

PAPELES EN SALUD

Edición No. 07

Diciembre de 2016

Bogotá D.C.



Evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano



ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

LUIS FERNANDO CORREA
Viceministro de Salud Pública y
Prestación de Servicios (E)

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO
Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

MARIO FERNANDO CRUZ VARGAS
Jefe Oficina Asesora de Planeación y
Estudios Sectoriales

Evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano

© Ministerio de Salud y Protección Social,
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Documento elaborado por

ÁNGELA VIVIANA PÉREZ

Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

JUAN CAMILO FUENTES PACHÓN

Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

ESPERANZA PEÑA TORRES

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

FABIO ALEXANDER SIERRA MATAMOROS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

CARLOS EDUARDO PINZÓN FLÓREZ

Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

CAROLINA CASTILLO CAÑÓN

Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

EGDDA PATRICIA VANEGAS ESCAMILLA

Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

PAOLA AVELLANEDA

Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Con la colaboración de**CAROLINA WIESNER CEBALLOS**

Directora general
Instituto Nacional de Cancerología

LINA TRUJILLO

Coordinadora Grupo Ginecología Oncología
Instituto Nacional de Cancerología

IVETTE CRISTINA MALDONADO

Departamento de Ginecología Obstetricia y Reproducción Humana
Fundación Santa Fe de Bogotá

MARÍA FERNANDA LENGUA

Presidenta
Asociación Colombiana de Neurología Infantil

CRISTINA MARIÑO DREW

Coordinadora de infectología pediátrica
Hospital Militar

SANDRA BELTRÁN HIGUERA

Asociación Colombiana de Infectología

JORGE ALONSO MARÍN CÁRDENAS

Presidente
Asociación de Toxicología Clínica Colombiana

ALFONSO PEÑA MARTÍNEZ

Presidente
Sociedad Colombiana de Toxicología

BIBIANA CORTÉS ZABALA

Fundación SIMMON Cáncer

DULIA MOLINA GONZÁLEZ

Fundación SIMMON Cáncer

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declararon sus potenciales conflictos de interés, los cuales fueron analizados por un comité constituido para tal fin, mediante la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. El comité determinó que ninguno de los autores tiene conflictos de interés de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar, que pueda afectar su participación en el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Esta evaluación fue financiada por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante contrato interadministrativo 261 de 2016, suscrito con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

El desarrollo de la presente evaluación, así como la formulación de sus conclusiones, fueron realizadas de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

OFICINA ASESORA DE PLANEACION Y ESTUDIOS SECTORIALES GRUPO DE ESTUDIOS SECTORIALES Y EVALUACIÓN PÚBLICA GRUPO DE COMUNICACIONES

La serie PAPELES EN SALUD es un medio de divulgación y discusión del Ministerio de Salud y Protección Social. Los artículos no han sido evaluados por pares ni sujetos a ningún tipo de evaluación formal por parte del Ministerio de Salud y Protección Social. Estos documentos son de carácter provisional, de responsabilidad exclusiva de sus autores y sus contenidos no comprometen a la institución.

Contenido

RESUMEN	10
Introducción	12
Metodología	14
1. Pregunta de evaluación	14
2. Priorización de desenlaces	15
3. Criterios de elegibilidad	16
4. Búsqueda de evidencia	17
Búsqueda en bases de datos electrónicas.....	17
Métodos complementarios de búsqueda	18
5. Tamización de referencias y selección de estudios.....	18
6. Evaluación de la calidad de la evidencia	19
7. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	20
8. Análisis estadístico	20
Resultados	21
9. Priorización de desenlaces	21
10. Búsqueda, tamización y selección de estudios	21
11. Evaluación de calidad de los estudios	23
12. Participación y comunicaciones	23
13. Síntesis general de la evidencia	24
14. Desenlaces con asociación con la vacuna contra el VPH como factor de riesgo	25
Alteraciones dermatológicas	25
Alteraciones del sistema nervioso central	25
Eventos relacionados con el embarazo.....	26
Reacciones alérgicas	26
Alteraciones psicológicas y del comportamiento	26

Alteraciones de los vasos sanguíneos	27
Alteraciones autoinmunes sistémicas	27
Eventos infecciosos	27
Síntomas sistémicos inespecíficos	27
15. Desenlace sin asociación con la vacuna contra el VPH como s factor de riesgo	28
Alteraciones de los vasos sanguíneos	28
Alteraciones del sistema auditivo	28
Alteraciones del sistema cardio – respiratorio	28
Alteraciones del sistema endocrino.....	29
Alteraciones del sistema gastrointestinal.....	29
Alteraciones del sistema nervioso central	29
Alteraciones del sistema nervioso periférico	30
Alteraciones no especificadas del sistema nervioso.....	30
Alteraciones del sistema osteo-muscular.....	30
Alteraciones del sistema visual	31
Alteraciones del sueño.....	31
Alteraciones del tejido conectivo	31
Alteraciones dermatológicas	31
Alteraciones hematológicas	32
Alteraciones psicológicas y del comportamiento	32
Alteraciones renales	32
Eventos infecciosos	32
Eventos tromboembólicos	33
Síntomas sistémicos inespecíficos	33
Eventos relacionados con el embarazo.....	33
Eventos adversos serios.....	33
Otros eventos reportados.....	33
16. Desenlaces con resultados inconsistentes	34

Alteraciones de la tiroides	34
Alteraciones autoinmunes sistémicas	34
Síntomas sistémicos inespecíficos	34
Eventos adversos sistémicos no especificados	34
Alteraciones del sistema osteo-muscular:	34
Alteraciones del sistema nervioso periférico	35
Alteraciones del sistema endocrino.....	35
Alteraciones de los vasos sanguíneos	35
17. Desenlaces reportados sin evaluación de asociación con la vacunación contra el VPH	35
18. Reporte de farmacovigilancia	36
Discusión y conclusiones.....	38
Bibliografía	42

Abreviaturas

VPH	Virus del papiloma humano
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
2VPH	Vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano
4VPH	Vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano
DTP	Vacuna contra Tetanus, Diphtheria y Pertussis
HAB	Vacuna contra la hepatitis A
RR	Riesgo relativo
OR	<i>Odds ratio</i>
IRR	<i>Incidence rate ratio</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>

RESUMEN

Introducción: el cáncer de cuello uterino es en Colombia el segundo cáncer con mayor frecuencia y mortalidad en mujeres. Las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) han mostrado efectividad para prevenir la infección por el virus y las lesiones precancerosas asociadas, sin embargo, se han reportado eventos negativos en salud, posiblemente asociados con la aplicación de la vacuna.

Objetivo: examinar la seguridad del uso de la vacuna profiláctica contra el VPH.

Metodología: se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database, IBECs, LILACS y fuentes complementarias. La selección de estudios se realizó por dos revisores independientes de acuerdo con criterios de elegibilidad predefinidos. Se incluyeron estudios experimentales, observacionales analíticos y observacionales descriptivos que reportaran desenlaces de seguridad y efectividad de la vacuna contra el VPH. La calidad de los estudios analíticos fue valorada mediante herramientas previamente definidas, de acuerdo a cada diseño. Los estudios descriptivos fueron considerados con alta probabilidad de sesgo. La calidad de la evidencia fue evaluada para cada desenlace reportado mediante la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Los resultados por cada desenlace fueron reportados de forma narrativa y presentados en perfiles de evidencia GRADE (estudios analíticos) y tablas de evidencia genéricas (estudios descriptivos).

Resultados: fueron seleccionados 112 estudios que reportaron 305 resultados de desenlaces de seguridad reportados posterior a la aplicación de la vacuna contra el VPH, que incluyeron desenlaces para los cuales la vacunación mostró asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo, desenlaces para los cuales la vacunación no mostró asociación como factor de riesgo, y desenlaces para los cuales la vacunación mostró resultados inconsistentes. La calidad de la evidencia fue baja y muy baja para la mayoría de los resultados reportados.

