

# Vacunación profiláctica contra el VPH en adultos: inmunogenicidad, eficacia y prevención de lesiones orofaríngeas. Revisión estructurada y recomendaciones basadas en evidencia. Parte I

Angélica Silva-Figueroa<sup>1,2</sup>, Felipe Carvajal-Villaruel<sup>3,4</sup>, Francisca Correa-Vega<sup>5</sup>, Alejandra Gallego-Cifuentes<sup>6</sup>, Augusto León-Ramírez<sup>7</sup>, Marcelo Veloso-Olivares<sup>8</sup>

## Prophylactic HPV vaccination in adults: immunogenicity, efficacy, and prevention of oropharyngeal lesions. A structured review and evidence-based recommendations. Part I

**Background:** This two-part evidence-based technical recommendation examines prophylactic HPV vaccination and its potential impact on head and neck disease in adults, using a structured literature review and GRADE certainty ratings. Part 1 (scope): methods; benign oral/oropharyngeal lesions and oral HPV DNA; dose schedules (one vs two/three doses); special groups (e.g., people living with HIV, transplant, immunomodulated). Part 2 (scope): prevention of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC); post-diagnosis vaccination in OPSCC; long-term projections from transmission/cost-effectiveness models; practice recommendations and research priorities. **Methods:** Searches (2009-2025) in MEDLINE and complementary databases; predefined eligibility; duplicate screening/extraction; narrative and tabular synthesis by axis; risk of bias and GRADE. **Findings:** Direct comparative evidence that vaccination reduces incidence or recurrence of benign oral/oropharyngeal lesions in adults is absent; signals for lower oral HPV DNA prevalence are indirect and imprecise (very low certainty). One-dose schedules show durable immunogenicity and protection against anogenital persistent infection; extrapolation to oral outcomes in adults remains indirect (low certainty). In immunosuppressed adults, vaccines are immunogenic and generally safe; evidence for oral endpoints is very limited (low to very low certainty). No observational cohort with individual vaccination status and tumor-confirmed HPV yet demonstrates reduced OPSCC incidence in adults; modelling consistently predicts long-term population benefit with early, gender-neutral, high-coverage programs (low certainty for models). Post-diagnosis prophylactic vaccination lacks evidence for oncologic benefit in OPSCC. **Recommendations:** Prefer two-three doses in adults; one-dose may be considered programmatically. Offer vaccination to immunosuppressed adults and incompletely vaccinated OPSCC patients for preventive –not therapeutic– benefit. Maintain high-coverage, gender-neutral programs; prioritize linked vaccine-cancer cohorts with  $\geq 10$ -year latency and tumor HPV confirmation.

**Keywords:** human papillomavirus; oropharyngeal cancer; head and neck cancer; vaccination; oropharyngeal neoplasms; immunosuppression.

## Resumen

**Antecedentes:** Esta recomendación técnica en dos partes evalúa la vacunación profiláctica contra el VPH y su posible impacto en enfermedad de cabeza y cuello en adultos, mediante revisión estructurada y calificación de certeza con GRADE. Parte 1 (alcance): métodos; lesiones orales/orofaríngeas benignas y ADN-VPH oral; esquemas de dosis (una vs dos/tres); grupos especiales (p. ej., PVVIH, trasplante, inmunomodulación). Parte 2 (alcance): prevención de carcinoma escamoso orofaríngeo VPH-positivo (CEOF); vacunación posdiagnóstico en CEOF; proyecciones a largo plazo de modelos de transmisión/eficiencia; recomendaciones y prioridades de investigación. **Métodos:** Búsquedas (2009-2025) en MEDLINE y bases complementarias; criterios predefinidos; tamizaje/extracción por duplicado; síntesis narrativa y tabular

<sup>1</sup>Universidad Finis Terrae, Facultad de Medicina. Santiago.

<sup>2</sup>Universidad de Chile, Complejo Asistencial Barros Luco-Trudeau, Departamento de Cirugía. Santiago.

<sup>3</sup>Universidad de Chile, Departamento de Oncología Básico Clínica. Santiago.

<sup>4</sup>Hospital Base Valdivia, Servicio de Oncología y Radioterapia. Valdivia.

<sup>5</sup>Hospital del Salvador. Santiago.

<sup>6</sup>Clínica Redsalud Vitacura. Santiago.

<sup>7</sup>Pontificia Universidad Católica de Chile, Departamento de Cirugía Oncológica. Santiago.

<sup>8</sup>Instituto Nacional del Cáncer, Departamento de Cirugía Cabeza y Cuello. Santiago, Chile.

Recibido el 2025-11-30 y aceptado para publicación el 2026-01-07

### Correspondencia a:

Dra. Angelica Silva Figueroa  
angelica.silva@uft.cl

E-ISSN 2452-4549



por eje; evaluación de sesgo y GRADE. **Hallazgos:** No existe evidencia comparativa directa que la vacunación reduzca incidencia o recurrencia de lesiones orales/orofaríngeas benignas en adultos; las señales de menor prevalencia de ADN-VPH oral son indirectas e imprecisas (certeza muy baja). La monodosis muestra inmunogenicidad duradera y protección frente a infección anogenital persistente; su extrapolación a desenlaces orales en adultos es indirecta (certeza baja). En inmunosuprimidos, la vacuna es inmunógena y segura; la evidencia para desenlaces orales es muy limitada (baja–muy baja). Aún no hay cohortes con estado vacunal individual y confirmación tumoral por VPH que demuestren menor incidencia de CEOF en adultos; los modelos predicen beneficio poblacional a largo plazo con programas tempranos, neutros en género y de alta cobertura (baja certeza para modelos). No hay evidencia de beneficio oncológico posdiagnóstico en CEOF. **Recomendaciones:** Preferir esquemas de dos–tres dosis; considerar monodosis según contexto programático. Vacunar a inmunosuprimidos y a pacientes con CEOF incompletamente vacunados por beneficio preventivo. Mantener programas de alta cobertura y priorizar cohortes enlazadas vacuna–cáncer con  $\geq 10$  años y confirmación tumoral por VPH.

**Palabras clave:** virus papiloma humano; cáncer orofaríngeo; cáncer de cabeza y cuello; vacunación; neoplasias orofaríngeas; inmunosupresión.

## Glosarios de Siglas

### Abreviaturas y siglas

ADN	= ácido desoxirribonucleico
ARN	= ácido ribonucleico
ADN-VPH/ ARN-VPH	= material genético de VPH
APC	= proyección edad-período-cohorte
ASCO	= <i>American Society of Clinical Oncology</i>
CEOF	= cáncer escamoso orofaríngeo
CDC	= <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEOF	= cáncer escamoso orofaríngeo
COF	= cáncer orofaríngeo
COI	= costo de la enfermedad ( <i>cost-of-illness</i> )
CVT	= <i>Costa Rica Vaccine Trial</i>
HR	= <i>hazard ratio</i>
HSH	= hombres que tienen sexo con hombres
IC95%	= intervalo de confianza 95%
ICER	= <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>
IR/IRR	= tasa de incidencia / razón de tasas de incidencia
ISH	= hibridación <i>in situ</i>
LMICs	= países de ingresos bajos y medianos
LOD	= límite de detección
M/H	= mujeres/hombres
MT	= mujer trans
NNV	= número necesario a vacunar
OPC/OPSCC	= cáncer orofaríngeo / cáncer orofaríngeo escamoso
OR/RR/HR/ IRR/PR	= <i>odds ratio</i> / riesgo relativo / <i>hazard ratio</i> / razón de tasas de incidencia / razón de prevalencias

PCR/qPCR	= reacción en cadena de la polimerasa (cuantitativa)
PVVIH	= personas que viven con VIH
QALYs	= años de vida ajustados por calidad
RR/OR	= riesgo relativo / odds ratio
VE	= efectividad/eficacia vacunal
VPH (HPV)	= virus del papiloma humano
2v/4v/9v	= vacuna bivalente / tetravalente / nonavalente
qHPV	= vacuna tetravalente (quadrivalent HPV)

### Diseño y metodología

ECA	= ensayo clínico aleatorizado
ITT	= intención de tratar
mITT	= intención de tratar modificada
PP	= <i>per-protocol</i> (por protocolo)
RS	= revisión sistemática
MA	= metaanálisis
PRISMA	= <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
GRADE	= <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
RoB	= riesgo de sesgo ( <i>risk of bias</i> )
PICO	= población, intervención, comparador, desenlaces

### Laboratorio e inmunogenicidad

PCR/qPCR	= reacción en cadena de la polimerasa / cuantitativa;
PCR/seq	= detección por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) seguida de secuenciación ( <i>sequencing</i> );
ISH	= hibridación <i>in situ</i> ;

IHQ	= inmunohistoquímica;
ELISA	= ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas;
GMC/GMR/ GMT/	= concentraciones medias geométricas / radio de medias geométricas [ <i>geometric mean ratio</i> ] / títulos medios geométricos; genotipificación
INNO-LiPA	= ensayo comercial de genotipificación para virus basada en principio Line Probe Assay (hibridación en tiras)
nAb	= anticuerpos neutralizantes;
LOD	= límite de detección del ensayo;
Ct	= <i>cycle threshold</i> en PCR;
IgG/IgA/IgM	= inmunoglobulina G/A/M;
VLP	= partículas tipo virus (virus-like particles).

### Ensayos/Cohortes

CVT	= <i>Costa Rica Vaccine Trial</i> ;
LTFU	= seguimiento a largo plazo (long-term follow-up);
ACTG	= <i>AIDS Clinical Trials Group</i> ;
PATRICIA	= <i>Papilloma Trial Against Cancer In Young Adults</i> ;
KEN SHE	= Ensayo clínico realizado en Kenia.

