugas genitales (condilomas acuminados).

La vacuna se produce mediante tecnología de ADN recombinante usando la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, que expresa la proteína L1 de cada tipo de VPH. Las proteínas se ensamblan en VLPs, se purifican y se combinan con un adyuvante de aluminio (AAHS) que mejora la respuesta inmune. Se administra por vía intramuscular en dos o tres dosis según la edad.

Antes de su implementación en los programas de inmunización, Gardasil®9 fue evaluada y aprobada por las principales agencias regulatorias internacionales. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) otorgaron su autorización basándose en estudios clínicos que demostraron su seguridad, inmunogenicidad y eficacia frente a múltiples tipos oncogénicos del virus del papiloma humano. A continuación, se presenta una comparación de las principales características regulatorias de la aprobación de esta vacuna en ambas regiones (*Tabla 2*).

Tabla 2. Aprobación regulatoria de la vacuna GARDASIL®9 por la FDA y la EMA (12,13)

Característica	FDA (EE. UU.)	EMA (Unión Europea)
Nombre comercial	Gardasil®9	Gardasil 9
Titular de la autorización	Merck & Co., Inc.	Sanofi Pasteur MSD
Fecha de primera aprobación	Diciembre de 2014	15 de abril de 2015
Edad aprobada inicialmente	Niñas y mujeres 9–26 años Niños y hombres 9–15 años	Niñas, mujeres, niños y hombres ≥9 años
Ampliación de edad	- Hombres 16–26 años (2015) - Hombres y mujeres 27–45 años (2018)	Indicaciones extendidas a adultos hasta los 45 años (actualización en 2020)
Tipos de VPH cubiertos	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Indicación principal	Prevención de cánceres (cervical, anal, orofaríngeo, etc.) y verrugas genitales	Prevención de cánceres (cervical, anal, orofaríngeo, etc.) y verrugas genitales
Esquema de vacunación	2 dosis (9–14 años) 3 dosis (≥15 años o inmunocomprometidos)	2 dosis (9–14 años) 3 dosis (≥15 años o inmunocomprometidos)
Proceso de autorización	Evaluación por la FDA (CBER)	Autorización centralizada para todos los países miembros de la UE
Condiciones especiales	No sustituye tamizaje; no protege frente a tipos no incluidos ni infecciones previas	Igual advertencia; no es tratamiento para lesiones existentes ni infecciones previas

4. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023.

4.1. Criterios de elegibilidad

4.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a RSL con o sin metaanálisis. Adicionalmente, la búsqueda se extendió a guías de práctica clínica o directrices y evaluaciones de tecnologías. La búsqueda se realizó en pubmed (**Anexo 1**), así como en sitios compiladores y desarrolladores de guías de práctica clínica, directrices entre otros.

4.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda en pubmed el 2 de mayo de 2025, de documentos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Población: personas susceptibles de infección por VPH (niñas, niños, adolescentes, adultos jóvenes)
- ✓ Intervención: Vacuna nonavalente contra el VPH (Gardasil®9)
- ✓ Comparación: Placebo, ninguna vacunación, o vacunas bivalente (2v) o tetravalente (4v)
- ✓ Tipos de estudios: Revisión sistemática de la literatura (RSL) con o sin metaanálisis
- ✓ Idioma: sin restricción.
- ✓ Tiempo: sin restricción
- ✓ Formato de publicación: reportes completos.

La búsqueda incluyó los siguientes términos: "Papillomavirus Vaccines" OR "HPV vaccine" OR "human papillomavirus vaccine" AND "Gardasil 9" OR "nonavalent" OR "9-valent" AND "efficacy" OR "safety" OR "immunogenicity", presentes en el título o el resumen de los estudios. Adicionalmente, se realizó una búsqueda complementaria para identificar estudios sobre evaluación económica, utilizando los términos ("Papillomavirus Vaccines"[Mesh] OR "HPV vaccine" OR "human papillomavirus vaccine") AND ("nonavalent" OR "9-valent" OR "Gardasil 9") AND ("Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "cost-effectiveness" OR "economic evaluation"). La sintaxis de búsqueda utilizada se puede encontrar en el **Anexo 1**. La búsqueda no se restringió en tiempo ni idioma. La búsqueda fue filtrada a RSL y metaanálisis. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA (**Anexo 2**).

4.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de los estudios, para esto la revisora verificó que cada documento cumpliera los criterios de elegibilidad. Los hallazgos de la evidencia disponible fueron resumidos de forma narrativa y a partir de tablas.

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia en el diagrama de flujo PRISMA, Anexo 2. Se identificaron 35 documentos, de los cuales se incluyeron 19 para este resumen de evidencia. 7 estudios se identificaron a partir de la búsqueda realizada en pubmed y 12 a través de búsqueda libre en Google Scholar y sitios compiladores y desarrolladores de guías de práctica clínica, directrices entre otros. Adicionalmente, se realizó una búsqueda complementaria sobre estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente (9vHPV), según esquemas de dosis, se encontraron 4 estudios que fueron descritos en el apartado de consideraciones adicionales.

5.2. Síntesis de la evidencia

Revisiones sistemáticas de la literatura: Eficacia y seguridad

En 2021, Kurosawa et al. publicaron una revisión sistemática que incluyó 36 estudios (32 ensayos clínicos y 4 observacionales), con el objetivo de evaluar los efectos a largo plazo de las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH), en particular la vacuna nonavalente (9vHPV). La síntesis de los datos mostró resultados favorables para la 9vHPV en términos de eficacia, duración de la inmunidad y seguridad a largo plazo. Entre los estudios incluidos, destacan cuatro ensayos clínicos centrados en la 9vHPV: el Latin American Study, el V503-001 (extensión), el V503-002 LTFU, y el estudio escandinavo, con seguimientos clínicos de hasta 8 años. En el Latin American Study, la 9vHPV mostró una eficacia del 92.3% en la prevención de displasias cervicales, vulvares y vaginales de alto grado asociadas a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58. El estudio V503-002 demostró una seropositividad mantenida entre el 90% y 99% a los 7 años postvacunación, sin aparición de nuevos casos de lesiones asociadas al VPH ni verrugas genitales durante el seguimiento. De forma consistente, el estudio escandinavo reportó ausencia de casos de CIN de alto grado atribuibles a los tipos cubiertos por la vacuna hasta 8 años después de la inmunización. En todos

los estudios, no se reportaron eventos adversos graves atribuibles a la vacuna, consolidando el perfil de seguridad de la 9vHPV. Estos hallazgos respaldan la durabilidad y efectividad de la vacunación con 9vHPV como estrategia de prevención primaria frente al cáncer asociado al VPH(14).