Discusión y conclusión: Las principales debilidades de la evidencia identificada fueron falta de periodos adecuados de seguimiento para eventos de aparición tardía, falta de precisión de los resultados, y limitaciones en la medición de los desenlaces, verificación del periodo de latencia de los mismos y control de los potenciales factores de confusión. Los determinantes más relevantes de la calidad fueron la falta de precisión de los resultados, probablemente por la baja

frecuencia de los eventos, y el carácter observacional de los estudios que evaluaron la mayor parte de los desenlaces reportados. Los resultados de asociación reportados no permiten establecer causalidad entre los eventos y la vacunación. La baja calidad de la evidencia no implica que los resultados no sustenten la existencia, o no, de las asociaciones evaluadas; ni que los resultados no sean suficientes para orientar decisiones; sino que es probable que estudios con mayor rigor metodológico muestren resultados diferentes. La mejor evidencia disponible hasta la fecha sustenta un adecuado perfil de seguridad de la vacuna contra el VPH, similar al reportado por la OMS para otras vacunas, que apoya su utilización teniendo en cuenta los beneficios reportados en la literatura; sin que sea posible descartar la ocurrencia de eventos adversos graves raros, por lo cual es recomendable la implementación de un sistema de vigilancia posvacunación, que garantice un apropiado reporte, diagnóstico, seguimiento, análisis y retroalimentación a los usuarios, de los posibles eventos adversos de la vacunación, con enfoque en los eventos descritos en esta evaluación.

Palabras clave: infecciones por papillomavirus, neoplasias del cuello uterino, vacunación, inmunización, seguridad, evaluación de medicamentos, revisión

Código JEL: I10

Introducción

El cáncer de cuello uterino es, a nivel mundial, el cuarto cáncer con mayor frecuencia y mortalidad en mujeres, con tasas de incidencia y mortalidad estimadas para 2012, de 15,1 y 7,6 por 100.000 mujeres, respectivamente; lo que representa el 7.5 % de todas las muertes por cáncer en esta población (1). En América del Sur, esta enfermedad es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, y el tercero con mayor mortalidad, con tasas de incidencia y de mortalidad estimadas para 2012, de 22,2 y 9,5 por 100.000 mujeres, respectivamente (1).

En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología estimó que en el periodo 2007 - 2011, esta enfermedad fue el segundo cáncer con mayor frecuencia y mortalidad en mujeres, con tasas de incidencia y mortalidad de 19,6 y 8,2 por 100.000 mujeres, respectivamente (2).

La historia natural del cáncer de cuello uterino tiene varias etapas: (a) infección del epitelio cervical con algunos tipos del virus del papiloma humano (VPH), (b) infección persistente por VPH, (c) progresión a lesiones precancerosas (neoplasia intracervical) y (d) lesión invasiva. Se considera que todas las fases pueden ser reversibles, excepto la lesión invasiva (3).

La infección por VPH, que se adquiere por vía sexual, es un paso necesario en la patogénesis del cáncer de cuello uterino y de otros tipos de cáncer ano genital, así como de lesiones no cancerígenas (4). El estudio del VPH ha mostrado que 12 genotipos del virus tienen asociación con el desarrollo de cáncer de cuello uterino, estos genotipos son: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58 y 59. El serotipo 16 tiene un alto potencial de transformación a lesiones malignas y en conjunto con el serotipo 18 causa aproximadamente el 70% de todos los casos de cáncer de cuello uterino en el mundo (5). Por su parte, los genotipos 6 y 11 causan aproximadamente el 90 % de los casos de verrugas genitales en mujeres y en hombres.

El reconocimiento de la asociación causal entre la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino y papilomatosis laríngea recurrente, ha resultado en el desarrollo de vacunas que han mostrado efectividad para prevenir la infección por el virus y las lesiones precancerosas; por lo que se han convertido en una intervención preventiva para el control del cáncer de cuello uterino. En la actualidad se encuentran disponibles dos tipos de vacunas, una bivalente para los genotipos 16 y 18, y una tetravalente para los genotipos 6, 11, 16 y 18.

Posterior a la comercialización de las vacunas se han reportado eventos negativos en salud, posiblemente asociados con la aplicación

de la vacuna, por lo que en agosto de 2014, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) realizó una evaluación de la seguridad de la vacuna contra el VPH (6).

En los últimos dos años, se han reportado nuevos casos de posibles eventos adversos serios relacionados con la vacunación contra VPH, lo cual hace necesario realizar una nueva evaluación de la seguridad de esta intervención, con base en la mejor evidencia disponible.

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, con el objetivo de evaluar la seguridad del uso de la vacuna contra el VPH; con el propósito de orientar la toma de decisiones en políticas relacionadas con el cuidado de la salud en Colombia.

Metodología

Esta evaluación se llevó a cabo de acuerdo con un protocolo definido a priori por el grupo desarrollador, teniendo en cuenta los lineamientos del manual del IETS para la elaboración de evaluaciones de efectividad y seguridad de tecnologías en salud (7). El protocolo preliminar de la evaluación fue publicado en el sitio web del IETS para recepción de comentarios del público general y fue ajustado teniendo en cuenta los comentarios recibidos.

La evaluación de seguridad se llevó a cabo en las siguientes etapas:

1. Formulación y refinamiento de la pregunta de evaluación
2. Priorización de desenlaces
3. Definición de criterios de elegibilidad
4. Búsqueda de evidencia
5. Tamización de referencias y selección de estudios
6. Calificación de calidad de los estudios
7. Extracción de datos y síntesis de resultados

El proceso de evaluación involucró distintos espacios de interacción, socialización y deliberación con diversos actores clave, según la metodología propuesta en el Manual metodológico de participación y deliberación del IETS (8), a fin de garantizar su legitimidad, transparencia y accesibilidad.

Los detalles metodológicos de la evaluación se pueden consultar en el reporte completo disponible en el siguiente enlace:

<http://www.iets.org.co/reportes-iets/Paginas/vph.aspx>

1. Pregunta de evaluación

¿Cuál es la seguridad de la vacuna contra el virus de papiloma humano (VPH), para la prevención del cáncer de cuello uterino?

La presente evaluación se desarrolló en el marco de la pregunta formulada, que es presentada la Tabla 1, empleando la estructura PICO "Población, Intervención, Comparación y Desenlaces (del inglés *outcomes*)" (9).

Esta pregunta fue definida con base en las categorías de eventos adversos serios, no serios, sistémicos y locales, reportados en la literatura (6); y fue validada y refinada mediante la retroalimentación obtenida en el proceso de socialización y la discusión con expertos temáticos, entre ellos médicos especialistas salud pública, ginecología

y obstetricia, ginecología oncológica, reumatología, infectología, infectología pediátrica, neurología pediátrica, toxicología, toxicología clínica, y representantes de pacientes; de acuerdo con los lineamientos del Manual metodológico de participación y deliberación del IETS (8).

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO

Población: los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías	Mujeres u hombres de cualquier edad
Intervención: la tecnología en salud de interés	Vacuna bivalente, tetravalente o nonavalente, contra el virus de papiloma humano.
Comparación: otras tecnologías disponibles para la comparación de interés	No vacunar Placebo Otras vacunas (incluye diferentes vacunas contra el VPH) La misma vacuna, antes y después de su aplicación.
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios o daños) que son atribuidos al uso de las tecnologías y son relevantes de examinar	Eventos adversos locales no serios: dolor, prurito o eritema en el sitio de aplicación. Eventos adversos sistémicos no serios: cefalea, síncope, fatiga, mialgia, artralgia, fiebre, malestar gastrointestinal, lesiones cutáneas. Eventos adversos serios: broncoespasmo, hipertensión arterial, nueva enfermedad crónica, nueva enfermedad autoinmune, hospitalización secundaria, muerte.
Tiempo	No aplica

Tanto la intervención como los comparadores se consideraron en cualquier dosis, concentración, forma farmacéutica y vía de administración.