## Introducción

Virus Papiloma Humano (VPH) es el principal factor de riesgo para Cáncer Escamoso Orofaringeo (CEOF), desplazando alcohol y tabaco en países de altos ingresos<sup>1</sup>. La incidencia de CEOF VPH+ crece de forma sostenida, sobre todo en regiones desarrolladas: un metanálisis (269 estudios, 43 países) mostró aumento de la positividad tumoral para VPH en orofaringe del 41% (< 2000) al 72% (≥ 2005), con alzas más marcadas en Norteamérica y Europa<sup>2,3</sup>. De mantenerse la tendencia, para 2030 más de la mitad de los cánceres de cabeza y cuello serían orofaríngeos VPH+; en EE. UU., los casos anuales ya superaron a los del cáncer cervicouterino tras 2020<sup>4</sup>.

En Chile no hay un registro oncológico nacional consolidado en cabeza y cuello; sin embargo, la vigilancia del ISP detecta VPH en ~90% de las lesiones escamosas de cérvix de alto grado y una prevalencia poblacional de 16% en mujeres de 17-65 años, con > 45% de infecciones por múltiples genotipos, lo que ha impulsado recomendaciones de vacunación para prevenir cáncer cervicouterino<sup>5,6</sup>.

Se dispone de vacunas profilácticas bivalente (2v), tetravalente (4v) y nonavalente (9v) con seguridad y efectividad demostradas frente a verrugas anogenitales y neoplasias intraepiteliales<sup>7</sup>. Las campañas mundiales comenzaron en 2006<sup>8</sup>. Chile incorporó 9v en 2014 para niñas de 4.º básico (dos dosis) y en 2019 para niños; desde 2022-2023, varios países de las Américas recomiendan monodosis entre 9-20 años<sup>9</sup>. CDC y ASCO indican vacunación hasta los 26 años en no vacunados y decisión compartida entre 27-45 años<sup>10,11</sup>.

A nivel mundial, 141 países han incorporado la inmunización, con foco histórico en cáncer cervicouterino por la solidez de la evidencia. En Chile no existe guías de recomendación basada en la evidencia con respecto a VPH en adultos. Esta revisión estructurada con metodología GRADE examina críticamente la evidencia sobre vacunación profiláctica contra VPH y su impacto potencial en patología de cabeza y cuello en adultos. En esta primera parte se aborda: (1) prevención de lesiones orales/orofaríngeas benignas y ADN-VPH oral; (2) comparación entre monodosis y esquemas de dos o tres dosis; y (3) consideraciones en grupos especiales. Los resultados se interpretan con nivel y certeza de evidencia explícitos; solo cuando procede, se formulan recomendaciones técnicas para uso clínico y quirúrgico en adultos.

## Material y Método

### Diseño

Revisión exploratoria estructurada en cinco ejes predefinidos sobre vacunación profiláctica VPH en adultos, enfocada en desenlaces orales/orofaríngeos y comparaciones de esquemas y grupos especiales.

### Fuentes y búsqueda

*PubMed/MEDLINE* (principal) y, cuando procedía, *Embase*, *Cochrane* y *Scopus*; enero-2009-octubre-2025. Estrategias *MeSH*/términos libres (inglés/español). Búsqueda manual en referencias.

### Elegibilidad

Adultos ≥ 18 años; vacunas 2v/4v/9v (1-3 dosis) vs no vacunación/esquemas alternativos. Diseños: ECA, cohortes, observacionales comparativos y revisiones sistemáticas/metaanálisis con datos aplicables; español/inglés. Exclusiones: opiniones/editoriales/cartas; resúmenes sin texto completo; series de casos/monobrazo donde el eje exigía comparador; estudios no aplicables a orofaringe; vacunas terapéuticas/experimentales.

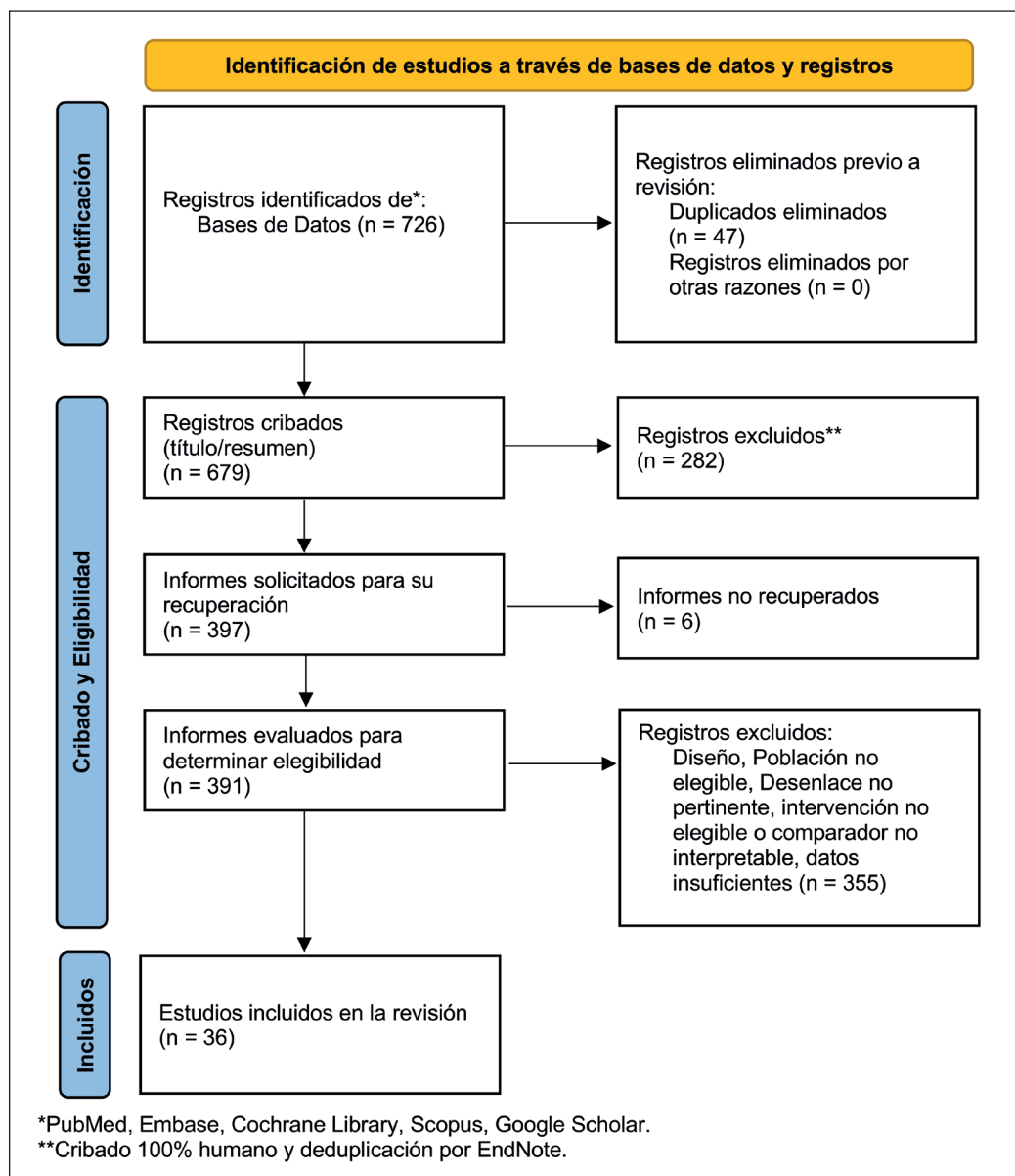
**Selección y organización**

Cribado por eje (1-5) de título/resumen y texto completo por 1-2 revisores; discrepancias por consenso. Flujo PRISMA 2020 (Figura 1), como estándar de reporte del proceso de selección y cribado; motivos de exclusión por eje en Suplemento.

**Extracción y calidad**

Se utilizó una planilla estandarizada (autor/año, diseño, muestra, población, vacuna/esquema, comparador, desenlaces, seguimiento y limitaciones), con auditoría cruzada (ASF). La calidad metodológica se

evaluó mediante una evaluación crítica por dominios, diferenciada por diseño (ECA, observacionales y revisiones sistemáticas) y alineada con GRADE, emitiendo un juicio global cualitativo de limitaciones/riesgo de sesgo. Las definiciones operacionales y los resultados por eje se presentan en los Anexos 1-2. Se aplicaron además listas internas para inconsistencia, imprecisión, evidencia indirecta y aplicabilidad; la certeza por desenlace se graduó con GRADE (Alta/Moderada/Baja/Muy baja). Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo revisiones con  $\geq 3$  deficiencias, manteniéndolas solo como evidencia contextual.



**Figura 1.** Diagrama PRISMA de la revisión sobre vacunación profiláctica contra el VPH en adultos y lesiones benignas/Cáncer Escamoso Orofaringeo (2009–2025).

**Síntesis**

Narrativa/tabular por eje; VE/RR/OR/HR con IC95% cuando disponible; comparación monodosis vs 2-3 dosis. Recomendaciones solo cuando la certeza y aplicabilidad lo permitieron; en caso contrario, implicancias clínicas/investigación.

**Ética/financiamiento**

No requirió aprobación ética. Sin financiamiento externo. Respaldo no financiero por Sociedad Chilena de Cirugía de Cabeza y Cuello y de la Sociedad Chilena de Cirugía.

**Resultados**

**Eje 1 - Prevención de lesiones benignas orofaríngeas**

**Pregunta Principal:** En adultos sin lesiones orofaríngeas benignas previas, ¿la vacunación anti-VPH profiláctica (2v/4v/9v) reduce la incidencia de lesiones benignas orales/orofaríngeas atribuibles a VPH y/o prolonga el tiempo al primer evento (≥ 6-12 meses)?

**Búsqueda y selección** (lesiones clínicas): Ver Figura 1, Suplemento S-PRISMA y Tabla 1.

**Contexto:** Las lesiones orales benignas por VPH incluyen condiloma acuminado, papiloma escamoso e hiperplasia epitelial multifocal<sup>12</sup>. Su prevalencia

reportada es muy variable por heterogeneidad en sitio de muestreo, técnicas y plataformas para ADN-VPH<sup>13</sup>.