En 2021, Huang et al. publicaron una revisión sistemática con metaanálisis en red bayesiano, que incluyó 42 estudios y más de 160,000 participantes, con el objetivo de comparar la seguridad de las vacunas bivalente (2vHPV), tetravalente (4vHPV) y nonavalente (9vHPV) contra el VPH. El análisis se centró en eventos adversos locales, sistémicos y graves. En comparación con la tetravalente, la nonavalente mostró un aumento significativo en eventos adversos locales en el sitio de aplicación, como dolor o enrojecimiento (RR: 0.38; IC 95% CrI: 0.21 a 0.70). Respecto a eventos sistémicos (como fiebre, fatiga o dolor de cabeza), la 9vHPV presentó un perfil más favorable que la bivalente (RR: 1.25; IC 95% CrI: 1.06 a 1.49), ocupando una posición intermedia en el ranking de seguridad, por debajo del placebo y la 4vHPV, pero por encima de la 2vHPV. En cuanto a eventos adversos graves, no se observaron diferencias significativas entre la vacuna 9vHPV y los comparadores, lo que sugiere un perfil de seguridad aceptable. El metaanálisis no incluyó desenlaces de eficacia clínica. La certeza de la evidencia fue calificada como moderada a baja, principalmente por la heterogeneidad entre estudios y la falta de cegamiento en algunos de ellos(15).

En 2019, Bergman et al. publicaron una revisión sistemática con metaanálisis que incluyó tres ensayos clínicos aleatorizados que compararon la vacuna nonavalente (9vHPV) con la tetravalente (4vHPV) en mujeres y hombres de entre 9 y 26 años. Uno de estos estudios, realizado en mujeres de 16 a 26 años, reportó desenlaces clínicos y mostró una eficacia comparable entre ambas vacunas en la prevención del desenlace combinado de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN2+), adenocarcinoma in situ o cáncer cervical, con una razón de momios (OR) de 1.00 (IC 95%: 0.85 a 1.16), y una certeza de la evidencia alta. Aunque las vacunas ofrecieron protección equivalente frente a los tipos compartidos de VPH (6, 11, 16 y 18), la vacuna nonavalente indujo una mayor frecuencia de eventos adversos locales como dolor o enrojecimiento en el sitio de aplicación (905 por 1000 con 9vHPV frente a 846 por 1000 con 4vHPV; RR: 1.07, IC 95%: 1.05 a 1.08; certeza alta), sin diferencias significativas en la ocurrencia de eventos adversos graves (OR: 0.60, IC 95%: 0.14 a 2.61; certeza baja). Aunque la revisión no evaluó directamente la eficacia clínica de la vacuna 9vHPV frente a los cinco tipos adicionales (VPH 31, 33, 45, 52 y 58), se documentaron altas tasas de seroconversión sostenidas (>99%) para estos tipos, lo que respalda su potencial para ampliar la protección frente a cánceres y otras enfermedades asociadas al VPH(16).

En 2017, Signorelli et al. publicaron una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna nonavalente contra el VPH (9vHPV) en comparación con la vacuna tetravalente (4vHPV). Se incluyeron ocho ensayos clínicos controlados aleatorizados y dieciséis estudios registrados, con población entre 9 y 26 años, incluyendo mujeres

previamente vacunadas con 4vHPV, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y adolescentes de 9 a 15 años. Los participantes recibieron tres dosis de la vacuna. Los desenlaces evaluados incluyeron lesiones precancerosas (CIN2+), seroconversión, títulos de anticuerpos y eventos adversos. En mujeres de 16 a 26 años, la 9vHPV mostró una eficacia del 96,7% (IC 95%: 80,9 a 99,8) contra lesiones asociadas a los cinco tipos adicionales del VPH (31, 33, 45, 52, 58). Se observó no inferioridad inmunológica frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 comunes con la 4vHPV, y tasas de seroconversión superiores al 99% para todos los tipos cubiertos por la vacuna. La vacuna fue bien tolerada, aunque presentó una mayor frecuencia de reacciones locales como dolor en el sitio de inyección (91,6% vs. 84,9% con 4vHPV), pero sin diferencias relevantes en eventos adversos graves. Los autores concluyen que la 9vHPV ofrece una cobertura ampliada contra tipos oncogénicos adicionales y representa una herramienta prometedora en programas de vacunación contra el VPH, con un perfil de seguridad y eficacia favorable(17).

En 2017, Ferreira Costa et al. publicaron un metanálisis de tres ensayos clínicos aleatorizados con diseño doble ciego, con el objetivo de evaluar la seguridad de la vacuna nonavalente contra el VPH (9vHPV) en comparación con la vacuna tetravalente (4vHPV) en 27.465 mujeres de entre 9 y 26 años. Los participantes recibieron el esquema estándar de tres dosis de vacunación. Se evaluaron desenlaces como eventos adversos locales (dolor y eritema), eventos sistémicos (cefalea, fiebre, prurito, síntomas gastrointestinales), eventos adversos graves y mortalidad. El análisis mostró una mayor frecuencia de dolor en el sitio de aplicación con la 9vHPV (OR: 1.72; IC 95%: 1.62 a 1.82), así como de eritema (OR: 1.29; IC 95%: 1.21 a 1.36). Algunos eventos sistémicos también fueron más frecuentes con 9vHPV: fiebre (OR: 1.18; IC 95%: 1.03 a 1.36), prurito (OR: 1.44; IC 95%: 1.26 a 1.65), y síntomas gastrointestinales (OR: 1.24; IC 95%: 1.09 a 1.45), mientras que no se observaron diferencias significativas para cefalea o fatiga. Los eventos adversos graves fueron raros en ambos grupos (29 casos con 9vHPV vs. 23 con 4vHPV), al igual que las muertes (6 en cada grupo), y no se atribuyeron a la vacunación. El estudio concluye que la vacuna 9vHPV presenta un perfil de seguridad comparable al de la tetravalente, con eventos adversos leves más frecuentes pero clínicamente manejables, respaldando así su uso en programas de vacunación para mujeres jóvenes(18).