2. Priorización de desenlaces

Se llevó a cabo un ejercicio de priorización de desenlaces, en el cual participaron expertos clínicos y representantes de pacientes y cuidadores. Se incluyeron las siguientes categorías: eventos adversos

locales no serios, eventos adversos sistémicos no serios, y eventos adversos serios. La priorización de desenlaces se llevó a cabo mediante la valoración individual de la importancia de los desenlaces acordados, de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (10), para lo cual se aplicó un instrumento basado en una escala tipo Likert de 1 – 9.

El instrumento fue aplicado a los expertos temáticos y representantes de pacientes. El nivel de prioridad de cada desenlace fue determinado utilizando la mediana de los resultados individuales.

3. Criterios de elegibilidad

La evidencia sobre la seguridad de la vacuna contra el VPH se seleccionó de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión descritos en la Tabla 2, los cuales fueron definidos a partir de la pregunta de evaluación.

Tabla 2. Criterios de elegibilidad de la evidencia sobre la seguridad

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Población: mujeres u hombres de cualquier edad • Intervención: vacuna profiláctica bivalente, tetravalente o nonavalente contra el VPH • Comparación: no vacunar, placebo u otras vacunas • Desenlaces: eventos adversos locales no serios, eventos adversos sistémicos no serios, eventos adversos serios • Estudios: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales analíticos, series de casos, reportes de caso, alertas sanitarias. • Estado de publicación: estudios publicados o no publicados. • Reporte de resultados: estimaciones individuales de frecuencia o efecto de eventos adversos específicos (por cada estudio primario) o estimaciones combinadas (meta-análisis), a partir de estudios con un mismo diseño.
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • El estudio es un resumen, poster, ponencia, comentario, carta al editor o editorial

	<ul style="list-style-type: none"> • El estudio no reporta resultados de eventos adversos específicos • El documento es un análisis parcial de un estudio incluido • El estudio está incluido en una revisión sistemática seleccionada • El documento es un análisis combinado de ensayos clínicos • El estudio es un ensayo clínico fase I • El estudio es una revisión sistemática de baja calidad • El estudio es una revisión sistemática en que todos los estudios incluidos hacen parte de una revisión seleccionada más reciente. • El estudio no está disponible en texto completo • El estudio no está disponible en idioma inglés o español • El estudio no pudo ser recuperado después de usar todos los recursos disponibles
--	--

4. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura, con el objetivo de identificar estudios relevantes sobre la seguridad de la vacuna contra el VPH, para las comparaciones y población definidas según la pregunta PICO. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (11). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes bases de datos mediante la plataforma Ovid: MEDLINE (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present), Embase (Embase 1974 to 2016 May 26); y Cochrane (EBM Reviews - ACP Journal Club; EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials; y EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews)

Mediante la plataforma de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) se consultaron las bases de datos LILACS e IBECs.

Para el desarrollo de la sintaxis de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICO. Con base en los términos clave “vaccine” y “papillomavirus”, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, que fue validada con expertos temáticos y metodológicos.

La sintaxis de búsqueda se adaptó a cada plataforma consultada, y se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. El algoritmo de búsqueda se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos.

Las búsquedas se realizaron en mayo de 2016 y se limitó a estudios en humanos publicados de 2006 en adelante, sin restricción por tipo de estudio ni idioma.

Métodos complementarios de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda de evidencia por medios complementarios como motores de búsqueda genéricos (Google Scholar), consulta a expertos, consulta vía virtual a la comunidad general interesada, y búsqueda por la técnica de bola de nieve a partir de estudios relevantes identificados.

Se solicitaron al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), y al Instituto Nacional de Salud (INS), reportes y estudios respecto a posibles eventos adversos o “eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización” (ESAVI), relacionados con la aplicación de la vacuna contra el VPH en Colombia.

Se realizó una búsqueda de alertas sanitarias emitidas por las agencias regulatorias de referencia para Colombia: *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, *European Medicines Agency* (EMA) de Europa, y *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) de Reino Unido; además se revisó la información de farmacovigilancia compilada por el “Comité Global Asesor de Expertos en Vacunación” (GACVS) de la OMS.

5. Tamización de referencias y selección de estudios

La selección de evidencia fue realizada por dos revisores independientes en dos fases consecutivas, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación:

tamización de referencias por revisión de título y resumen, y selección de estudios por revisión de textos completos de las referencias preseleccionadas.

Los desacuerdos entre revisores fueron solucionados por consenso en revisión conjunta. Los resultados de esta etapa de la evaluación fueron descritos mediante un diagrama de flujo siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (12).

6. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios analíticos seleccionados (revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes y estudios de casos y controles) fue evaluada por cuatro revisores independientes, de acuerdo con el diseño de los mismos.

Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas mediante la aplicación de la herramienta AMSTAR (13), considerando de alta calidad aquellas con puntaje mayor o igual a 8/11 o 7/10. Las revisiones con puntaje menor fueron excluidas del cuerpo de evidencia.

Los ensayos clínicos fueron evaluados mediante la herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo (11), y los estudios de cohortes y de casos y controles fueron evaluados mediante la lista de chequeo de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), para la evaluación metodológica de cada uno de estos diseños.

A partir del resultado de la evaluación de los estudios analíticos se determinó el riesgo de sesgo para los desenlaces de seguridad de la vacuna contra el VPH reportados, y posteriormente se estableció la calidad de la evidencia para cada desenlace, teniendo en cuenta los criterios de la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, y otras consideraciones) (14).

Los estudios no analíticos (estudios de corte transversal, observacionales descriptivos, series de casos y reportes de caso) se consideraron por su diseño, de acuerdo con los lineamientos de la colaboración Cochrane, de alta probabilidad de sesgo por lo cual no fueron evaluados, pero sí tenidos en cuenta para el análisis.

7. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Tres revisores independientes realizaron la extracción de las características de los estudios incluidos las cuales se presentaron en un formato estándar en Word® 2010.

Los mismos revisores llevaron a cabo la extracción de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés reportados en estudios analíticos (revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes y estudios de casos y controles). Los resultados de estos estudios, para cada desenlace de interés reportado, se resumieron de forma narrativa mediante perfiles de evidencia GRADE, mediante el uso de la aplicación GRADEpro GDT, incluyendo información respecto al diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, y otras consideraciones.

Se extrajo y reportó únicamente la información relativa a los desenlaces de seguridad, teniendo en cuenta el tiempo de observación más amplio reportado, cuando se analizaron varios periodos de seguimiento.

Cuando en estos estudios no se reportaron medidas de asociación, se describieron frecuencias absolutas/relativas, medidas de tendencia central o información cualitativa sobre la existencia de diferencias estadísticas, para describir los eventos adversos de la vacuna contra el VPH, de acuerdo con lo reportado en las publicaciones originales, teniendo presente, que estos datos no representan una asociación causal, ni estiman la magnitud del efecto comparativo entre las intervenciones, pues no son medidas de la fuerza de asociación entre una exposición y un desenlace. Los valores de significancia estadística se extrajeron y presentaron siempre que estuvieron disponibles en los estudios consultados.

Los resultados de eventos adversos reportados en los estudios no analíticos (estudios de corte transversal, observacionales descriptivos, series de casos y reportes de caso) fueron extraídos y presentados de forma narrativa en tablas de evidencia estándar en Word® 2010.

8. Análisis estadístico

Se exploró combinar las estimaciones individuales de seguridad a través de meta-análisis de comparaciones en parejas, sin embargo, esto no fue posible debido a la diversidad de los diseños y de las definiciones empleadas por los estudios para los distintos desenlaces.

Resultados

9. Priorización de desenlaces

Se establecieron como desenlaces no importantes los pertenecientes a la categoría de eventos adversos locales no serios; desenlaces importantes no críticos los eventos adversos sistémicos no serios; y desenlaces críticos los eventos adversos serios.