**Características críticas de los estudios incluidos (Tabla 2)**

Buttà 2024: serie retrospectiva de prevalencia (10 años; 1415 enjuagues orales; genotipificación INNO-LiPA) con estimación de “impacto potencial” de 2v/4v/9v, sin intervención de vacunación ni seguimiento clínico<sup>14</sup>. Ciccarese 2023: comparativo retrospectivo (9v + estándar vs estándar) con n pequeño, predominio anogenital y solo 2 casos orales vacunados (uno responde completamente; el otro no; sin confirmación virológica en orales)<sup>15</sup>. Cyrus 2015: caso único (VPH32 por PCR/seq) con resolución completa tras 3 dosis de 4v y 18 meses sin recidiva<sup>16</sup>.

**Resultados por desenlace**

No hay estudios comparativos que evalúen incidencia de nuevas lesiones orales/orofaríngeas en vacunados vs no vacunados. Para recurrencia/carga de procedimientos la evidencia es anecdótica (2 casos orales en Ciccarese; caso único en Cyrus). Buttà no informa incidencia ni recurrencia (solo prevalencia y genotipos).

**Síntesis narrativa**

En adultos ≥ 18 años, no existe evidencia directa y robusta de que la vacunación anti-VPH (2v/4v/9v)

Tabla 1. De flujo (búsqueda y selección) Eje 1– “Prevención de lesiones benignas orofaríngeas”

Eje 1. Lesiones Benignas clínicas oral/orofaríngeas	Identificados (2009-2025)	Duplicados/ errores eliminados	Excluidos por título/resumen	Evaluados a texto completo	Excluidos a texto completo	Incluidos (final)
Registro (n)	167	15	17	135	132	3

Tabla 2. Síntesis de estudios incluidos en Eje 1 para “Prevención de lesiones benignas orofaríngeas”

Estudio	Diseño	N	Lesión/sitio	Confirmación VPH	Intervención	Seguimiento	Sesgo
Buttà 2024	Serie retrospectiva (prevalencia)	1.415	No evalúa incidencia/recurrencia	PCR/INNO-LiPA	-	Cross-sectional	Alto Evidencia indirecta
Ciccarese 2023	Comparativo retrospectivo	29 (2 orales vacunados)	Verrugas/papilomas orales	No reportado en orales	9v + estándar vs estándar	12 meses	Alto n pequeño. Predominio anogenital
Cyrus 2015	Caso único	1	Papilomas orales	HPV-32 (PCR/seq)	4v	18 meses	Muy alto (n = 1; sin control)

reduzca la aparición de lesiones benignas orales/orofaríngeas, y la evidencia sobre recurrencia se limita a señales aisladas (un caso con resolución sostenida y un estudio con 2 casos orales en el brazo vacunado, con respuesta heterogénea). La evidencia virológica disponible en estos 3 estudios no permite inferir efecto de la vacuna en adquisición/persistencia oral del VPH en adultos para este eje. La certeza global es muy baja por evidencia indirecta, imprecisión y riesgo de sesgo.

**Certeza global (lesiones clínicas): Muy baja** (⊕○○○). Razones: riesgo de sesgo (diseños no comparativos, n muy pequeños), evidencia indirecta (series de prevalencia, sitios mixtos) e imprecisión (pocos eventos).

**Implicancias clínicas y de investigación**

Con la evidencia actual, no es posible afirmar que la vacunación en adultos prevenga la incidencia o recurrencia de lesiones benignas orales/orofaríngeas; para este desenlace se requieren cohortes comparativas con confirmación virológica, seguimiento ≥ 24 meses y reporte de RR/HR/VE por genotipo.

**Pregunta exploratoria (ADN VPH oral) Eje 1**

**Pregunta:** En adultos, ¿la vacunación anti-VPH reduce la incidencia/persistencia de ADN-VPH en muestras orofaríngeas (≥ 6-12 meses)?

**Búsqueda y selección** (ADN-VPH oral): Ver Figura 1, Suplemento S-PRISMA y Tabla 3.

**Evidencia incluida (n = 9).** 2 ECA<sup>17,18</sup>, 3 observacionales comparativos<sup>19-21</sup>, 3 cohortes transversales<sup>22-24</sup> y 1 revisión sistemática<sup>25</sup>.

**Resultados por desenlaces**

**Incidencia/Prevalencia:** En análisis post-hoc del programa 2v, mostró menor prevalencia oral de 16/18 en vacunadas (~15 vs 1 evento; VE 93,3% para prevalencia), sin informar incidencia<sup>17</sup>. Beachler 2016 evidenció señal favorable para 16/18 oral con muestreo único a ~4 años, con pocos eventos y IC amplios<sup>18</sup>. Estudios observacionales<sup>19-23</sup> reportan menor prevalencia de ADN-VPH (tipos vacuna/16) en vacunados o post-programa, con OR/RR < 1 y ajustes variables (Tabla 4).

**Tabla 3. Flujo de búsqueda y selección. Eje 1 Exploratorio – “Prevención de incidencia/prevalencia de ADN VPH+ orofaríngeo y persistencia”**

Eje 1. ADN VPH+	Identificados (2009-2025)	Duplicados/errores eliminados	Excluidos por título/resumen	Evaluados a texto completo	Excluidos a texto completo	Incluidos (final)
Registro (n)	189	15	12	162	153	9

**Tabla 4. Síntesis de estudios observacionales incluidos en Eje 1 pregunta exploratoria para “Prevalencia/Incidencia de ADN VPH+ orofaríngeo y vacunación”<sup>a</sup>**

Estudio	País	Resultado relevante	Ajustes
Gheit 2023	India	OR ajustada = 0,70 (IC95% 0,40–1,20; p = NS)	Edad (modelo logístico)
Schlecht 2019	EE. UU.	OR ajustada = 0,20 (IC95% 0,04–1,00; p = 0,05)	Edad; años desde primera actividad sexual; VPH 4v cervical concurrente
Chow 2021	Australia	PR ajustada (post vs pre) = 0,10 (IC95% 0,01–0,97; p < 0,05)	Edad; circuncisión; sexo con mujeres
Abel 2021	EE. UU.	Δ prevalencia 4v (pp): 1 dosis 0,3% vs 1,2% (Δ = -0,9 pp; p = 0,01); 2–3 dosis 0,4% vs 1,2% (Δ = -0,8 pp; p = 0,05); con pesos de encuesta	Edad; sexo; raza/etnia; tabaquismo; edad de debut de sexo oral; n° parejas orales (modelos ponderados)
Mehanna 2019	Reino Unido	Δ prevalencia HPV16 (pp) mujeres vacunadas vs no: 0,5% vs 5,6% (Δ = -5,1 pp; p = 0,04); varones contemporáneos no vacunados: 0%	Ajuste por edad (limitado ajuste conductual por n); sugiere inmunidad de rebaño

OR: Odds Ratio / Razón de momios o de probabilidades; PR: Razón de prevalencias; IC: Intervalos de confianza; pp: puntos porcentuales. <sup>a</sup>VPH+ corresponde a ADN-VPH detectado en enjuague/gárgara o hisopado orofaríngeo mediante PCR/qPCR y genotipificación, según el cycle threshold en PCR y límite de detección del ensayo (Ct/LOD) y definiciones del estudio.

**Persistencia / tiempo al primer evento (misma tipificación ≥ 6–12 m):** No se identificaron series con comparador que estimen VE para persistencia o tiempo al primer evento en orofaringe. El aclaramiento global a 6 meses en positivos fue 77,7% (IC95%: 60,8-89,9), sin brazo no vacunado<sup>24</sup>.

**Síntesis narrativa:** Para incidencia y persistencia en sitio oral/orofaríngeo por evidencia indirecta (predominio de prevalencia/transversales), baja frecuencia de eventos, ausencia de estimadores comparativos RR/HR con persona-tiempo y heterogeneidad metodológica (Tabla 5).

**Certeza Global (ADN VPH): Muy baja (⊕○○○)**

**Limitaciones principales**

Rareza de eventos orales; estudios post-hoc y transversales; evidencia indirecta del desenlace; heterogeneidad de muestreo/plataformas; confusión residual (conductas/ tabaco).

**Síntesis narrativa (ADN VPH oral)**

La vacunación podría asociarse a menor carga poblacional de ADN-VPH oral (prevalencia), pero no existe evidencia comparativa suficiente para afirmar reducción de incidencia o prolongación del tiempo al primer evento en cavidad oral/orofaríngeo.

**Recomendación (ADN VPH oral)**

Condicional en contra de indicar o expandir la vacunación exclusivamente con el objetivo de reducir incidencia o de prolongar el tiempo al primer evento de ADN-VPH oral, fuera de las indicaciones estándar por beneficios anogenitales.

**Implicancias clínicas y de investigación Eje 1**

Con la evidencia actual no es posible obtener RR/HR de VE comparativo y robusto sobre incidencia oral, por consiguiente es prudente mantener la vacunación por lo beneficios anogenitales demostrados y

en los programas de vacunación actual en particular en adultos de alto riesgo (por ej.: hombres sexo con hombres/mujeres transexuales) y rezagados. Sin embargo, debe informar al paciente sobre el grado de incertidumbre en incidencia/persistencia oral; considerar el posible beneficio poblacional como evidencia indirecta.

Con respecto a la investigación se requieren: estudios de cohorte comparativa con enjuague oral seriado con 24 meses, inmunización estandarizada con registro de desenlaces randomizados.

**Eje 2 – Monodosis vs Esquema completo**

**Pregunta:** ¿Cómo se compara la monodosis de vacunación profiláctica anti-VPH frente a 2–3 dosis en adultos inmunocompetentes en inmunogenicidad, infección persistente/incidencia y enfermedad clínica, priorizando desenlaces orales/orofaríngeos?

**Búsqueda y selección**

Ver Figura 1, Suplemento S-PRISMA y Tabla 6.