Revisiones sistemáticas de la literatura: Evaluaciones económicas

En 2020, Mahumud et al. publicaron una revisión sistemática sobre la costo-efectividad de la vacuna nonavalente contra el VPH (9vHPV), que incluyó 12 estudios realizados entre 2000 y 2019, con diferentes modelos económicos aplicados en países de altos y bajos ingresos. El objetivo fue evaluar la viabilidad económica de implementar la vacuna 9vHPV, comparando escenarios de vacunación según edad, sexo, cobertura, precio y modelo de entrega. De los 12 estudios incluidos, 10 concluyeron que la vacunación con 9vHPV era costo-efectiva, mientras que 2 (ambos en EE. UU.) no la consideraron costo-efectiva bajo los precios analizados (US\$162.74–174 por dosis). Cinco estudios reportaron que la vacuna era muy costo-

efectiva, y cuatro mostraron que era incluso costo-ahorradora. Por ejemplo, en Austria, el programa universal fue costo-ahorrador con un precio de vacuna de hasta US\$166.77. En Canadá, se estimó un ICER de US\$11,593 por QALY ganado, siendo costo-efectiva siempre que el precio total del esquema completo de vacunación (es decir, el costo de las 2 o 3 dosis requeridas por persona) no superara los US\$22.80. De forma similar, en países de bajos ingresos como Uganda y Kenia, se consideró muy costo-efectiva si el costo total por persona vacunada no excedía los US\$9.80 y US\$8.40, respectivamente. Los estudios utilizaron mayoritariamente modelos dinámicos con perspectiva social o del sistema de salud. La mayoría asumió una eficacia vacunal del 95% o más y protección de por vida, aunque un estudio usó una duración de 20 años. Se identificaron como principales determinantes del resultado económico: el precio de la vacuna, la duración de la protección, la cobertura vacunal, la tasa de descuento (generalmente 3%) y la inclusión del efecto de inmunidad de rebaño. Las unidades de medida de efectividad fueron principalmente los años de vida ajustados por calidad (QALYs). No se evaluaron desenlaces clínicos directos. La certeza de la evidencia fue variable, influida por supuestos del modelo, falta de datos locales y exclusión de efectos indirectos en algunos modelos estáticos.

En 2018, Ng et al. publicaron una revisión sistemática que incluyó 34 estudios económicos completos sobre la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH), con énfasis en tres estrategias: el uso de la vacuna nonavalente (9vHPV) frente a las versiones bi- y tetravalente, la vacunación neutral al género (adolescentes de ambos sexos), y la inmunización de múltiples cohortes de edad. La mayoría de los estudios se realizaron en países de ingresos altos (28/34), utilizando modelos dinámicos con perspectiva del pagador o del sistema de salud. La evaluación de calidad se realizó con las listas de verificación de la OMS, Drummond y CHEERS.

Respecto a la vacuna 9vHPV, seis estudios compararon su costo-efectividad frente a las versiones anteriores. La evidencia fue mixta: en Canadá y Austria, el uso de 9vHPV fue muy costo-efectivo o incluso costo-ahorrador si el costo adicional por dosis era bajo (por ejemplo, hasta US\$22.80 por esquema completo en Canadá). En cambio, en dos estudios de EE. UU., 9vHPV no fue costo-efectiva si el precio por dosis superaba los US\$162.74.

En cuanto a la vacunación neutral al género, 14 estudios analizaron su impacto. Se concluyó que esta estrategia era costo-efectiva solo si la cobertura en mujeres era inferior al 75% o si el precio de la vacuna era bajo. En contextos con alta cobertura femenina, la estrategia de solo vacunar mujeres seguía siendo más eficiente en términos económicos.

La vacunación de múltiples cohortes (por ejemplo, niñas de 12 a 25 años) fue analizada en 17 estudios. Esta estrategia fue más costo-efectiva en grupos de edad entre 9 y 14 años, y su efectividad disminuía con la edad, aunque seguía siendo aceptable si se mantenía un buen nivel de cobertura y el precio era razonable.

Entre los principales factores que influían en los resultados económicos se destacaron: precio por dosis, duración de la protección, eficacia asumida de la

vacuna, tasa de descuento (3% en la mayoría) y modelo utilizado (estático vs. dinámico). No se incluyeron desenlaces clínicos directos, ya que todos los resultados fueron estimaciones de costo-efectividad modeladas, expresadas en costos por QALY ganado. La certeza de la evidencia fue moderada y dependió en gran parte de la calidad metodológica y supuestos de cada estudio.

Esquemas en programas ampliados de inmunizaciones de algunos países.

El esquema de dosificación para la vacuna contra el virus del papiloma humano varía según la edad del receptor y las directrices del programa nacional de inmunización.

1. Directrices de CDC y ACOG, adoptadas por los Estados Unidos, quienes actualmente, cuenta con vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano que brinda protección contra 9 tipos oncogénicos (VPH-9v): 6/11/16/18/31/33/45/52/58 (19,20)

- ✓ Personas que inician la vacunación antes de los 15 años: Se recomienda un esquema de dos dosis. La segunda dosis se debe administrar entre 6 y 12 meses después de la primera.
- ✓ Personas que inician la vacunación entre los 15 y 26 años: Se recomienda un esquema de tres dosis, administradas a los 0, 1-2 y 6 meses.
- ✓ Adultos mayores entre 26 a 45 años, no vacunados previamente en este rango de edad, se puede considerar un esquema de tres dosis bajo un enfoque de toma de decisiones clínicas compartida, administradas a los 0, 1-2 y 6 meses.

Sin embargo, la Sociedad Americana del Cancer (ACS por sus siglas en el idioma inglés American Cancer Society) no aprueba esta última recomendación debido a la baja efectividad y el bajo potencial de prevención del cáncer en este grupo de edad(20).

2. Algunos países como Reino Unido, Australia, Canadá y España administran la VPH-9v con variaciones en el número de dosis y edad de administración(21-23):

Reino Unido y Australia

- ✓ Personas menores de 25 años, esquema de dosis única
- ✓ Personas entre los 26 y los 45 años, esquema de dos dosis, administradas a los 0 y 6 meses.
- ✓ Personas con el sistema inmunitario debilitado (inmunocomprometidos), se mantiene universalmente un esquema de tres dosis (ej. 0, 2 y 6 meses) para asegurar una respuesta inmunológica adecuada.

Canadá

- ✓ Personas menores de 20 años, esquema de dosis única.

- ✓ Personas entre los 21 y los 45 años, esquema de dos dosis, administradas a los 0 y 6 meses.
- ✓ Personas con el sistema inmunitario debilitado (inmunocomprometidos), se mantiene universalmente un esquema de tres dosis (ej. 0, 2 y 6 meses) para asegurar una respuesta inmunológica adecuada.

España

- ✓ Toda persona entre los 12 y los 18 años, esquema de dosis única.
- ✓ Personas con determinadas situaciones de riesgo hasta los 45 años, esquema de una dosis en hasta los 25 años y dos dosis a partir de los 26 años, administradas a los 0 y 6 meses.
- ✓ Personas no vacunadas con inmunosupresión pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo, y hasta los 45 años, se recomienda esquema 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.

- ✓ En mujeres que hayan recibido cualquier tratamiento por lesión intraepitelial de alto grado en cérvix (CIN2+). Se recomienda la vacunación antes del tratamiento de la lesión o, si no es posible, cuanto antes después de finalizar el tratamiento, con esquema de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses), independientemente de la edad.
3. Centro América y el Caribe y América Latina administra la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano que brinda protección contra 4 tipos onco-génicos (VPH-4v): 6/11/16/18 (24)
- ✓ Colombia(25,26):
 - En Colombia, la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) está incluida en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) desde la Ley 1626 de 2013, utilizando la vacuna tetravalente. Inicialmente dirigida a niñas escolarizadas desde cuarto grado con edad igual o mayor a 9 años y hasta grado 11, así como a niñas no escolarizadas de 9 a 17 años, su cobertura se amplió a partir de 2023 en el marco de la estrategia "Colombia sin cáncer de cuello uterino". Actualmente, la vacuna se administra de forma gratuita a personas (mujeres y hombres) entre los 9 y

17 años con un esquema de dosis única. En personas inmunosuprimidas, hombres y mujeres entre los 9 y 18 años, el esquema recomendado es de dos dosis, aplicadas a los 0 y 6 meses.

- ✓ México(27):
 - Personas (solo mujeres) a los 11 años ó entre los 12 y los 16 años sin antecedente vacunal ó menores de 19 años victimas de agresión sexual; deben recibir una dosis única de la vacuna contra el VPH.
 - Personas cisgénero y transgénero (hombres y mujeres) entre los 11 y los 49 años que viven con VIH; deben recibir un esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses).
- ✓ República Dominicana(28): Incluye personas (mujeres) a partir de los 9 a los 14 años con un esquema de dosis única.
- ✓ Perú(29):
 - Personas (hombres y mujeres) entre los 9 y los 13 años, llegando a cubrir hasta los 18 años, con un esquema de dosis única.
 - Personas (hombres y mujeres) entre los 9 y los 13 años portadores de VIH ó nacidos de madres portadoras del VIH; esquema de dos dosis (0 y 6 meses).
- ✓ Brasil(30):
 - Personas (hombres y mujeres) de 9 a 14 años; se recomienda un esquema de dosis única.
 - Personas (hombres y mujeres) inmunocomprometidas o en alto riesgo y en edad de 9 a 45 años, esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses): personas que viven con VIH, pacientes con trasplante de órgano sólido o médula ósea y pacientes oncológicos.
 - Personas inmunocompetentes víctimas de abuso sexual en edad 9 a 14 años; se recomienda un esquema de dos dosis (0 y 6 meses).
 - Personas inmunocompetentes (hombres y mujeres) que han sido víctimas de abuso sexual en edad de 15 a 45 años sin vacunación previa o con esquema incompleto; se recomienda esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses).
 - Personas en profilaxis Preexposición al VIH (PrEP) que no se han vacunado contra el VPH o tienen un esquema incompleto (según el esquema recomendado para su edad o situación especial) en edad de 15 a 45 años, el esquema recomendado es de tres dosis (0, 2 y 6 meses).
 - Pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) a partir de los 2 años. Esquema de tres dosis (0, 2 y 6 meses).
- ✓ Venezuela: No cuenta con ningún programa nacional de vacunación contra el virus de papiloma humano.

6. Conclusiones

A partir de cinco revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), se sintetizan a continuación los principales hallazgos sobre la eficacia y la seguridad de la vacuna nonavalente contra el VPH (9vHPV), en comparación con las vacunas bivalente

(2vHPV) y tetravalente (4vHPV), incluyendo resultados sobre inmunogenicidad, duración de la protección y eventos adversos.

Eficacia

- ✓ Alta eficacia contra tipos adicionales (VPH 31, 33, 45, 52 y 58):
 - Kurosawa et al. (2021) reportaron eficacia del 92.3% contra displasias de alto grado en el *Latin American Study*(14).
 - Signorelli et al. (2017) mostraron una eficacia del 96.7% contra estos mismos tipos en mujeres de 16–26 años(17).
- ✓ Equivalencia inmunológica con 4vHPV para tipos compartidos (VPH 6, 11, 16 y 18):
 - Signorelli et al. (2017) (17). y Bergman et al. (2019) (16) confirmaron no inferioridad inmunológica y eficacia comparable (OR: 1.00; IC 95%: 0.85 a 1.16) respecto a 4vHPV en prevenir lesiones CIN2+(17).
- ✓ Seroconversión sostenida y protección a largo plazo:
 - En el estudio V503-002, se observó una seropositividad mantenida entre el 90% y el 99% a los 7 años postvacunación con la vacuna nonavalente contra el VPH (9vHPV), sin aparición de nuevas lesiones asociadas al VPH ni verrugas genitales durante el seguimiento prolongado(14).
 - El estudio escandinavo reportó ausencia de lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado (CIN2+) atribuibles a los tipos de VPH incluidos en la vacuna hasta 8 años después de la inmunización, lo que respalda su protección clínica a largo plazo(14).