**Resultados por desenlaces**

**Inmunogenicidad**

**Monodosis (2v).** Seroconversión > 95% y GMT (*geometric mean titer*) por sobre infección natural con estabilidad 6-48 meses<sup>26-30</sup>. A 10-11 años persiste la seropositividad con maduración de avidez; los títulos son menores que con 2-3 dosis, pero se mantienen en rango protector<sup>30</sup>. Evidencia directa en ≥ 27 años es limitada (mayoría 16-26 años). De los seis estudios, ninguno reporta desenlaces orales/orofaríngeos ni ADN-VPH oral como desenlace principal.

**Comparación con 2-3 dosis (4v).** No inferioridad inmunológica del 0-6 m frente a 0-2-6 m (límite inferior del [*geometric mean ratio*] GMR > 0,5) para HPV16, HPV18 y genotipos adicionales<sup>31-34</sup>.

**Tabla 5. Calidad de Evidencia GRADE de Pregunta exploratoria Eje 1 “Incidencia/Prevalencia de ADN VHP+ orofaríngeo y vacunación”**

Desenlace	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Certeza GRADE
Incidencia oral (adquisición)	Alta (post-hoc/ observacionales; confusión)	Alta (heterogeneidad de diseños y métricas)	Alta (un-brazo; prevalencia como proxy)	Muy alta (eventos raros; ICs amplios)	Muy baja
Persistencia / tiempo al evento	Alta (persistencia rara vez prespecificada; sin control)	No evaluable	Seria (aplicabilidad limitada)	Muy alta (n pequeño; sin HR/RR)	Muy baja

Tabla 6. Flujo de búsqueda y selección. Eje 2 - “Monodosis vs Esquema Completo”

Eje 4. Monodosis vs Completo	Identificados (2009-2025)	Duplicados/errores eliminados	Excluidos por título/resumen	Evaluados a texto completo	Excluidos a texto completo	Incluidos (final)
Registro (n)	60	17	0	43	25	18

**Vacuna 9v.** Seroconversión > 95% para todos los genotipos y no inferioridad de GMT vs 4v; seguimiento hasta 36 meses, con heterogeneidad metodológica<sup>35</sup>.

**Síntesis (inmunogenicidad).** Dos dosis reproducen la respuesta de tres; una dosis (2v) muestra respuesta sostenida en jóvenes. Para ≥ 27 años y para sitio oral/orofaríngeo, la evidencia es indirecta.

**Infección persistente/incidencia**

**Monodosis (2v).** Reducción sostenida de infección de cérvix persistente 16/18 en análisis *post hoc* y extensiones del *Costa Rica Vaccine Trial* (CVT; > 10 años)<sup>26-28</sup>. En Kreimer 2020, VE una dosis = 82,1% (IC95% 40,2-97,0) para infección prevalente 16/18. Sin desenlaces orales/orofaríngeos.

**Comparativa 1/2/3 dosis.** La revisión de Montroy (2024) evaluó VE de 1 dosis comparable a 2-3 dosis para infección persistente cérvix/anogenital (definida como ≥ 2 muestras positivas separadas ≥ 4-10 meses); incluye KEN SHE<sup>36</sup> (Barnabas 2023) con VE de 97,5%-98,8% a 3 años para HPV16/18 con una sola dosis, y los análisis *post hoc* del CVT y del estudio indio mostraron VE muy similares entre 1, 2 y 3 dosis tras 10-11 años de seguimiento (por ejemplo, 1 dosis 95,4% vs 2 dosis 93,1% vs 3 dosis 93,3% en el estudio de India)<sup>37</sup>. Evidencia indirecta para orofaríngeo.

**Esquemas múltiples (2-3 dosis).** Estudios fase III y revisiones sistemáticas<sup>29,33,35,36,38-40</sup> confirman protección consistente en adolescentes y adultos jóvenes (16-26 años), con datos hasta 45 años con vacunas 4v o 9v contra infección anogenital persistente<sup>36,39</sup>. La extrapolación a sitio oral es indirecta.

**Síntesis.** Una dosis reduce infección persistente (sobre todo 16/18), pero la certeza global es mayor con 2-3 dosis<sup>19,29,33,35,38,41</sup>. En adultos y, especialmente, para sitio oral/orofaríngeo, la certeza permanece baja e indirecta.

**Desenlaces orales/orofaríngeos según esquema**

**ADN-VPH oral.** En estudio en India hubo menor prevalencia oral 16/18 en vacunadas vs no (OR ajustada ≈ 0,4; IC 0,2-1,0). Por dosis: 2-3 dosis ≈ 1,2-1,5% vs 1 dosis ≈ 3,5% (similar a no vacunadas ≈ 3,3%)<sup>19</sup>. Estos datos sugieren un posible beneficio de la vacunación en la reducción de ADN-VPH oral, pero con imprecisión y sin poder suficiente para concluir equivalencia de una dosis.

**Enfermedad clínica oral/orofaríngea:** no hay ensayos que comparen 1 vs 2-3 dosis con desenlaces clínicos orales/orofaríngeos. La alta certeza clínica proviene de estudios de 2-3 dosis en poblaciones jóvenes, con eficacia demostrada en lesiones de cérvix de alto grado y verrugas anogenitales<sup>33,35,42</sup>.

**Calidad de la evidencia y síntesis (GRADE)**

**Síntesis narrativa** (Tabla 7).

**Certeza global (monodosis vs esquema completo):** Baja (⊕⊕○○).

**Limitaciones principales:** Evidencia indirecta para adultos y sitio oral; predominio de análisis *post hoc*; heterogeneidad de definiciones/seguimiento; escasez de comparaciones 1 vs 2-3 con desenlaces clínicos.

**Conclusión y recomendación técnica**

En adultos ≥ 18 años –y en prevención secundaria en cirugía de cabeza y cuello– se favorece completar 2-3 dosis (4v o 9v) por mayor consistencia en inmunogenicidad y control de infección cérvix/anogenital; la extrapolación a orofaríngeo es indirecta. Una dosis puede considerarse en contextos programáticos (adherencia/*stock*/acceso), dejando abierta la opción de completar esquema cuando sea posible.

**Recomendación final:** Esquema preferente de 2-3 dosis (fuerte). Monodosis: condicional; evidencia baja.

**Eje 3 – Grupos especiales**

**Pregunta:** En adultos inmunosuprimidos (PV-VIH, trasplantes, onco-hematológicos o terapias inmunomoduladoras), ¿la vacunación profiláctica VPH frente a no vacunación/esquemas alternativos, logra: (a) inmunogenicidad sostenida, (b) menor incidencia/persistencia –priorizando orofaríngea– y (c) reducción de enfermedad clínica/ADN-VPH, con seguridad aceptable?

**Búsqueda y selección:** Ver Figura 1; Suplemento S-PRISMA y Tabla 8.

**Características críticas de los estudios:** Inmunogenicidad/seropersistencia<sup>43-45</sup>; Eficacia/seguridad anal en PVVIH<sup>46</sup>; y Medición de VPH oral con 9v<sup>47</sup>; Giuliano 2025<sup>48</sup> (Tabla 9).

**Resultados**

**Inmunogenicidad sostenida**

Se evaluó en un estudio prospectivo controlado en adolescentes y adultos jóvenes con VIH (n ≈ 92), la vacuna 4v siendo inmunogénica y generalmente segura: seroconversión ~85% en VIH+ frente a ~91% en controles VIH–, con títulos ligeramente inferiores en el grupo VIH+<sup>43</sup>. Aporta evidencia directa de respuesta humoral en población inmu-

nosuprimida, aunque sin mediciones orofaríngeas.

En Lupus eritematoso sistémico (LES) con uso de 4v, la seropersistencia a 5 años fue 84–96% según genotipo VPH; los GMT se mantuvieron, aunque inferiores a los controles sanos. A mayor exposición a inmunosupresores se asocia a serorrecediva<sup>44</sup>. Sin mediciones orofaríngeas.

En personas que viven con VIH (PVVIH) varones con uso de 4v, la seroconversión universal (HPV16/18) al séptimo mes demostró títulos séricos inicialmente menores vs VIH–, sin diferencia significativa al 18º mes<sup>45</sup>.

**Síntesis:** respuesta humoral relevante en inmunosuprimidos; magnitud condicionada por la intensidad de la inmunosupresión. Evidencia orofaríngea directa limitada.

**Infección incidente/persistente (prioridad orofaríngea)**

En el ensayo AIDS *Clinical Trials Group* (A5298, 4v) evaluaron la infección oral persistente como desenlace secundario: señal exploratoria en Intención-para-tratar-modificada estricto (1 vs 8 eventos; VE 88% [IC95.1% 2–98]), con muy pocos eventos; primario anal sin eficacia<sup>46</sup>.

Un estudio (4v), se cuantificó IgG tipo-específico detectable a VHP16//18 en enjuague oral de PV-VIH al 7º y 18º meses de iniciado el esquema de vacunación, con alta avidez<sup>45</sup>. El estudio no midió desenlaces clínicos.