Seguridad

- ✓ Mayor frecuencia de reacciones locales con 9vHPV:
 - Dolor en el sitio de aplicación fue más frecuente con 9vHPV (91.6% vs. 84.9% con 4vHPV en Signorelli et al(17)., y OR: 1.72 en Ferreira Costa et al. (18)).
 - Eritema, fiebre, prurito y síntomas gastrointestinales también fueron más frecuentes (Ferreira Costa et al., 2017(18)).
- ✓ Eventos adversos sistémicos y graves:
 - Huang et al. (2021) reportaron que la 9vHPV fue más segura que la 2vHPV para eventos sistémicos (RR: 1.25, IC CrI: 1.06 a 1.49) y con riesgo similar de eventos adversos graves frente a 2vHPV y 4vHPV.
 - Ferreira Costa et al. (18) y Bergman et al. coinciden en que no hubo diferencias significativas en eventos graves ni en mortalidad, y que estos eventos fueron raros.
- ✓ Perfil general de seguridad aceptable:
 - Todos los estudios coinciden en que la vacuna 9vHPV tiene un perfil de seguridad favorable, con efectos adversos leves más frecuentes pero clínicamente manejables, y sin evidencia de riesgo aumentado de eventos graves o muertes atribuibles a la vacunación.

A continuación, se presentan las principales conclusiones derivadas de dos RSL, que sintetizan los hallazgos de modelos económicos aplicados en países de ingresos altos y bajos, considerando variables como el precio de la vacuna, la cobertura, la duración de la protección, y el enfoque poblacional de la estrategia de vacunación.

- ✓ La vacuna nonavalente contra el VPH (9vHPV) ha demostrado ser generalmente costo-efectiva, y en algunos escenarios incluso costo-ahorradora, especialmente cuando el precio del esquema completo de vacunación (2 o 3 dosis por persona) es bajo.
 - En Canadá, se estimó un ICER de US\$11,593 por QALY ganado, siendo costo-efectiva si el costo adicional por persona no superaba los US\$22.80. En Austria, el programa universal fue costo-ahorrador con precios de hasta US\$166.77 por esquema completo(31,32).
 - En países de bajos ingresos, como Uganda y Kenia, se consideró muy costo-efectiva si el costo total del esquema completo de vacunación por persona no excedía US\$9.80 y US\$8.40, respectivamente(31).
- ✓ La vacunación dirigida a niñas de 9 a 14 años fue la estrategia más costo-efectiva. Estrategias ampliadas como la vacunación a hombres o múltiples cohortes de edad también pueden ser costo-efectivas, pero principalmente en contextos donde la cobertura vacunal en mujeres es baja (por ejemplo, menor al 75%).
- ✓ En esos escenarios, vacunar a los hombres incrementa el efecto de protección poblacional y mejora la relación costo-beneficio de la intervención(32).
- ✓ Los factores determinantes de la costo-efectividad identificados en ambos estudios incluyen:
 - Precio de la vacuna por dosis,
 - Duración de la protección (la mayoría de estudios asumieron protección de por vida),
 - Cobertura vacunal alcanzada,
 - Modelo utilizado (la mayoría empleó modelos dinámicos con efecto rebote),
 - Tasa de descuento aplicada (generalmente del 3%), y
 - Eficacia asumida, frecuentemente del 95% o más(31,32).

7. Consideraciones adicionales

Diversos estudios recientes han explorado esquemas alternativos de vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH), incluyendo el uso de una sola dosis o esquemas mixtos con diferentes tipos de vacunas. Estas investigaciones han cobrado especial relevancia en el contexto de programas de vacunación que enfrentan desafíos logísticos, restricciones presupuestarias o cambios en la disponibilidad de productos vacunales. Alineada con esta nueva evidencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que una sola dosis de vacuna contra el VPH puede ofrecer una protección comparable a la de esquemas de dos o tres dosis en poblaciones específicas. El documento también señala que el esquema de una dosis facilita la

implementación programática, reduce costos y mejora la cobertura. Asimismo, la OMS reconoce la intercambiabilidad entre vacunas, permitiendo completar esquemas con una vacuna diferente cuando sea necesario(33). A continuación, se resumen algunos de los estudios más relevantes que aportan evidencia sobre la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de estas estrategias, y que respaldan el uso flexible de esquemas vacunales en función de las condiciones del sistema de salud y de las poblaciones objetivo.

En 2018, Schwarz et al. publicaron un estudio aleatorizado controlado con el objetivo de evaluar la inmunogenicidad y seguridad de esquemas mixtos de vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) en niños y niñas de 9 a 10 años. El estudio comparó dos dosis de la vacuna nonavalente (9vHPV) con esquemas combinados de una dosis de 9vHPV y una de la vacuna bivalente (2vHPV), administradas en distintos órdenes y con un intervalo de seis meses entre ambas. La población del estudio incluyó 371 participantes, distribuidos aleatoriamente en tres grupos: (a) dos dosis de 9vHPV, (b) 2vHPV seguida de 9vHPV, y (c) 9vHPV seguida de 2vHPV. Se evaluaron los niveles de anticuerpos frente a los 9 tipos de VPH contenidos en la vacuna nonavalente, mediante ELISA, a uno y seis meses después de la primera dosis, y un mes después de la segunda. Tras la primera dosis, la seropositividad fue del 99.4% al 100% para todos los tipos de VPH incluidos en 9vHPV, mientras que con 2vHPV fue del 100% solo para VPH 16 y 18, y entre 50% y 76.7% para los otros tipos no cubiertos por dicha vacuna. Después de la segunda dosis, todos los participantes mostraron seropositividad para los 9 tipos incluidos en la vacuna nonavalente, independientemente del esquema aplicado. Se observó que los títulos de anticuerpos (GMTs) contra VPH 16 y 18 fueron más altos en los grupos con esquemas mixtos, mientras que los títulos para los otros siete tipos fueron más elevados en el grupo que recibió dos dosis de 9vHPV. En cuanto a la seguridad, los eventos adversos fueron más frecuentes en quienes recibieron 2vHPV como primera dosis, pero no se encontraron diferencias entre los grupos después de la segunda dosis. No se reportaron eventos adversos graves. Los hallazgos indican que los esquemas mixtos de vacunación con 9vHPV y 2vHPV son altamente inmunogénicos y seguros, y sugieren que se puede alcanzar una protección adecuada frente a los tipos oncogénicos de VPH, independientemente del orden de administración de las vacunas(34).

En 2019, Gilca et al. publicaron un estudio exploratorio cuyo objetivo fue evaluar la persistencia de anticuerpos tras una única dosis de la vacuna tetravalente contra el VPH (4vHPV), así como la respuesta inmunológica a una dosis posterior de la vacuna nonavalente (9vHPV) administrada entre 3 y 8 años después. Esta investigación buscó aportar evidencia relevante para los programas de vacunación que han cambiado de esquema o formulación, especialmente en contextos donde la 4vHPV ya no está disponible. El estudio incluyó 31 adolescentes (edad media: 15.5 años) previamente vacunadas con una sola dosis de 4vHPV. Se recolectaron muestras sanguíneas justo antes y un mes después de administrar la dosis de 9vHPV. Antes

de esta dosis, todas las participantes eran seropositivas a los 4 tipos de VPH incluidos en la vacuna tetravalente, y entre el 58% y 87% también presentaban anticuerpos frente a los cinco tipos adicionales incluidos en la 9vHPV, lo cual sugiere inmunogenicidad cruzada o efecto priming prolongado. Tras la administración de la 9vHPV, el 100% de las participantes fueron seropositivas a los 9 tipos de VPH, con un incremento en los títulos promedio geométricos de anticuerpos (GMTs) entre 36 y 89 veces respecto a los niveles previos. Este aumento fue particularmente elevado en quienes eran seronegativas antes de recibir la 9vHPV, indicando un efecto potenciador significativo. En términos de seguridad, no se reportaron eventos adversos graves durante el seguimiento de un mes posterior a la vacunación. Los autores concluyen que una sola dosis de 4vHPV induce un priming inmunológico duradero, y que la administración posterior de una dosis de 9vHPV resulta en una respuesta inmunitaria robusta y segura, lo cual respalda la posibilidad de completar esquemas incompletos de vacunación con la formulación nonavalente, especialmente en contextos de transición programática o falta de disponibilidad de la vacuna tetravalente(35).

En 2022, Barnabas et al. publicaron los resultados del estudio clínico aleatorizado KEN SHE, diseñado para evaluar la eficacia de una sola dosis de vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en mujeres jóvenes africanas. El objetivo principal fue determinar si una única dosis de la vacuna nonavalente (9vHPV, Gardasil 9) o bivalente (2vHPV, Cervarix) era eficaz para prevenir infecciones persistentes por VPH. El estudio se realizó en Kenia e incluyó a 2.275 mujeres de entre 15 y 20 años, VIH negativas y sin infección actual por VPH al inicio del seguimiento. Las participantes fueron aleatorizadas para recibir una dosis única de 9vHPV, 2vHPV o una vacuna contra meningococo (grupo control). Tras un seguimiento de 36 meses, los resultados mostraron que la eficacia frente a la infección persistente por los tipos de VPH 16 y 18 fue del 96.0% (IC 95%: 81.0–99.3) para la vacuna 9vHPV y del 97.5% (IC 95%: 86.7–99.7) para la 2vHPV. En el caso de la vacuna nonavalente, la eficacia frente a los siete tipos de alto riesgo cubiertos por esta formulación (VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) fue del 88.9% (IC 95%: 68.5–96.1). Todos los casos de infección persistente detectados en el grupo que recibió la 9vHPV se debieron a tipos de VPH no incluidos en la vacuna. En cuanto a seguridad, no se reportaron eventos adversos graves atribuibles a la vacunación. El perfil de seguridad fue similar entre los tres grupos del estudio, lo que refuerza la aceptabilidad del esquema de dosis única. Los hallazgos del estudio KEN SHE ofrecen evidencia robusta que respalda la alta eficacia protectora de una sola dosis de la vacuna contra el VPH, tanto en su formulación bivalente como nonavalente, en mujeres adolescentes previamente no expuestas. Estos resultados fortalecen las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que permiten esquemas de una sola dosis, especialmente en contextos de bajos recursos, donde los desafíos logísticos y económicos limitan la implementación de esquemas múltiples de vacunación(36).

En 2022, Watson-Jones et al. publicaron los resultados del ensayo clínico DoRIS (Dosing HPV Vaccine in Tanzanian Girls), un estudio aleatorizado, abierto y de no inferioridad realizado en Tanzania. El objetivo fue evaluar la inmunogenicidad y seguridad

de una sola dosis de vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en comparación con dos o tres dosis, en niñas de entre 9 y 14 años. Este estudio se enfocó en dos tipos de vacunas: la bivalente (2vHPV, Cervarix) y la nonavalente (9vHPV, Gardasil 9). Un total de 930 niñas VIH-negativas fueron asignadas aleatoriamente a recibir una, dos o tres dosis de una de las dos vacunas. La medida principal fue la proporción de niñas seropositivas para los tipos VPH 16 y 18 a los 24 meses después de la primera dosis, así como los títulos de anticuerpos específicos (GMTs). Los resultados mostraron que, a los 24 meses, el 99–100% de las niñas que recibieron una sola dosis seguían siendo seropositivas frente a VPH 16 y 18. Aunque los niveles de anticuerpos fueron menores en comparación con los esquemas de dos o tres dosis, la respuesta inmunitaria fue considerada no inferior, con niveles significativamente superiores a los observados tras infección natural. Estos hallazgos sugieren un efecto de priming inmunológico suficiente con una sola dosis. En cuanto a seguridad, no se reportaron eventos adversos graves relacionados con la vacunación en ninguno de los grupos. El perfil de seguridad fue similar entre los diferentes esquemas de dosificación y tipos de vacuna. Los hallazgos del estudio DoRIS proporcionan evidencia sólida de la inmunogenicidad sostenida y seguridad de una sola dosis de vacuna contra el VPH en niñas adolescentes. Este estudio respalda la posibilidad de implementar esquemas de dosis única como parte de estrategias de salud pública para mejorar la cobertura de vacunación y reducir los costos en contextos de recursos limitados(37).