**Tabla 7. Calidad de Evidencia GRADE de Eje 4 “Monodosis vs Esquema completo en patología oral/orofaríngea”**

Dominio	Inmunogenicidad (≥ 18 años)	Infección persistente (≥ 18 años)	Enfermedad clínica (≥ 18 años)
Certeza global	Baja (evidencia indirecta; predominio de post hoc)	Baja (riesgo de sesgo; inconsistencia moderada)	Muy baja–Baja (pocas comparaciones directas; desenlaces orales indirectos)
Riesgo de sesgo	Moderado en post hoc; bajo en ECA primarios	Moderado	Alto (pocas comparaciones directas)
Evidencia indirecta	Alta para adultos/orales	Media-alta (sitio cérvix)	Alta
Precisión	Variable; imprecisa en mayores de 18	Variable	Baja

**Tabla 8. Flujo de búsqueda y selección. Eje 3 - “Grupos Especiales (inmunosuprimidos adultos)”**

Eje 5. Grupos Especiales	Identificados (2007-2025)	Duplicados/errores eliminados	Excluidos por título/resumen	Evaluados a texto completo	Excluidos a texto completo	Incluidos (final)
Registro (n)	310	0	253	51	45	6

Tabla 9. Síntesis de estudios incluidos Eje 3 - “Grupos Especiales (inmunosuprimidos adultos)”

Estudio (año, país)	Población / Subgrupo	Vacuna (esquema)	Diseño / N / Seguimiento	Inmunogenicidad (seroconversión, títulos, seropersistencia)	Infección VPH (prioriza orofaríngea) <sup>a</sup>	Enfermedad clínica (lesiones/cáncer)	Seguridad	Notas y limitaciones
Mok 2018, Hong Kong	Mujeres con LES (EIMS) vs controles	4v (Gardasil), 0-2-6	Cohorte prospectiva; n = 100 (50/50); 5 años	Seropersistencia 84-96% (HPV6/11/16/18) en LES; títulos inferiores vs controles; mayor uso acumulado de IS/corticoides → serorrecidiva	No determinado ADN (ni oral ni anogenital)	No evalúa	Sin señales nuevas relevantes	Subcohorte de seroconvertidas; desenlace solo serológico; población joven femenina
Wilkin 2018 (ACTG A5298), EE.UU./Brasil	Adultos con VIH ≥27 a (82% hombres)	4v, 0-8-24 sem	ECA doble ciego; n = 575; mediana 3,4 años	Altamente inmunógena a sem 28	Oral persistente por tipos vacunales: señal en análisis estricto (VE ~88%; pocos eventos). Anal (primario): no significativo;	bHSIL anal: sin beneficio; no evalúa clínica orofaríngea	Perfil favorable; menos SAE vs placebo hasta sem 48	Alta exposición previa a VPH; detenido por futilidad para desenlaces anales; imprecisión en desenlace oral
Pinto 2019, EE. UU.	Hombres VIH+ y VIH-	4v, 0-2-6	Cohortes de intervención; n = 222; 18 meses	Seroconversión ~100% (16/18) a M7; títulos séricos menores en VIH+ a M7 pero convergentes a M18; anticuerpos orales detectables; avidez alta	No determinado ADN; aporta biomarcador mucosal (IgG en enjuague oral)	No evalúa	No reporta eventos relevantes (enfoque inmuno)	Sin grupo placebo concurrente; sin desenlaces virológicos/clínicos
Rosotti 2024, Italia	HSH/MT (~65% con VIH)	9v (Gardasil 9), 0-2-6	Cohorte prospectiva; n = 211; ≈11 meses (varios puntos)	No evalúa suero	Oral ADN; IR total 14,3/100 py; tipos 9v 6,2/100 py; IRR 2,30 (total vs 9v); clearance 67,6% (1a) y 87,9% (2a)	No evalúa	No detalla	Sin brazo control no vacunado; resultados centrados en adquisición/clearance; aplicabilidad a PLWH alta, pero sin eficacia absoluta
Giacomet 2014, Italia	Adolescentes/adultos jóvenes con VIH vs VIH-	4v, 0-2-6	Prospectivo controlado; n = 92; 18 meses	Seroconversión 85% (VIH+) vs 91% (VIH-); títulos similares (ligeramente menores en VIH+)	No determinado ADN/persistencia (no orofaríngea)	No evalúa	Perfil comparable a controles	Población 13-27 a (joven); evidencia indirecta para orofaríngeo/adultos mayores
Giuliano 2025, Multicéntrico (ULAC-Net-201)	Adultos con VIH (cis-hombres y mujeres trans, 20-50 a)	9v, 0-2-6	ECA fase III (protocolo); n ≈ 700; hasta 60 meses	Secundario (subset): seroconversión/GMT (planificado)	Primario oral: infección persistente ≥ 6 m por tipos 9v (enjuague oral; SPF10-LiPA). En curso (sin resultados)	No incluye clínica	Monitoreo DSMB	Aporta estándar metodológico y desenlace oral directo; resultados aún no disponibles

LES= lupus eritematoso sistémico; EIMS= enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune; PVVIH = personas que viven con VIH; HSH = hombres que tienen sexo con hombres; MT= mujeres trans; IS= inmunosupresores; ECA= ensayo clínico aleatorizado; VE = eficacia vacunal; SAE= eventos adversos serios; IR/IRR = tasa de incidencia/razón de tasas; py= persona-año; bHSIL anal = biopsy-confirmed High-grade Squamous Intraepithelial Lesion del canal anal; DSMB = Data and Safety Monitoring Board (también DMC). <sup>a</sup> VPH+ corresponde a ADN-VPH detectado en enjuague/gárgara o hisopado orofaríngeo mediante PCR/qPCR y genotipificación, según el cycle threshold en PCR y límite de detección del ensayo (Ct/LOD) y definiciones del estudio. VPH tumoral definido por el estudio (p16-IHQ y/o ADN/ARN-VPH por ISH o PCR/qPCR); si no fue reportado, se consignó como “no reportado/no determinado”.

Otra cohorte 9v (n=211; por ≈11 meses); positividad global estable; incidencia “cualquier genotipo” de 14,3 por 100 personas-años vs 6,2 por 100 personas-años para genotipos 9v; La razón de tasas de incidencia fue 2,30 (IC95% 1,05–5,41; p=0,024). En modelos de Cox, la edad >45 años se asoció con mayor riesgo de adquirir genotipos 9v (HR ajustado 4,06; IC95% 1,03–15,98)<sup>47</sup>. El estudio no tuvo brazo no vacunado (no estiman eficacia absoluta de la vacuna).

Otro estudio que evaluó infección oral persistente (9v Fase III), que establece como desenlace primario la infección oral persistente (≥6 meses) por genotipos 9v en adultos con VIH (20–50 años), no reporta resultados aún, pero fija el estándar metodológico para orofaríngea<sup>48</sup>.

**Síntesis:** Evidencia directa limitada para infección oral en PVVIH: señal exploratoria en ECA con pocos eventos, biomarcadores protectores en mucosa, y una cohorte 9v sin comparador no vacunado que sugiere menor incidencia relativa para genotipos en vacunas.

**Enfermedad clínica:** No se reportan reducciones en lesiones/cáncer orofaríngeos como desenlace primario en adultos inmunosuprimidos.

**Seguridad**

En PVVIH, 4v generalmente segura y bien tolerada; sin señales nuevas relevantes<sup>46</sup>. Poder insuficiente para eventos raros.

**Calidad de la evidencia y síntesis (GRADE)**

(Detalle en Tabla 10).

**Limitaciones principales:** Ausencia de ECA/cohortes con desenlaces orofaríngeos duros; tamaños modestos y selección de participantes; heterogeneidad de poblaciones y vacunas; un estudio es protocolo sin resultados<sup>48</sup>.

**Conclusión y recomendación técnica**

La vacunación VPH (principalmente 4v) en inmunosuprimidos induce seroconversión y seropersistencia relevantes, aunque con títulos inferiores y mayor riesgo de serorecidiva bajo inmunosupresión intensa. La evidencia de efecto sobre infección orofaríngea persistente o enfermedad clínica es insuficiente; hay estudios en curso. Perfil de seguridad aceptable en PVVIH.

**Recomendación final:** ofrecer vacunación profiláctica contra VPH (preferentemente 9v por mayor

Tabla 10. Calidad de Evidencia GRADE de Pregunta Eje 3 “Grupos Especiales (inmunosuprimidos adultos)”

Desenlace	Certeza global (GRADE)	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Precisión
Inmunogenicidad sostenida (seroconversión, GMT, seropersistencia sérica y anticuerpos orales)	Baja	Moderado: estudios principalmente observacionales; una cohorte LES con selección de seroconvertidoras; tamaños muestrales pequeños—medianos; ausencia de cegamiento.	Moderada: desenlaces serológicos y de mucosa usados como correlatos de protección; poblaciones heterogéneas (LES, PVVIH).	Moderada: efectos consistentes (alta seroconversión/seropersistencia) pero con tamaños reducidos y CIs escasos para algunos subanálisis.
Infección incidente/persistente (prioridad orofaríngea)	Baja	Moderado–alto: en el ECA, el desenlace oral es secundario y con pocos eventos; en la cohorte 9v no hay brazo no vacunado.	Moderada–alta: uso de biomarcadores de mucosa y extrapolación desde sitio anal; un protocolo aún sin resultados.	Baja: números de casos orales pequeños, IC amplios y estimaciones no siempre significativas.
Seguridad (EA/SAE, CD4 y carga viral)	Moderada	Bajo–moderado: evidencia central de un ECA multicéntrico en PVVIH; otros estudios con reporte limitado pero sin señales nuevas.	Baja–moderada: aplicable a PVVIH y LES; extrapolación prudente a otros inmunosuprimidos y a 9v con datos aún emergentes.	Moderada: tamaño adecuado en el ECA para SAE; menor precisión para subgrupos y otras plataformas/esquemas.

LES= lupus eritematoso sistémico; PVVIH= personas que viven con VIH; HSH= hombres que tienen sexo con hombres; MT= mujeres trans; ECA= ensayo clínico aleatorizado; VE= eficacia vacunal; SAE= eventos adversos serios; IC= intervalos de confianza.

cobertura genotípica) a adultos inmunosuprimidos, idealmente antes del inicio/intensificación de inmunosupresión, y completar esquema según guías nacionales.

**Fuerza/certeza:** Recomendación condicional a favor (certeza baja para inmunogenicidad; muy baja para infección/enfermedad orofaríngea).

### **Implicancias clínicas y de investigación**

Clínicamente se justifica vacunar a inmunosuprimidos por beneficio inmunológico y extrapolación razonable de protección frente a genotipos VPH; siempre informando incertidumbre específica para orofaringe.

En investigación, priorizar ECA/cohortes con PCR oral seriada y criterios de persistencia, correlatos de protección en mucosa y estrategias de refuerzo; las cohortes 9v con muestreo oral en marcha podrían cerrar esta brecha.

### **Conclusión**

En adultos, no hay evidencia comparativa que demuestre que la vacunación profiláctica contra VPH reduzca la incidencia o recurrencia de lesiones orales/orofaríngeas benignas. Para ADN-VPH oral existen señales de menor prevalencia tras la vacunación, pero faltan estimaciones sólidas de incidencia o persistencia con persona-tiempo; la certeza global es baja/muy baja. Respecto de esquemas, la monodosis muestra inmunogenicidad sostenida y eficacia frente a infección anogenital persistente en jóvenes, con traslación indirecta a adultos y a desenlaces orofaríngeos. En inmunosuprimidos, la vacuna es inmunógena y generalmente segura, con títulos inferiores según la intensidad de la inmunosupresión; la evidencia específica para infección oral persistente o enfermedad clínica sigue siendo limitada.

**Implicancias clínicas.** Mantener y reforzar la vacunación por beneficios anogenitales demostrados, comunicando la incertidumbre para orofaringe.

En adultos, preferir 2-3 dosis; considerar una dosis solo en contextos programáticos, con opción de completar. Ofrecer vacunación a inmunosuprimidos (idealmente 9v, antes de intensificar inmunosupresión) con expectativas preventivas, no terapéuticas, en orofaringe.

**Prioridades de investigación.** Cohortes/ECA en adultos con: (i) enjuagues orales seriados y definición estandarizada de persistencia (ii) registro individual de dosis/estado vacunación; (iii) confirmación tumoral por VPH y seguimiento prolongado (idealmente  $\geq 10$  años para cáncer); (iv) control riguroso de otros factores (edad, sexo, tabaco, alcohol, conductas sexuales); y (v) evaluación de correlatos de protección en mucosa. Estas acciones permitirán pasar de señales indirectas a evidencia clínicamente accionable en cabeza y cuello.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### **Declaración de Autoría**

- 1) Los autores realizaron contribuciones sustanciales a:
  - a. la concepción y el diseño,
  - b. y/o la adquisición de datos,
  - c. y/o el análisis e interpretación de los datos;
- 2) Los autores participan en:
  - a. la redacción del artículo,
  - b. o su revisión crítica en cuanto a su contenido intelectual; y
- 3) Los autores dan:
  - a. la aprobación final de la versión que se enviará y de cualquier versión revisada que se publique.

Angélica Silva Figueroa (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, and 3a)

Felipe Carvajal Villarroel (1 a, 1b, 1c, 2b, 3a)

Francisca Correa Vega (1b, 1c, 2b, 3a)

Alejandra Gallego Cifuentes (1c, 2b, 3a)

Augusto León Ramírez (1c, 2b, 3a)

Marcelo Veloso Olivares (1c, 2b, 3a)

Tabla S1A – Definiciones operativas por eje para extracción (Eje 1)

Eje	Pregunta	Desenlace	Definición operativa	Muestreo/procedimiento	Plataforma	Genotipos	Umbral (LOD/Ct)	Ventana temporal	Persistencia	Aclaramiento	Incidencia	Unidad	Medida de efecto	Comparador	Jerarquía	Población	Prioridad	Notas QA
1	Principal	Lesión benigna orofaríngea atribuible a VPH – incidencia	Primer diagnóstico de papiloma escamoso condiloma/hiperplasia epitelial focal orofaríngea en adultos ≥18 sin lesiones previas; confirmación VPH si reportada.	Diagnóstico clínico e histopatológico; confirmación VPH si reportada (opcional)	Inmunohistoquímica/PCR según estudio (opcional)	Cualquiera; considerar 6/11/16/18/ otros si reportados	No aplica/rotocolo del estudio	Seguimiento >6-12 meses (2009-2025)	No aplica	No aplica	Primer evento en participante sin lesión basal	Incidencia acumulada (%) o IR por 100 py	HR o RR; OR si solo transversal	Vacunado vs no vacunado; vacunación diferida	HR>RR>OR	Adultos ≥18; subgrupos 18-26/27-45/>45	Crítico	Excluir RRP laríngea y lesiones extra-orofaríngeas; excluir estudios sin comparador interpretable.
1	Principal	Tiempo al primer evento – lesión benigna orofaríngea	Tiempo desde vacunación o inclusión hasta la primera lesión benigna orofaríngea atribuible a VPH.	Diagnóstico clínico/histopatológico	No aplica	Cualquiera	No aplica	Seguimiento >6-12 meses	No aplica	No aplica	Evento tiempo-evento (primera lesión)	Mediana (IQR) o KM	HR (Cox)	Vacunado vs no vacunado; esquemas/dosis alternativos	HR>RR	Adultos ≥18	Importante	Registrar momento de vacunación (pre/post tratamiento).
1	Principal	Recurrencia de lesión benigna orofaríngea	Nueva lesión en el mismo sitio/área tras remoción, respetando la ventana libre de enfermedad definida por el estudio.	Clinico/histopatológico	No aplica	Cualquiera	No aplica	Seguimiento o mínimo según estudio	No aplica	No aplica	Primer evento de recidiva posttratamiento	Tasa acumulada; HR si tiempo-evento	HR; en su defecto RR	Vacunado vs no vacunado; vacunación antes vs después del tratamiento	HR>RR>OR	Adultos ≥18	Crítico	Documentar ventana libre utilizada.
1	Principal	Carga de procedimientos (resecciones/ablaciones)	Numero de procedimientos por año-paciente para manejo de lesiones benignas orofaríngeas.	Procedimientos quirúrgicos/ablativos	No aplica	No aplica	No aplica	Por año-paciente	No aplica	No aplica	No aplica	Mediana anual; DM o razón de tasas	DM > Razón de tasas	Vacunado vs no vacunado; pre vs post-vacunación	DM > Razón de tasas	Adultos ≥18	Importante	Especificar si incluye procedimientos por recidiva múltiple.
1	Exploratoria	Infección oral por VPH (ADN) – incidencia	Detección de ADN-VPH en enjuague/hisopado orofaríngeo en participantes negativos al inicio.	Enjuague/hisopado orofaríngeo	PCR/qPCR validadas	Cualquiera; especificar genotipos vacuina	CuLODR reportado	Seguimiento >6-12 meses	Mismo genotipo en ≥2 visitas separadas (>6 m) si reportado	No aplica	Primer positivo tras neg actividad basal	IR por 100 py; prevalencia (%) si transversal	IRR o RR; OR si transversal	Vacunado vs no vacunado; esquemas alternativos	IRR>RR>OR	Adultos ≥18	Exploratorio	Registrar kit/método y Ct exacto.

Abreviaturas: OPSCC = carcinoma escamoso de orofaringe; VE = efectividad/eficacia vacunal; IRR = razón de incidencias; HR = hazard ratio; RR = razón de riesgos; OR = odds ratio; LOD/Ct = umbral/umbral de ciclo; p16 = inmunohistoquímica de p16; PCR/qPCR = reacción en cadena de la polimerasa (tiempo real). Jerarquía aplicada: HR>RR>OR; IRR>RR>OR. Notas QA: p16 como sustituto cuando aplica; reportar LOD/Ct si disponible; considerar latencia (Eje 2) y exclusiones según diseño.

Tabla S1B – Definiciones operativas por eje para extracción (Eje 2)

Eje	Pregunta	Desenlace	Definición operativa	Muestra/procedimiento	Plataforma/ensayo	Genotipos	Umbral (LOD/Ct)	Ventana temporal	Persistencia	Aclaramiento	Incidencia	Unidad	Medida de efecto	Comparador	Jerarquía	Población	Prioridad	Notas QA
2	Principal	Inmunogenicidad (GMT, GMR, seroconversión, avidéz)	Respuesta humoral a genotipos vacunales (16/18 ± otros); GMT, GMR, % seroconversión y avidéz entre monodosis vs esquemas múltiples.	Suero	Ensayos de anticuerpos (pseudovirión/EUSA)	16/18; registrar 6/11/31/33/45/52/58	Puntos de corte/seropositividad del estudio	1-24(-60) meses	Seropositividad en visitas seriales	No aplica	No aplica	GMT, GMR, % seroconversión/avidéz	GMR; % diferencia	Monodosis (1 dosis) vs múltiple (2; 0-6 m; 3; 0-2-6 m)	GMR>GM T>% seroconversión >avidéz	Mujeres y hombres ≥18 inmunes competentes; aceptar 16-26 si extrapolables a adultos jóvenes	Crítico	Registrar plataforma y cronograma; ajustar por edad/sexo.
2	Principal	Infección persistente por genotipos vacunales	ADN-VPH de genotipos vacunales en ≥2 muestras positivas separadas ≥4-10 meses.	Según sitio (cervical/orofaríngeo)	PCR/qPCR	Genotipos de la vacuna	Ct/LOD r reportado	Seguimiento ≥6-12 meses	≥2 positivos del mismo genotipo (≥4-10 m)	Negativización sostenida (≥2 visitas)	Primer evento positivo tras neg actividad basal	RR/IRR; VE% (1-RR)	HR o RR; VE% derivada	Monodosis (1 dosis) vs múltiple (2; 0-6 m; 3; 0-2-6 m)	HR>RR>OR	Mujeres y hombres ≥18 inmunes competentes; aceptar 16-26 si extrapolables a adultos jóvenes	Crítico	Especificar sitio, priorizar datos orofaríngeos si existen.
2	Principal	Enfermedad clínica atribuible a VPH	Lesiones intraepiteliales, verrugas o cánceres atribuibles a VPH (cervical/anogenital/orofaríngeo).	Diagnóstico clínico/histológico	IHC/ISH/PCR según estudio	Según sitio	Criterios del estudio	Seguimiento o reportado	No aplica	No aplica	Primer evento clínico	RR/IRR; reducción absoluta	HR>RR	Monodosis (1 dosis) vs múltiple (2; 0-6 m; 3; 0-2-6 m)	HR>RR>RD	Mujeres y hombres ≥18 inmunes competentes; aceptar 16-26 si extrapolables a adultos jóvenes	Importante	No hay ECA con desenlaces orofaríngeos; evidencia indirecta.
2	Principal	Desenlaces orales (ADN-VPH, lesiones, CEOF)	ADN-VPH en enjuague/gárgara, lesiones orales o OPSCC VPH-relacionado; comparación monodosis vs múltiples.	Enjuague/hisopado orofaríngeo; clínica/histología; p16/ISH en tumores	PCR/qPCR; IHQ p16/ISH	Genotipos vacunales; 16/18 y otros	Ct/LOD; criterio p16 del estudio	≥6-12 m (bomarcador es); ≥años (cáncer)	Para ADN: mismo genotipo en ≥2 visitas	Negativización sostenida	Primer evento clínico	IRR y HR/IRR (ADN); RR/IRR (clínicos)	IRR y HR/IRR	Monodosis (1 dosis) vs múltiple (2; 0-6 m; 3; 0-2-6 m)	IRR>RR>OR	Mujeres y hombres ≥18 inmunes competentes; aceptar 16-26 si extrapolables a adultos jóvenes	Importante	Evidencia orofaríngea directa limitada; Gheit 2023 como marcador indirecto.
2	Principal	Criterios de exclusión (calidad)	Excluir vacunas terapéuticas e investigación experimental no profiláctica.								No aplica	No aplica	No aplica	Monodosis (1 dosis) vs múltiple (2; 0-6 m; 3; 0-2-6 m)	No aplica	Mujeres y hombres ≥18 inmunes competentes; aceptar 16-26 si extrapolables a adultos jóvenes	Nota de QA	Aplicar en cribado y sensibilidad.

Abreviaturas: CEOF = carcinoma escamoso de orofarínge; VE = efectividad/eficacia vacuna; IRR = razón de incidencias; HR = hazard ratio; LOD/Ct = umbral/limite de ciclo; p16 = inmunohistoquímica de p16; PCR/qPCR = reacción en cadena de la polimerasa (tiempo real). Jerarquía aplicada: HR>RR>OR. Notas QA: p16 como sustituto cuando aplica; reportar LOD/Ct si disponible; considerar latencia (Eje 2) y exclusiones según diseño.

Tabla S1C – Definiciones operativas por eje para extracción (Eje 3)

Ej	Preg	Desenlace	Definición operativa	Muestra/procedimiento	Plataforma	Genotipos	Umbral (LOD/Ct)	Ventana temporal	Persistencia	Aclaramiento	Inciden	Unidad	Medida de efecto	Comparador	Jerarquía	Población	Prioridad	Notas QA
3	Principal	Inmunogenicidad sostenida (seroconversión, GMT, seropersistencia)	Seroconversión y GMT con seropersistencia a 12-60 meses frente a genotipos vacunales; comparación entre esquemas/dosis.	Suero	ELISA/pseudovirión	16/18; otros si reportados	Cortes del ensayo seropositividad	12-60 meses	Seropositividad sostenida	No aplica	No aplica	GMT; GMR; % seroconversión/seropersistencia	GMR y % vacunación / vacunación diferida / esquemas alternativos (1 vs ≥3 dosis)	No vacunación / vacunación diferida / esquemas alternativos (1 vs ≥3 dosis)	GMR > % seroconversión / GMR > GMT	Adultos ≥18 inmunosuprimidos: PVIH (estratificar por CD4/carga viral), trasplantiados, onco-hematológicos, EII/IMID con inmunomoduladores	Critico	Estratificar PVIH por CD4/carga viral; trasplantes por tiempo/inmunosupresión.
3	Principal	Infección por VPH (incidente/persistente) – prioridad orofaríngea	ADN-VPH de genotipos vacunales en orofaringe (prioritario) o anogenital; incidencia = primer positivo; persistencia = mismo genotipo ≥2 visitas separadas ≥4-10 m.	Enjuague/hisopado orofaríngeo; anogenital si no oral	PCR/qPCR	Genotipos vacunales	Ct/LOD del estudio	≥8-12 meses	≥2 positivos del mismo genotipo (≥4-10 m)	Negativización sostenida (≥2 visitas)	Primer positivo tras negatividad basal	IR por 100 py; IRR/IRR (persistencia)	IRR (incidencia) y RRI/HR (persistencia)	No vacunación / vacunación diferida / esquemas alternativos (1 vs ≥3 dosis)	IRR > RR > OR	Adultos ≥18 inmunosuprimidos: PVIH (estratificar por CD4/carga viral), trasplantiados, onco-hematológicos, EII/IMID con inmunomoduladores	Critico	Registrar TAR V/inmunosupresión/adherencia; priorizar sitio orofaríngeo.
3	Principal	Enfermedad clínica atribuible a VPH (oral/orofaríngea y otras)	Lesiones o cánceres VPH-relacionados priorizando cavidad oral/orofaringe; considerar anogenital si no hay orofaringeo.	Clinico/histológico; p16/ADN/ARN en tumores si aplica	IHC/ISH/PCR	Según sitio	Criterios diagnósticos	Ideal ≥24 meses	No aplica	No aplica	Primer evento clínico	RR/HR; reducción absoluta	HR > RR	No vacunación / vacunación diferida / esquemas alternativos (1 vs ≥3 dosis)	HR > RR > RD	Adultos ≥18 inmunosuprimidos: PVIH (estratificar por CD4/carga viral), trasplantiados, onco-hematológicos, EII/IMID con inmunomoduladores	Importante	Anotar terapias concomitantes (p. ej. TARV, reducción de inmunosupresión).

Anexo 1. Tablas de Evaluación crítica metodológica por dominios: definiciones operativas y criterios de juicio.

Tabla a1. Estudios primarios (ECA y Observacionales comparativos)

Dominio	No serias	Serias	Muy serias	No claro / No aplica
1. Selección / comparabilidad	Criterios claros; grupos comparables al inicio (o aleatorización adecuada); selección sin sesgo evidente.	Diferencias basales relevantes; comparabilidad parcial; selección potencialmente sesgada.	Sin comparador cuando el eje lo exige o selección claramente sesgada; comparabilidad inaceptable.	No claro: Información insuficiente, No evaluado o No reportado. No aplica: dominio no pertinente al diseño.
2. Confusión	Aleatorización o ajuste adecuado por confusores clave; balance razonable.	Ajuste parcial; confusión residual plausible (p. ej., conducta sexual, tabaco/alcohol, edad, inmunosupresión).	Confusión dominante no controlada (vacunación por indicación/adhesión; diferencias conductuales sustantivas) capaz de explicar el efecto.	No claro / No aplica.
3. Medición de exposición/intervención	Vacuna/esquema claramente definidos y verificables; intervalos descritos.	Exposición definida pero con riesgo de error (autorreporte; esquema poco claro).	Exposición mal definida/no verificable; alta probabilidad de clasificación errónea diferencial.	No claro / No aplica.
4. Medición de desenlaces	Definición operativa clara y medición objetiva/validada (p. ej., PCR/ensayo validado para ADN-VPH; confirmación clínica/histológica si corresponde).	Definiciones incompletas; medición susceptible a error; falta de cegamiento cuando es relevante.	Desenlace mal definido o medición no validada; alta probabilidad de misclasificación.	No claro / No aplica.
5. Pérdidas / datos incompletos	Pérdidas bajas o balanceadas; razones similares; manejo adecuado (p. ej., ITT si aplica).	Pérdidas moderadas o desbalanceadas; manejo incompleto; sesgo por atrición posible.	Pérdidas altas y diferenciales; datos clave faltantes sin abordaje; sesgo por attrition altamente probable.	No claro / No aplica.
6. Reporte selectivo	Desenlaces esperables reportados de forma completa y consistente (medidas e IC cuando aplica).	Reporte parcial (omisión de IC/desenlaces; múltiples análisis sin transparencia).	Sospecha fuerte de selectividad (desenlaces clave ausentes o inconsistentes con métodos).	No claro / No aplica.

Juicio global e implicancia para GRADE (dominio “limitaciones”):

- Global No serias → degradación por limitaciones: No
- Global Serias → degradación por limitaciones: 1 nivel
- Global Muy serias → degradación por limitaciones: 2 niveles

**Tabla b1. Revisiones sistemáticas/ metaanálisis (RS/MA).**

<b>Criterio (checklist interno)</b>	<b>Evaluación operacional (breve)</b>
Riesgo de sesgo	Considera RoB de primarios y cómo afecta la síntesis (sí/no; adecuado/limitado).
Heterogeneidad	Magnitud y exploración (baja/moderada/alta; análisis de subgrupos/sensibilidad).
Inconsistencia	Resultados discordantes sin explicación plausible.
Precisión	IC amplios, pocos eventos o muestra insuficiente.
Sesgo de publicación	Consideración formal o discusión razonada.
Aplicabilidad poblacional	Coincidencia con adultos y desenlaces del eje (alta/moderada/baja).
Actualización	Vigencia temporal de búsqueda y evidencia incluida.
Calidad metodológica global	Claridad de métodos, elegibilidad, reproducibilidad de síntesis.

**Regla por número de deficiencias:**

- 0–1 deficiencia: degradación por limitaciones = No
- 2 deficiencias: degradación por limitaciones = 1 nivel
- ≥3 deficiencias: degradación por limitaciones = 2 niveles o exclusión de la síntesis principal o para evidencia contextual.

**Anexo 2. Tabla de Evaluación crítica metodológica por dominios: tablas por eje con juicio global y principales limitaciones/sesgos identificados.**

<p>Tabla A. Evaluación crítica metodológica por dominios: tablas por eje con juicio global y principales limitaciones/sesgos identificados por Eje 1 y pregunta exploratoria.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregunta Principal Eje 1</li> <li>- Pregunta Exploratoria Eje 1</li> </ul>
<p>Tabla B. Evaluación crítica metodológica por dominios: tablas por eje con juicio global y principales limitaciones/sesgos identificados por Eje 2</p>
<p>Tabla C. Evaluación crítica metodológica por dominios: tablas por eje con juicio global y principales limitaciones/sesgos identificados por Eje 3.</p>

## Bibliografía

1. Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez, AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control* 2021;21:96-101. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050294>
2. Hashibe M, Sturgis EM. Epidemiology of Oral-Cavity and Oropharyngeal Carcinomas: Controlling a Tobacco Epidemic While a Human Papillomavirus Epidemic Emerges. *Otolaryng Clin N Am*. 2013;46:507-20. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2013.05.001>
3. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35:747-55. <https://doi.org/10.1002/hed.22015>
4. Chaturvedi A K, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29: 4294-301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>
5. Instituto de Salud Pública Vigilancia HPV Ámbitos de Vigilancia Epidemiológica Ministerio de Salud. <https://www.ispch.gob.cl/biomedico/vigilancia-de-laboratorio/ambitos-de-vigilancia/vigilancia-hpv/>
6. Santander-Robles D, Bruzzone A, Valdebenito R, Osorio F, Palma C, Santander E, et al. Recomendaciones de vacunación del virus del papiloma humano en hombres de la Sociedad Chilena de Urología. *Revista Chilena de Urología* 2024;89:77-80. <https://doi.org/10.24875/RECHURO.24000018>
7. Van de Velde N, Boily MC, Drolet M, Franco EL, Mayrand MH, Kliewer EV, et al. Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1712-23. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs395>
8. World Health Organization, WHO Introduction of HPV (Human Papilloma Virus) vaccine by country, 2025 <[https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-hpv-\(human-papilloma-virus\)-vaccine?ISO\\_3\\_CODE=&YEAR=>](https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-hpv-(human-papilloma-virus)-vaccine?ISO_3_CODE=&YEAR=>)
9. (CAVEI) Actualización de la recomendación del CAVEI sobre vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH). *Revista chilena de infectología* 2024;41:408-20.
10. Bailey HH, Chuang LT, duPont NC, Eng C, Foxhall LE, Merrill JK, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34:1803-12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2014>
11. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Statements CDC Expands Age Range for Human Papillomavirus Vaccine. USA, 2019. <https://www.asco.org/practice-policy/policy-issues-statements/asco-in-action/cdc-expands-age-range-human-papillomavirus>
12. Syrjänen S, Termine N, Capra G, Paderni C, Panzarella V, Campisi G. Oral HPV Infection: Current Strategies for Prevention and Therapy. *Current Pharmaceutical Design* 2012;18:5452-69. <https://doi.org/10.2174/138161212803307581>
13. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *European Journal of Oral Sciences* 2018;126:49-66. <https://doi.org/10.1111/eos.12538>
14. Buttà M, Serra N, Mannino E, Panzarella V, Cabibi D, Campisi G, et al. Evaluation of the Prevalence and Potential Impact of HPV Vaccines in Patients with and Without Oral Diseases: A Ten-Year Retrospective Study. *Arch Med Res*. 2024;55:103059. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2024.103059>
15. Ciccicarese G, Herzum A, Serviddio G, Occella C, Parodi A, Drago F. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines for Recalcitrant Anogenital and Oral Warts. *J Clin Med*. 2023;12: 7317. <https://doi.org/10.3390/jcm12237317>
16. Cyrus N, Blechman AB, Leboeuf M, Belyaeva, EA, de Koning MN, Quint KD, et al. Effect of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination on Oral Squamous Cell Papillomas. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1359-63. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2805>
17. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PloS one*. 2013;8:e68329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068329>
18. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. Multisite HPV16/18 Vaccine Efficacy Against Cervical, Anal, and Oral HPV Infection. *J Natl Cancer I*. 2016;108:djv302. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv302>
19. Gheit T, Muwonge R, Lucas E, Galati L, Anantharaman D, McKay-Chopin S, et al. Impact of HPV vaccination on HPV-related oral infections. *Oral Oncol*. 2023;136:106244. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.106244>
20. Schlecht NF, Masika M, Diaz A, Nucci-Sack A, Salandy A, Pickering S, et al. Risk of Oral Human Papillomavirus Infection Among Sexually Active Female Adolescents Receiving the Quadrivalent Vaccine. *JAMA Network Open*. 2019;2:e1914031-e1914031. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.14031>
21. Mehanna H, Bryant TS, Babrah J, Louie K, Bryant JL, Spruce RJ, et al. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Effectiveness and Potential Herd Immunity for Reducing Oncogenic Oropharyngeal HPV-16 Prevalence in the United Kingdom: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1296-302. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1081>
22. Chow EPF, Tabrizi SN, Fairley CK, Wigan R, Machalek DA, Garland SM, et al. Prevalence of human papillomavirus in young men who have sex with men after the implementation of gender-neutral HPV vaccination: a repeated cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21:1448-57. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30687-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30687-3)
23. Abel MK, Mann AK, Sonawane K, Kapp DS, Deshmukh AA, & Chan J K. Prevalence of Oral Human Papillomavirus Infection by Number of Vaccine Doses Among US Adults. *JNCI Cancer Spectrum*. 2021;5:pkab086. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkab086>
24. Sastre-Cantón M, Pérez-Vilar S, Vilata-

- Corell JJ, Díez-Domingo J. Prevalence of oral human papillomavirus infection among university students in Valencia, Spain. *Vaccine*. 2019;37:6276-81. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.058>
25. Tsentemidou A, Fyrmpas G, Stavrakas M, Vlachtsis K, Sotiriou E, Poutoglidis A, et al. Human Papillomavirus Vaccine to End Oropharyngeal Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis*. 2017;48:700-7. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001405>
  26. Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez P, et al. Durable Antibody Responses Following One Dose of the Bivalent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prevention Research*. 2013;6:1242-50. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-13-0203>
  27. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *The Lancet Oncology*. 2015;16:775-86. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00047-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00047-9)
  28. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R, et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2020;112:1038-46. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa011>
  29. Porras C, Romero B, Kemp T, Fantin R, Herrero R, Hildesheim A, et al. HPV16/18 antibodies 16-years after single dose of bivalent HPV vaccination: Costa Rica HPV vaccine trial. *JNCI Monographs*. 2024;67:329-36. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgae032>
  30. Tsang SH, Schiller JT, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, Schussler J, et al. HPV16 infection decreases vaccine-induced HPV16 antibody avidity: the CVT trial. *npj Vaccines*. 2022;7:40. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00431-x>
  31. Hernández-Ávila M, Torres-Ibarra L, Stanley M, Salmerón J, Cruz-Valdez A, Muñoz N, et al. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using 2 versus 3 doses at month 21: An epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12:30-8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1058458>
  32. Donken R, Dobson SRM, Marty KD, Cook D, Sauvageau C, Gilca V, et al. Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;71:1022-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz887>
  33. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women. *JAMA*. 2013;309:1793. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1625>
  34. Bergman H, Buckley B, Villanueva G, Petkovic J, Garrity 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 of Systematic Reviews* Wiley 2019;11:CD013479. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>
  35. 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. *Epidemiology and Infection* 2017;145:1962-82. <https://doi.org/10.1017/s0950268817000747>
  36. Barnabas RV, Brown E. R, Onono MA., Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Durability of single-dose HPV vaccination in young Kenyan women: randomized controlled trial 3-year results. *Nature Medicine* 2023;29:3224-32. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02658-0>
  37. Montroy J, Salvadori MI, Forbes N, Dubey V, Almasri S, Jirovec A, et al. Efficacy, effectiveness and immunogenicity of reduced HPV vaccination schedules: A review of available evidence. *Canada Communicable Disease Report* 2024;50:166-78. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v50i06a01>
  38. Baisley K, Kemp TJ, Mugo NR, Whitworth H, Onono MA, Njoroge B, et al. Comparing one dose of HPV vaccine in girls aged 9;14 years in Tanzania (DoRIS with one dose in young women aged 15;20 years in Kenya (KEN SHE): an immunobridging analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Global Health* 2024;12:e491-e499. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00586-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00586-7)
  39. Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, Porras C, Wagner S, Boland J, et al. Durability of Cross-Protection by Different Schedules of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112:1030-7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa010>
  40. Markowitz LE, Drolet M, Lewis RM, Lemieux-Mellouki P, Pérez N, Jit M, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Updated systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine* 2020;40:5413-32. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.06.065>
  41. 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*. 2024;19:100486. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jvax.2024.100486>
  42. Setiawan D, Nurulita NA, Khoirunnisa SM, Postma MJ. The clinical effectiveness of one-dose vaccination with an HPV vaccine: A meta-analysis of 902,368 vaccinated women. *PLoS one* 2024;19:e0290808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290808>
  43. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Viganò A, Rainone V, Bernazzani G, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine* 2014;32:5657-61. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.011>
  44. Mok CC, Ho LY, To CH. Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* 2018;36:3301-7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.056>
  45. Pinto LA, Wilkin TJ, Kemp TJ, Abrahamsen M, Isaacs-Soriano K, Pan Y, et al. Oral and systemic HPV

- antibody kinetics post-vaccination among HIV-positive and HIV-negative men. *Vaccine* 2019;37:2502-10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.034>
46. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz, JT, Godfrey C, Chiao EY, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clinical Infectious Diseases* 2018;67:1339-46. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy274>
47. Rossotti R, Nava A, Baiguera C, Baldassari L, Moioli MC, Fanti D, et al. Oral HPV infection clearance and acquisition after nonavalent vaccination in men who have sex with men and transgender women: a prospective analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2024;43:1847-54. <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04887-8>
48. Giuliano AR, Beltrame A, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Santana-Bagur J, Allen-Leigh B, et al. Design of a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial evaluating the 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine to prevent persistent oral HPV infection in men living with human immunodeficiency virus: ULACNet trial 201. *Vaccine* 2025;61:127447. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127447>