8. Recomendaciones

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través del Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE)(38), recomienda adoptar un esquema de vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) diferenciado según la edad y la condición clínica, utilizando productos vacunales que cuenten con evidencia suficiente de eficacia en esquemas de dosis única o reducida. Esta orientación general se resume de la siguiente manera:

- Una dosis para niñas y niños sanos de 9 a 14 años.
- Dos dosis para personas de 15 años o más sin inmunocompromiso.
- Tres dosis para personas con VIH u otras condiciones de inmunosupresión, independientemente de la edad.

Estas recomendaciones pueden aplicarse con vacunas contra el VPH que hayan demostrado eficacia en esquemas de dosis única o reducida, como las vacunas bivalente (2vHPV), tetravalente (4vHPV) o nonavalente (9vHPV)(38). La OMS no establece una preferencia exclusiva por ninguna de estas vacunas, sino que enfatiza el uso de aquellas que cuenten con respaldo científico y estén disponibles según la realidad programática de cada país. El objetivo central es lograr la mayor cobertura posible antes de los 15 años, con al menos una dosis, como medida clave para alcanzar la eliminación del cáncer de cuello uterino como problema de salud pública(38).

En este marco, se recomienda que los diferentes países evalúen programáticamente la vacuna nonavalente (9vHPV) como una opción a considerar dentro de sus programas nacionales de inmunización, dadas su cobertura ampliada frente a cinco tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52 y 58) y la evidencia disponible que respalda una eficacia superior al 90 % en la prevención de lesiones de alto grado asociadas a dichos tipos. No obstante, antes de adoptar esquemas ampliados o incluir nuevas poblaciones, se sugiere realizar un análisis de costo-efectividad ajustado al contexto nacional, considerando la carga de enfermedad, los precios reales de adquisición, la capacidad operativa del sistema de salud y los principios de sostenibilidad, eficiencia y equidad. Esta recomendación reconoce que las vacunas 2vHPV y 4vHPV siguen siendo opciones apropiadas, eficaces y avaladas por la OMS para prevenir los tipos oncogénicos de mayor riesgo (16 y 18).

9. Bibliografía

1. Wolf J, Kist LF, Pereira SB, Quessada MA, Petek H, Pille A, et al. Human papillomavirus infection: Epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. *Rev Med Virol.* 2024;34(3):e2537.
2. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis.* 15 de agosto de 2016;63(4):519-27.
3. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 1 de mayo de 2015;15(5):565-80.
4. Cancer Tomorrow [Internet]. [citado 12 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
5. Human papillomavirus and cancer [Internet]. [citado 12 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
6. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. [citado 12 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
7. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 1 de mayo de 2015;15(5):565-80.
8. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 1 de julio de 2016;4(7):e453-63.
9. Por una Colombia sin cáncer de cuello uterino [Internet]. [citado 2 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Paginas/por-una-colombia-sin-cancer-de-cuello-uterino.aspx?utm_source=chatgpt.com
10. Día mundial de la prevención del cáncer de cuello uterino 2025 [Internet]. Cuenta de Alto Costo. [citado 2 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/noticias/dia-mundial-de-la-prevencion-del-cancer-de-cuello-uterino-2025/>
11. Amézquita M, Silva GC, Restrepo DA, Ibata LM, Niño R, Bustacara M, et al. Análisis del impacto presupuestal en Colombia de la prueba de HPV con genotipificación comparada con la citología. *Biomédica.* 1 de junio de 2022;42(2):290-301.
12. Research C for BE and. GARDASIL 9. FDA [Internet]. 26 de marzo de 2025 [citado 12 de mayo de 2025]; Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9>
13. Gardasil 9 | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citado 12 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>
14. Kurosawa M, Sekine M, Yamaguchi M, Kudo R, Hanley SJB, Hara M, et al. Long-Term Effects of Human Papillomavirus Vaccination in Clinical Trials and Real-World Data: A Systematic Review. *Vaccines.* 8 de febrero de 2022;10(2):256.
15. Huang R, Gan R, Zhang D, Xiao J. The comparative safety of human papillomavirus vaccines: A Bayesian network meta-analysis. *J Med Virol.* febrero de 2022;94(2):729-36.

16. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 de noviembre de 2019;2019(11):CD013479.
17. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, Cella P, Audisio RA, Lombardi A, et al. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiol Infect*. julio de 2017;145(10):1962-82.
18. Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, da Costa Lima PH, Giraldo PC, Gonçalves AK. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Immunol Res*. 2017;2017:3736201.
19. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2025 [citado 10 de junio de 2025]. ACIP Recommendations. Disponible en: <https://www.cdc.gov/acip/vaccine-recommendations/index.html>
20. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Smith RA, Fontham ETH, American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. *CA Cancer J Clin*. julio de 2020;70(4):274-80.
21. Canada PHA of. Human papillomavirus (HPV) vaccines: Canadian Immunization Guide [Internet]. 2007 [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html>
22. nhs.uk [Internet]. 2024 [citado 10 de junio de 2025]. HPV vaccine. Disponible en: <https://www.nhs.uk/vaccinations/hpv-vaccine/>
23. Care AGD of H and A. Australian Government Department of Health and Aged Care [Internet]. Australian Government Department of Health and Aged Care; 2025 [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.health.gov.au/>
24. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022 [Internet]. [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
25. Guía de Práctica Clínica (GPC) para lesiones preneoplásicas de cuello uterino, versión anticipada 2025 (Instituto Nacional de Cancerología – INC) [Internet]. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/informacion-sobre-cancer-para-profesionales/guias-protocolos-1/guias-practica-clinica-gpc-informadas/gpc-publicacion-anticipada?utm_source=chatgpt.com
26. Ministerio de Salud y Protección Social – Lineamientos técnicos para vacunación contra el VPH (julio 2024), donde se establece el esquema de dosis única (9-17 años en personas sanas) y dos dosis (0 y 6 meses) para personas inmunosuprimidas [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/lineamientos-vacunacion-contra-virus-papiloma-humano-ninas-ninos.pdf?utm_source=chatgpt.com
27. Adolescencia CN para la S de la I y. gob.mx. [citado 10 de junio de 2025]. Lineamientos de la Campaña de Vacunación contra el VPH 2024. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud%7Ccensia/documentos/lineamientos-de-la-campana-de-vacunacion-contra-el-vph-2024>
28. Ministro Víctor Atallah anuncia que niños serán vacunados contra el VPH, por primera vez en el país | Presidencia de la República Dominicana [Internet]. [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://presidencia.gob.do/noticias/ministro-victor-atallah-anuncia-que-ninos-seran-vacunados-contra-el-vph-por-primera-vez-en>
29. Resolución Ministerial N.º 022-2024-MINSA [Internet]. [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/5051478-022-2024-minsa>
30. em 08/04/2024 14h10 P em 02/04/2024 11h34 A. Ministério da Saúde. [citado 10 de junio de 2025]. Ministério da Saúde adota esquema de vacinação em dose única contra o HPV. Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/ministerio-da-saude-adota-esquema-de-vacinacao-em-dose-unica-contra-o-hpv>
31. Mahumud RA, Alam K, Keramat SA, Ormsby GM, Dunn J, Gow J. Cost-effectiveness evaluations of the 9-Valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Evidence from a systematic review. *PloS One*. 2020;15(6):e0233499.

32. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine*. 3 de mayo de 2018;36(19):2529-44.
33. Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccine product choice [Internet]. [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240100930>
34. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine - A randomized clinical trial. *Vaccine*. 12 de noviembre de 2018;36(46):7017-24.
35. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Antibody persistence after a single dose of quadrivalent HPV vaccine and the effect of a dose of nonavalent vaccine given 3-8 years later - an exploratory study. *Hum Vaccines Immunother*. 2019;15(2):503-7.
36. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Efficacy of Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination among Young African Women. *NEJM Evid*. 26 de abril de 2022;1(5):EVIDoa2100056.
37. Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H, Pinto L, Mutani P, Indangasi J, et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Glob Health*. 1 de octubre de 2022;10(10):e1473-84.
38. WHO. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group on potential contribution of HPV vaccines and immunization towards cervical cancer elimination [Internet]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-background-document--report-march-2022.pdf?sfvrsn=b600e252_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-background-document--report-march-2022.pdf?sfvrsn=b600e252_1)

10. Anexos

Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda revisiones sistemáticas

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	02/05/2025
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Filters: meta-analysis; systematicreview
Estrategia de búsqueda	("Papillomavirus Vaccines"[Mesh] OR "HPV vaccine" OR "human papillomavirus vaccine") AND ("Gardasil 9" OR "nonavalent" OR "9-valent") AND ("efficacy" OR "safety" OR "immunogenicity")

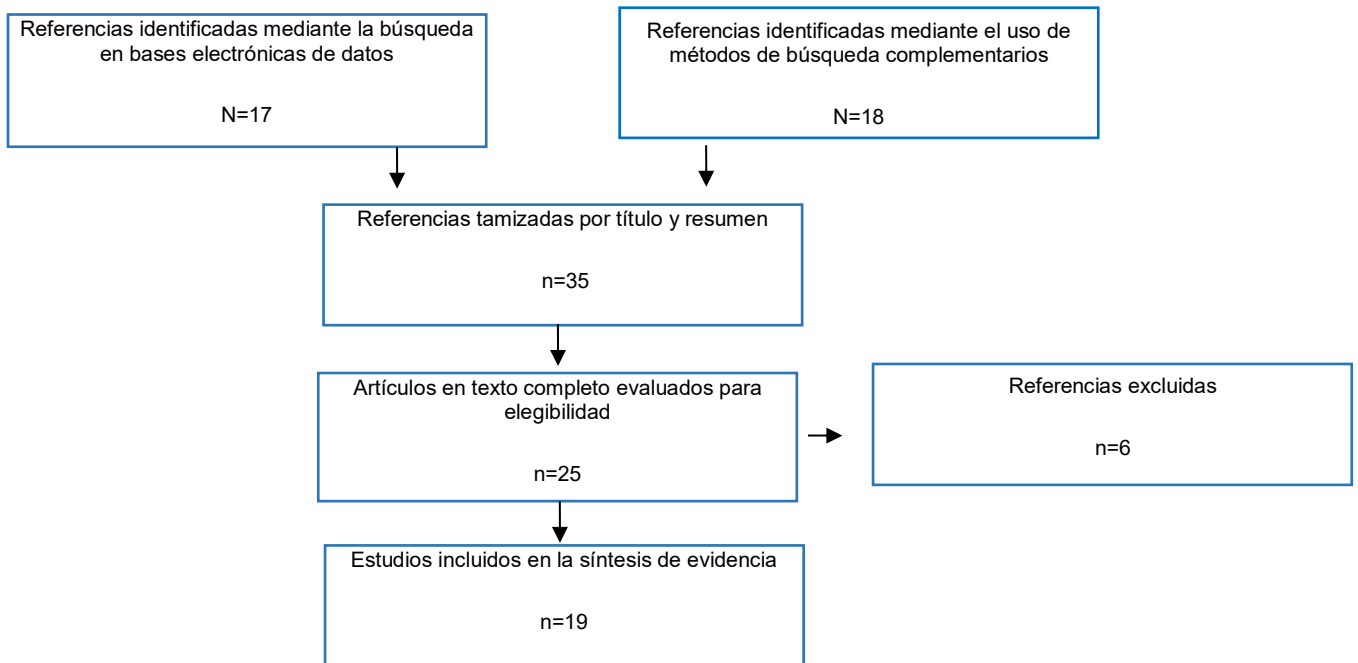
Referencias identificadas	14
---------------------------	----

Fuente: Elaboración propia

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	30/04/2024
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	
Estrategia de búsqueda	("Papillomavirus Vaccines"[Mesh] OR "HPV vaccine" OR "human papillomavirus vaccine") AND ("nonavalent" OR "9-valent" OR "Gardasil 9") AND ("Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "cost-effectiveness" OR "economic evaluation")
Referencias identificadas	3

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia