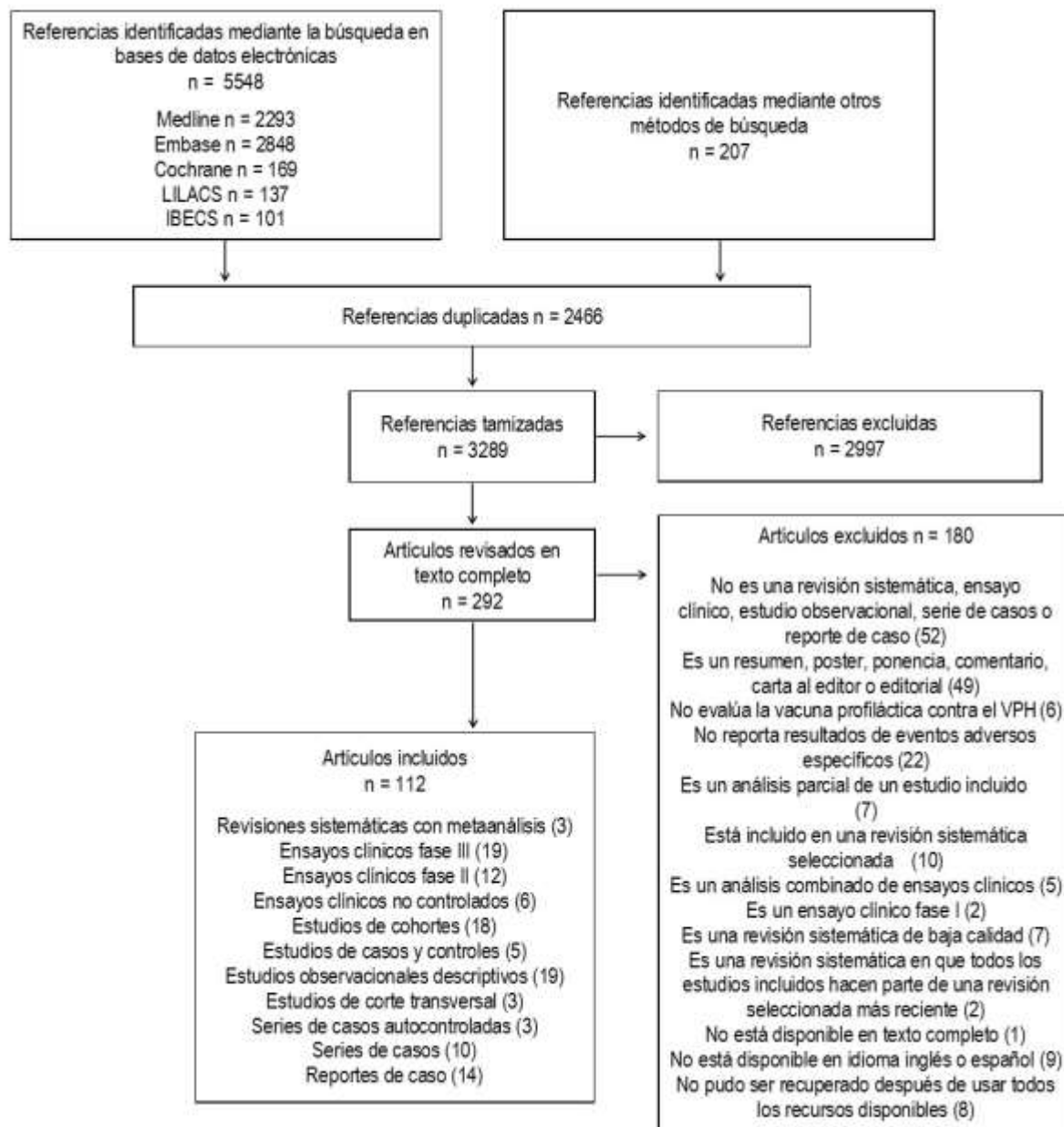
10. Búsqueda, tamización y selección de estudios

Se identificaron 3289 referencias luego de la eliminación de duplicados.

Luego de la tamización por título y resumen se seleccionaron para revisión por texto completo 292 documentos, de los cuales se excluyeron 180 y 112 fueron seleccionados. Los estudios seleccionados incluyen tres revisiones sistemáticas con metaanálisis (15-17), 19 ensayos clínicos fase III (18-36), 12 ensayos clínicos fase II (37-48), seis ensayos clínicos no controlados (49-54), 18 estudios de cohortes (55-72), cinco estudios de casos y controles (73-77), 19 estudios observacionales descriptivos (78-96), tres estudios de corte transversal (97-99), tres series de casos autocontroladas (100-102), 10 series de casos (103-112), y 14 reportes de caso (113-126).

Los detalles del proceso de selección se describen en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



11. Evaluación de calidad de los estudios

Se evaluó la calidad de 72 estudios que incluyeron 12 revisiones sistemáticas, de las cuales tres fueron de alta calidad (y nueve de baja calidad, por lo cual fueron excluidas).

Se incluyeron 19 ensayos clínicos fase III, uno con riesgo de sesgo no serio, 10 con riesgo serio y ocho con riesgo muy serio. De los ensayos clínicos fase II incluidos, dos tuvieron riesgo de sesgo no serio, tres serio, y siete muy serio. Los seis ensayos clínicos no controlados fueron de riesgo de sesgo muy serio.

De los 18 estudios de cohorte evaluados, dos tuvieron riesgo de sesgo no serio, 13 serio, y tres muy serio. Tres estudios de casos y controles incluidos tuvieron riesgo de sesgo no serio, y dos riesgo de sesgo serio.

12. Participación y comunicaciones

Se implementó una estrategia con el objetivo de desarrollar espacios e implementar canales de participación y comunicaciones, dirigidos a facilitar la adecuada información y participación de los actores clave, en las diferentes etapas del proceso de evaluación de la seguridad de la vacuna contra el VPH en Colombia, de acuerdo con el perfil de cada tipo de actor.

Esta estrategia estuvo integrada por cuatro elementos:

1. Identificación de actores clave
2. Comunicación e información a la comunidad interesada
3. Participación de expertos temáticos en el grupo desarrollador
4. Participación de representantes de pacientes y cuidadores en el grupo desarrollador

Todos los participantes del grupo desarrollador cumplieron previamente con una declaración de intereses que fue evaluada por un comité conformado para tal fin, con base la metodología establecida por el manual de participación y deliberación del IETS.

13. Síntesis general de la evidencia

Los estudios incluidos reportaron 305 resultados de desenlaces de seguridad de ocurrencia posterior a la aplicación de la vacuna contra el VPH, los cuales fueron agrupados en las siguientes categorías: alteraciones autoinmunes sistémicas, alteraciones de los vasos sanguíneos, alteraciones del sistema auditivo, alteraciones del sistema cardio – respiratorio, alteraciones del sistema endocrino, alteraciones del sistema gastrointestinal, alteraciones del sistema osteo-muscular, alteraciones del sistema reproductivo, alteraciones del sueño, alteraciones del tejido conectivo, alteraciones dermatológicas, alteraciones hematológicas, alteraciones no especificadas del sistema inmunológico, alteraciones psicológicas y del comportamiento, alteraciones renales, enfermedad crónica no especificada, eventos adversos sistémicos no especificados, eventos infecciosos, eventos relacionados con el embarazo, eventos tromboembólicos, otros eventos reportados, síncope, síndrome de fatiga, síndrome de taquicardia ortostática postural, síntomas locales, síntomas sistémicos inespecíficos.

Los síntomas locales no graves fueron calificados por el grupo desarrollador como desenlaces no importantes por lo cual no son incluidos en los perfiles GRADE, ni en el resumen de evidencia.

El 76.2 % de los resultados reportados no son producto de una medida de efecto que permita evaluar la asociación entre la vacunación y el desenlace de interés, sino reportes de medidas de frecuencia absoluta o relativa de eventos que ocurrieron luego de la vacunación y que en algunos casos fueron sospechados por un experto clínico como posiblemente relacionados con la vacuna.

Los resultados que mostraron asociación estadísticamente significativa de la vacuna con los eventos evaluados, tuvieron calidad de la evidencia moderada en 0.05 % de los casos (para artralgia y fiebre) y calidad de la evidencia alta en ninguno. Estos resultados provinieron de revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis de ensayos clínicos.

La baja calidad de la evidencia estuvo, en general, determinada por el diseño observacional de la mayoría de los estudios, la probabilidad de sesgo y la imprecisión de los resultados.

Los resultados que mostraron no asociación de la vacuna con los eventos evaluados, tuvieron calidad de la evidencia moderada en 0.01 % de los casos (para síntomas generales) y calidad de la evidencia alta en 1.96 % de estos (para eventos adversos sistémicos y eventos

adversos serios). Dichos resultados fueron obtenidos de revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis de ensayos clínicos.

La proporción restante de resultados que evaluaron la asociación entre la exposición y los desenlaces de interés provinieron de evidencia de baja y muy baja calidad.

A continuación se presenta el resumen de los resultados de cuatro grupos de desenlaces de acuerdo con las medidas de efecto reportadas: 1) desenlaces para los cuales la vacunación mostró asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo, 2) desenlaces para los cuales la vacunación no mostró asociación como factor de riesgo, 3) desenlaces para los cuales la vacunación mostró resultados inconsistentes (algunos estudios evidenciaron asociación como factor de riesgo y otros no), 4) desenlaces sin evaluación de asociación.

14. Desenlaces con asociación con la vacuna contra el VPH como factor de riesgo

Alteraciones dermatológicas

Alopecia. Mostraron asociación: (OR 8.3 IC 95 % 4.5 – 15.9) (74) (calidad de la evidencia muy baja). Por el diseño del estudio no se estimó la frecuencia absoluta de este evento.

El análisis utilizó como fuente de información un registro de eventos adversos de vacunas, tomando como casos los registros con el código del evento y como controles el resto de registros. Se evaluó retrospectivamente la exposición a 4VPH.

Alteraciones del sistema nervioso central

Condiciones no especificadas del sistema nervioso central. Mostraron asociación: (1.8 IC 95 %. 1.04 – 2.9) (74) (calidad de la evidencia baja). Por el diseño del estudio no se estimó la frecuencia absoluta de este evento.

El análisis utilizó como fuente de información un registro de eventos adversos de vacunas, tomando como casos los registros con el código del evento y como controles el resto de registros. Se evaluó retrospectivamente la exposición a 4VPH.

Eventos relacionados con el embarazo

Anomalías congénitas no especificadas. Mostraron asociación: (OR 1.6 IC 95 % 1.1 - 2.3) (68) (calidad de la evidencia muy baja). Se reportó una incidencia para este evento de 1.4 / 1000 personas año, en la población vacunada. Se estimó un efecto absoluto de 15 casos más por 100.000 personas.

Otras anomalías congénitas. Mostraron asociación: (OR 1.8 IC 95 % 1.1-3.0) (68) (calidad de la evidencia muy baja). Se reportó una incidencia para este evento de 0.8 / 1000 personas año, en la población vacunada. Se estimó un efecto absoluto de 11 casos más por 100.000 personas.

Se comparó la frecuencia de atención de estos eventos en hospitalización o servicios de urgencias 60 días luego de la vacunación, con la frecuencia de atención en el periodo de control (90 - 180 días luego de la última dosis de la vacuna).

Reacciones alérgicas

Asma. Mostraron asociación: (OR 1.2 IC 95 % 1.1 - 1.4) (68) (calidad de la evidencia muy baja). Se reportó una incidencia para este evento de 10 / 1000 personas año, en la población vacunada. Se estimó un efecto absoluto de 50 casos más por 100.000 personas.

Se comparó la frecuencia de atención de estos eventos en hospitalización o servicios de urgencias 60 días luego de la vacunación, con la frecuencia de atención en el periodo de control (90 - 180 días luego de la última dosis de la vacuna).

Alteraciones psicológicas y del comportamiento

Desórdenes de déficit de atención, conducta, y comportamiento disruptivo. Mostraron asociación: (OR 1.5 IC 95 % 1.2 - 2.0) (68) (calidad de la evidencia muy baja). Se reportó una incidencia para este evento de 2.2 / 1.000 personas año, en la población vacunada. Se estimó un efecto absoluto de 22 casos más por 100.000 personas.

Trastorno de déficit de atención. Mostraron asociación: (OR 1.7 IC 95 % 1.1 - 2.8) (68) (calidad de la evidencia muy baja). Se reportó una incidencia para este evento de 2.2 / 1.000 personas año, en la población vacunada. Se estimó un efecto absoluto de 10 casos más por 100.000 personas.

Se comparó la frecuencia de atención de estos eventos en hospitalización o servicios de urgencias 60 días luego de la vacunación, con la frecuencia de atención en el periodo de control (90 - 180 días luego de la última dosis de la vacuna).

Alteraciones de los vasos sanguíneos

Fenómeno de Raynaud. Mostraron asociación: (RR 1.67 IC 95 % 1.14 - 2.44) (56) (calidad de la evidencia muy baja). Se reportó una incidencia para este evento de 16.09 / 100.000 personas año, en la población vacunada. Se estimó un efecto absoluto de 6 casos más por 100.000 personas.

Se evaluó la ocurrencia del evento en mujeres vacunadas con 4VPH en comparación con mujeres no vacunadas, utilizando como fuente sistemas de registro poblacional de Dinamarca y Suecia.

Alteraciones autoinmunes sistémicas

Síndrome de Behcet. Mostraron asociación: entre la vacunación y la ocurrencia de síndrome de (RR 3.37 IC 95 % 1.05 - 10.80) (56) (calidad de la evidencia muy baja). Se reportó una incidencia para este evento de 2.17 / 100.000 personas año, en la población vacunada. Se estimó un efecto absoluto de 1 caso más por 100.000 personas.

Se evaluó la ocurrencia del evento en mujeres vacunadas con 4VPH en comparación con mujeres no vacunadas, utilizando como fuente sistemas de registro poblacional de Dinamarca y Suecia.

Eventos infecciosos

Gastroenteritis. Mostraron asociación: (OR 4.6 IC 95 % 1.3 - 18.5) (74) (calidad de la evidencia muy baja). Por el diseño del estudio no se estimó la frecuencia absoluta de este evento.

El análisis utilizó como fuente de información un registro de eventos adversos de vacunas, tomando como casos los registros con el código del evento y como controles el resto de registros. Se evaluó retrospectivamente la exposición a 4VPH.

Síntomas sistémicos inespecíficos

Cefalea. Mostraron asociación: (OR 1.17 IC 95 % 1.06 - 1.28) (17) (calidad de la evidencia muy baja). Se estimó una incidencia para este

evento de 31.4 % en la población vacunada, y un efecto absoluto de 3 casos más por 100 personas.

Fatiga. Mostraron asociación: (OR 1.29 IC 95 % 1.18 - 1.42) (17) (calidad de la evidencia baja). Se estimó una incidencia para este evento de 33.7 % en la población vacunada, y un efecto absoluto de 5 casos más por 100 personas.

Artralgia. Mostraron asociación: (OR 1.40 IC 95 % 1.20 - 1.64) (17) (calidad de la evidencia moderada). Se estimó una incidencia para este evento de 11.1 % en la población vacunada, y un efecto absoluto de 3 casos más por 100 personas.

Mialgia. Mostraron asociación: (OR 1.97 IC 95 % 1.77 - 2.20) (17) (calidad de la evidencia baja). Se estimó una incidencia para este evento de 29.0 % en la población vacunada, y un efecto absoluto de 12 casos más por 100 personas.

Los resultados de estos desenlaces provienen de una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos que compararon la vacunación contra el VPH con placebo.

15. Desenlace sin asociación con la vacuna contra el VPH como s factor de riesgo

Alteraciones de los vasos sanguíneos

Enfermedades no especificadas del sistema circulatorio. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 1.0 - 1.3) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones del sistema auditivo

Enfermedades no especificadas del sistema auditivo. No mostraron asociación: (OR 1.2 IC 95 % 1.0 - 1.5) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones del sistema cardio – respiratorio

Alteraciones cardíacas no especificadas. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 0.1 - 1.3) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias. No mostraron asociación: (OR 1.5 IC 95 % 0.1 – 2.2) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones del sistema endocrino

Bocio. No mostraron asociación: (RR 0.85 IC 95 % 0.40 - 1.70) (55) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad de Graves. No mostraron asociación: (RR 2.24 IC 95 % 0.41 - 15.15) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.05 IC 95 % 0.69 - 1.61) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Hipertiroidismo. No mostraron asociación: (RR 0.74 IC 95 % 0.19 - 2.46) (55) (calidad de la evidencia muy baja).

Hipotiroidismo. No mostraron asociación: (RR 0.74 IC 95 % 0.39 - 1.37) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.90 IC 95 % 0.71 - 1.14) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Otro hipertiroidismo (No tiroiditis de Hashimoto). No mostraron asociación: (RR 0.99 IC 95 % 0.63 - 1.55) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Tiroiditis. No mostraron asociación: (RR 1.75 IC 95 % 0.44 - 8.14) (55) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones del sistema gastrointestinal

Colitis ulcerativa. No mostraron asociación: (RR 1.43 IC 95 % 0.18 - 11.41) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.71 IC 95 % 0.49 - 1.03) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad de colon irritable. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.08 - 7.49) (55) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad celiaca. No mostraron asociación: (RR 1.1 IC 95 % 0.90 - 1.36) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad de Crohn. No mostraron asociación: (RR 0.60 IC 95 % 0.05 - 4.61) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.85 IC 95 % 0.62 - 1.17) (56) (calidad de la evidencia baja).

Alteraciones del sistema nervioso central

Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC). No mostraron asociación: (OR 1.05 IC 95 % 0.62 - 1.78) (77) (calidad de la evidencia muy baja); (OR 0.3 IC 95 % 0.1 - 0.9) (73) (calidad de la evidencia baja).

Esclerosis múltiple. No mostraron asociación: (RR: 1.0 IC 95 % 0.01 - 78.59) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.90 IC 95 % 0.70 - 1.15) (64) (calidad de la evidencia muy baja); (OR 1.60 IC 95 % 0.79 - 3.25) (77) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR: 1.37 IC 95 % 0.74 - 3.20) (69) (calidad de la evidencia muy baja).

Otras enfermedades desmielinizantes del SNC. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.80 - 1.26) (64) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 0.71 IC 95 % 0.38 - 2.13) (69) (calidad de la evidencia muy baja).

Síndrome clínico aislado. No mostraron asociación: (OR 0.52 IC 95 % 0.21 - 1.26) (77) (calidad de la evidencia muy baja).

Epilepsia. No mostraron asociación: (RR 0.66 IC 95 % 0.54 - 0.80) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones del sistema nervioso periférico

Parálisis de Bell. No mostraron asociación: (RR 1.02 IC 95 % 0.72 - 1.43) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Desordenes no especificados del sistema nervioso periférico. No mostraron asociación: (OR 2.1 IC 95 % 1.0 - 4.2) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones no especificadas del sistema nervioso

Enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos. No mostraron asociación: (OR 1.0 IC 95 % 0.9 - 1.1) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Parálisis. No mostraron asociación: (RR 0.56 IC 95 % 0.35 - 0.90) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones del sistema osteo-muscular

Artritis reumatoide. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.29 - 3.08) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 0.71 IC 95 % 0.39 - 1.45) (69) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.01 IC 95 % 0.66 - 1.54) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Espondilitis anquilosante. No mostraron asociación: (RR 0.94 IC 95 % 0.44 - 2.01) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Espondilosis, enfermedades de los discos intervertebrales, problemas de la espalda. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 0.9 - 1.3) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedades no especificadas del sistema músculo - esquelético y del tejido conectivo. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 1.0 - 1.2) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Miositis. No mostraron asociación: (RR 1.07 IC 95 % 0.50 - 2.31) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones del sistema visual

Neuritis óptica. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.01 - 13.80) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.79 IC 95 % 0.27 - 1.64) (56) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 1.45 IC 95 % 1.0 - 2.91) (69) (calidad de la evidencia muy baja).

Uveítis. No mostraron asociación: (IRR 0.67 IC 95 % 0.46 - 1.02) (69) (calidad de la evidencia baja).

Conjuntivitis. No mostraron asociación: (OR 0.88 IC 95 % 0.29 - 2.7) (74) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones del sueño

Narcolepsia. No mostraron asociación: (RR 0.71 IC 95 % 0.29 - 1.79) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones del tejido conectivo

Desorden no especificado del tejido conectivo. No mostraron asociación: (OR 0.8 IC 95 % 0.3 - 2.4) (73) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones dermatológicas

Vitíligo. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.01 - 78.41) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.13 IC 95 % 0.73 - 1.74) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Psoriasis. No mostraron asociación: (RR 1.17 IC 95 % 0.34 - 4.20) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.01 IC 95 % 0.80 - 1.28) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Eritema nodoso. No mostraron asociación: (RR 1.73 IC 95 % 0.11 - 26.18) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.05 IC 95 % 0.63 - 1.73) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Esclerodermia localizada. No mostraron asociación: (RR 1.04 IC 95 % 0.44 - 2.48) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedades no especificadas de la piel y del tejido subcutáneo. No mostraron asociación: (OR 1.0 IC 95 % 0.8 - 1.1) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones hematológicas

Púrpura de Henoch-Schönlein. No mostraron asociación: (RR 0.89 IC 95 % 0.52 - 1.52) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Púrpura trombocitopénica. No mostraron asociación: (RR 1.18 IC 95 % 0.65 - 2.17) (56) (calidad de la evidencia muy baja); (OR 1.0 IC 95 % 0.4 - 2.6) (73) (calidad de la evidencia muy baja).

Trombocitopenia. No mostraron asociación: (OR 1.3 IC 95 % 0.48 - 3.5) (74) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 1.16 IC 95 % 0.85 - 1.83) (69) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones psicológicas y del comportamiento

Desórdenes de la personalidad. No mostraron asociación: (OR 1.8 IC 95 % 0.9 - 3.4) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones renales

Nefritis. No mostraron asociación: (RR 0.53 IC 95 % 0.01 - 7.31) (55) (calidad de la evidencia muy baja).

Eventos infecciosos

Celulitis. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 0.8 - 1.4) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Infecciones de la piel y del tejido subcutáneo. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 0.9 - 1.4) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Infección viral no especificada. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 0.9 - 1.3) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Infección no especificada. No mostraron asociación: (OR 0.72 IC 95 % 0.27 - 1.7) (74) (calidad de la evidencia muy baja).

Eventos tromboembólicos

Tromboembolismo venoso. No mostraron asociación: (RR 0.86 IC 95 % 0.55 - 1.36) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Síntomas sistémicos inespecíficos

Dolor abdominal. No mostraron asociación: (RR 0.66 IC 95 % 0.06 - 5.80) (55) (calidad de la evidencia muy baja).

Diarrea. No mostraron asociación: (OR 1.01 IC 95 % 0.83 - 1.22) (74) (calidad de la evidencia muy baja).

Síntomas gastrointestinales no especificados. No mostraron asociación: (OR 1.13 IC 95 % 1.0 - 1.28) (17) (calidad de la evidencia muy baja).

Linfadenitis. No mostraron asociación: (OR 1.0 IC 95 % 0.6 - 1.8) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Síntomas generales. No mostraron asociación: (OR 1.07 IC 95 % 0.82 - 1.41) (17) (calidad de la evidencia moderada).

Eventos relacionados con el embarazo

Aborto. No mostraron asociación: (RR 0.98 IC 95 % 0.79 - 1.21) (58) (calidad de la evidencia muy baja).

Eventos adversos serios

Eventos adversos serios no especificados. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.91 - 1.09) (16) (calidad de la evidencia alta).

Eventos adversos serios en el sitio de la inyección. No mostraron asociación: (RR 1.82 IC 95 % 0.79 - 4.20) (16) (calidad de la evidencia alta).

Otros eventos reportados

Pancreatitis. No mostraron asociación: (RR 1.19 IC 95 % 0.60 - 2.35) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Desórdenes de los dientes y la mandíbula. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 0.6 - 2.1) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

16. Desenlaces con resultados inconsistentes

Alteraciones de la tiroides

Enfermedad de Hashimoto. Mostraron asociación: (IRR 1.29 IC 95 % 1.08 - 1.56) (69) (calidad de la evidencia baja). No mostraron asociación: (RR 1.12 IC 965 % 0.82 - 1.52) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones autoinmunes sistémicas

Lupus eritematoso sistémico. Mostraron asociación: (OR 5.3 IC 965 % 1.5 - 20.5) (74) (calidad de la evidencia baja). No mostraron asociación: (RR 2.39 IC 95 % 0.25 - 30.86) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.35 IC 95 % 0.69 - 2.67) (56) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 1.07 IC 95 % 0.69 - 1.60) (69) (calidad de la evidencia muy baja).

Síntomas sistémicos inespecíficos

Fiebre. Mostraron asociación: (OR 1.21 IC 95 % 1.03 - 1.42) (17) (calidad de la evidencia moderada). No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 965 % 0.9 - 1.4) (68) (calidad de la evidencia muy baja).

Eventos adversos sistémicos no especificados

Eventos adversos sistémicos. Mostraron asociación: (OR 10.8 IC 95 % 1.4 - 80.2) (75) (calidad de la evidencia baja). No mostraron asociación: (RR 0.90 IC 95 % 0.68 - 1.20) (15) (calidad de la evidencia alta).

Alteraciones del sistema osteo-muscular:

Artritis no especificada. Mostraron asociación: (OR 2.5 IC 95 % 1.4 - 4.3) (74) (calidad de la evidencia muy baja). No mostraron asociación: (RR 0.87 IC 95 % 0.27 - 2.76) (55) (calidad de la evidencia muy baja).

Artritis juvenil. Mostraron asociación: (RR 4.33 IC 95 % 1.36 - 13.73) (71) (calidad de la evidencia baja). No mostraron asociación: (RR 0.99 IC 95 % 0.78 - 1.26) (56) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 0.48 IC 95 % 0.26 - 0.91) (69) (calidad de la evidencia baja).

Alteraciones del sistema nervioso periférico

Síndrome de Guillain-Barré. No mostraron asociación: (RR 0.56 IC 95 % 0.29 - 1.1) (59) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.75 IC 95 % 0.42 - 1.3) (74) (calidad de la evidencia muy baja). En 2016 la OMS identificó un incremento en el riesgo de síndrome de Guillain Barré, de menos de 1 por cada 100.000 niñas vacunadas, resultado que no fue observado en otros estudios identificados por este organismo.

Alteraciones del sistema endocrino

Diabetes mellitus no especificada. Mostraron asociación: (OR 2.2 IC 95 % 1.1 - 4.4) (68) (calidad de la evidencia baja). No mostraron asociación: (RR 0.53 IC 95 % 0.001 - 7.32) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR .57 IC 95 % 0.47 - 0.73) (69) (calidad de la evidencia baja).

Diabetes tipo 1. Mostraron asociación: (OR 1.29 IC 95 % 1.03 - 1.62) (56) (calidad de la evidencia muy baja). No mostraron asociación: (OR 1.2 IC 95 % 0.4 - 3.6) (55) (calidad de la evidencia muy baja).

Alteraciones de los vasos sanguíneos

Vasculitis no especificada. Mostraron asociación: (OR 4.0 IC 95 % 1.01 - 16.4) (74) (calidad de la evidencia muy baja). No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.13 - 7.47) (55) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.55 IC 95 % 0.83 - 2.88) (56) (calidad de la evidencia muy baja).

17. Desenlaces reportados sin evaluación de asociación con la vacunación contra el VPH

Dentro de los desenlaces de seguridad reportados posterior a la administración de la vacuna contra el VPH, sin evaluación de asociación con la exposición, se encuentran el síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes, enfermedad de Adisson, dolor neuropático, desregulación ortostática, fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo, falla ovárica, ovario quístico, menstruación irregular, lupus eritematoso cutáneo, síndrome de Stevens Johnson, síncope, síndrome de taquicardia ortostática postural, síndrome de fatiga y angioedema. Se reportó la ocurrencia de anafilaxis con una frecuencia entre 0 - 2.6 / 100.000 dosis. Los estudios identificados reportaron el evento de muerte posterior a la vacunación con una incidencia entre 0 - 0.2 % sin que se haya establecido en ningún caso la vacunación como causa probable de la muerte.

18. Reporte de farmacovigilancia

La FDA en 2010 realizó un reporte completo de la evaluación postcomercialización de Gardasil®, el cual sugirió un mayor número de casos de tromboembolismo venoso profundo (TEVP) que el esperado en la población vacunada contra el VPH. A partir de estos hallazgos se llevó cabo un estudio posterior que no mostró aumento del riesgo del TEVP asociado a la vacunación contra el VPH.

En el 2014, la comisión revisora de medicamentos del INVIMA solicitó incluir las siguientes advertencias respecto a la vacunación contra el VPH: “Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades”.

La MHRA en 2012 comunicó que durante el primer año de implementación de la vacunación contra el VPH se presentó un aumento en los reportes esperados, la mayoría clasificados como no serios; además de los eventos adversos reportados durante la fase de ensayos clínicos no se evidenciaron nuevos casos.

La EMA en 2016 reportó que no encontró evidencia de asociación entre la vacuna y síndrome de taquicardia ortostática postural (STPO), síndrome de fatiga crónica (SFC), síndrome de dolor regional complejo (SDRC); resaltando la importancia de adoptar estrategias de búsqueda amplias para identificar posibles casos de SDRC y STPO, así como de efectuar una continua comparación de los índices de notificación con la información epidemiológica disponible sobre la SDRC y ATPO. Además aclaró que las comparaciones deben tener en cuenta el hecho de que estos síndromes probablemente se conocen cada vez más, lo que debe favorecer una interpretación adecuada de los nuevos datos.

En 2016 la OMS identificó un incremento en el riesgo de síndrome de Guillain Barré, especialmente durante los tres meses siguientes a la vacunación. El riesgo en los primeros meses fue pequeño (-1 por cada 100.000 niñas vacunadas) y no ha sido observado en otros estudios. Se estableció que se requieren otros estudios en poblaciones de tamaño adecuado, que ayuden a evaluar los resultados encontrados, que ayuden a confirmar este hallazgo y a determinar la magnitud de este eventual riesgo. Se requiere un seguimiento continuo a través de

programas de farmacovigilancia con el fin de asegurar el uso seguro de la vacuna de VPH con la mejor evidencia posible.

Los detalles de los resultados de la evaluación se pueden consultar en el reporte completo disponible en el siguiente enlace:

<http://www.iets.org.co/reportes-iets/Paginas/vph.aspx>

Discusión y conclusiones

La evidencia publicada hasta la actualidad ha mostrado que las vacunas profilácticas 2VPH y 4VPH son eficaces en la prevención de infecciones por el VPH de los genotipos a los cuales están dirigidas, y de las lesiones precancerosas asociadas. Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2011 (16) mostró eficacia de estas vacunas en la prevención de infecciones persistentes por VPH, de 95 % en análisis por intención a tratar y de 75 - 85 en análisis por protocolo. En cuanto a la prevención de lesiones precancerosas, el mismo estudio mostró eficacia de esta tecnología en la prevención de NIC 1 asociados a VPH de genotipos 16 - 18, de 97 - 98 % en análisis por protocolo y de 57 - 78 % en análisis por intención a tratar, y para prevención de NIC 2 de 90 % y 50 % respectivamente. Si bien la infección cervical persistente por VPH de genotipos de alto riesgo, y las lesiones precancerosas son desenlaces intermedios, su estrecha asociación con el desarrollo de cáncer de cuello uterino hace que sean desenlaces confiables para sugerir un impacto significativo en desenlaces fuertes como la incidencia de cáncer invasivo y la mortalidad.

No obstante, el beneficio esperado de la vacunación contra el VPH para cáncer de cuello uterino debe ser contrastado con los potenciales riesgos observados en la implementación de esta tecnología. En esta evaluación se llevó a cabo una revisión sistemática de evidencia que incluyó estudios analíticos y observacionales que reportan resultados de seguridad específicos de la vacunación contra el VPH en cualquier población, con el propósito de mostrar un panorama general del perfil de seguridad de la implementación de estas vacunas, con base en la evidencia disponible en la actualidad.

Los resultados de la evaluación mostraron eventos que han sido descritos posterior a la aplicación de la vacuna pero sin evaluación de su asociación con esta, eventos que mostraron asociación estadísticamente significativa con la vacuna como factor de riesgo, eventos que mostraron dicha asociación, y eventos con resultados inconsistentes (resultados que mostraron asociación y otros resultados que no).

La mayoría de desenlaces descritos luego de la administración de la vacuna no fueron evaluados respecto a su asociación con la exposición, y generalmente fueron reportados en sistemas abiertos que no permiten confirmar un adecuado diagnóstico ni una sospecha clínica razonable de su relación con la vacunación. En algunos casos, menos frecuentes, estos desenlaces contaron con la confirmación diagnóstica y la sospecha de expertos clínicos respecto a la vacuna como desencadenante. Esta situación no permite establecer ni sugerir

la vacunación como causa de los desenlaces descritos, pero determina un punto de atención para establecer observación y registro metódicos, de eventos posiblemente relacionados con la administración poscomercialización de estas vacunas. Dentro de estos desenlaces son de especial interés el síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes, enfermedad de Adisson, dolor neuropático, desregulación ortostática, fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo, falla ovárica, ovario quístico, menstruación irregular, lupus eritematoso cutáneo, síndrome de Stevens Johnson, síncope, síndrome de taquicardia ortostática postural, síndrome de fatiga y angioedema.

Se reportó la ocurrencia de anafilaxis con una frecuencia entre 0 – 2.6 / 100.000 dosis. La evidencia identificada no mostró que la vacunación contra el VPH incrementa el riesgo, o haya sido descrita como una causa de probable de muerte.

La evidencia disponible sustenta que no existe asociación entre la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de un amplio grupo de desenlaces evaluados entre los que destacan desde el punto de vista clínico: las alteraciones del sistema circulatorio, gastrointestinal, auditivo, cardio-respiratorio; enfermedad de Graves, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, esclerosis múltiple, síndrome clínico aislado, epilepsia, parálisis, artritis reumatoide, neuritis óptica, uveítis, desórdenes del tejido conectivo, vitíligo, psoriasis, púrpura de Henoch-Schönlein, púrpura trombocitopénica, tromboembolismo venoso, eventos adversos serios no especificados y eventos adversos serios en el sitio de la inyección.

Los resultados mostraron que la alopecia, alteraciones no especificadas del sistema nervioso central y gastroenteritis, fueron los desenlaces más frecuentemente reportados luego de la vacunación contra el VPH en comparación con otras vacunas, no obstante, no es posible establecer con estos resultados, si la asociación observada es debida a potenciales factores de confusión, ni establecer la frecuencia absoluta de los eventos.

Se evidenció una mayor frecuencia de consulta a los servicios de hospitalización y urgencias en los 60 días posteriores a la vacunación contra el VPH, en comparación con el periodo de 90 – 180 días posvacunación, por crisis asmáticas, anomalías congénitas, desórdenes de déficit de atención, conducta, y comportamiento disruptivo, con efecto absoluto de 10 – 50 casos más / 100.000 personas, sin que sea posible tener certeza razonable de la vacuna como exposición desencadenante de estos eventos.

El fenómeno de Raynaud y el síndrome de Behcet fueron desenlaces que mostraron asociación estadísticamente significativa con la vacunación, en comparación con no vacunar, con un efecto absoluto estimado de 6 y 1 caso más / 100.000 personas, respectivamente. De manera similar a los resultados descritos antes, la calidad de la evidencia para estos desenlaces es muy baja.

La OMS reportó un estudio que mostró mayor riesgo de síndrome de Guillain-Barré en la población vacunada contra el VPH (- 1 / 100.000 personas), sin embargo, este hallazgo no fue consistente con ningún otro estudio identificado por la OMS ni en la revisión sistemática de la literatura de esta evaluación, los cuales mostraron no asociación entre la exposición y el desenlace.

Síntomas inespecíficos frecuentes, luego de la administración de otras vacunas, como cefalea, fatiga, artralgia y mialgia, mostraron asociación estadísticamente significativa con la vacuna contra el VPH, con un efecto absoluto de 3 - 12 casos / 100.000 personas.

Los resultados de asociación reportados no permiten establecer causalidad entre los eventos y la vacunación.

Las principales debilidades de la evidencia identificada, respecto a la seguridad de esta tecnología, fueron la falta de periodos adecuados de seguimiento para eventos de aparición tardía, por parte de los diseños más sólidos (ensayos clínicos controlados), y en estudios observacionales analíticos, falta de precisión de los resultados, y limitaciones en la medición de los desenlaces, verificación del periodo de latencia de los mismos y control de los potenciales factores de confusión.

Los determinantes más frecuentes de que la evidencia, en general, haya sido de baja y muy baja calidad de acuerdo con la metodología GRADE, fueron la falta de precisión de los resultados, probablemente por la baja frecuencia de los eventos, y el carácter observacional de los estudios que evaluaron la mayor parte de los desenlaces reportados, no obstante, para el estudio de desenlaces de seguridad, este tipo de estudios tienen ventajas sobre los ensayos clínicos, por lo que la calidad reportada de la evidencia debe ser interpretada con cautela. La baja calidad de la evidencia no implica que los resultados no sustenten la existencia, o no, de las asociaciones evaluadas; ni que los resultados no sean suficientes para orientar decisiones; sino que es probable que estudios con mayor rigor metodológico muestren resultados diferentes.

La evidencia identificada muestra un perfil de seguridad de la vacuna contra el VPH, similar al reportado por la OMS para otras vacunas

como la desarrollada contra la gripe porcina, o de vacunas antirrábicas elaboradas con material procedente del cerebro del conejo u otros tejidos nerviosos, las cuales están asociadas a un aumento leve del riesgo de síndrome de Guillain-Barré; o la vacuna antiamarílica, asociada a la ocurrencia de eventos adversos mortales, como la enfermedad viscerotrópica, en 0,3 casos por 100.000 dosis administradas.

Los resultados de esta evaluación mostraron un perfil de seguridad adecuado de la vacuna contra el VPH, con la ocurrencia de eventos potencialmente graves con una frecuencia muy baja y eventos reportados aún no evaluados, por lo cual se requiere continuar la investigación de los efectos de la vacuna con estudios que permitan estimar la asociación de potenciales eventos adversos con la vacuna, así como su frecuencia; lo que implica mejorar la caracterización de los sujetos, el adecuado diagnóstico de los eventos, y su posible relación con la vacunación, teniendo en cuenta el apropiado vínculo temporal de los potenciales eventos adversos con la administración de la vacuna, para lo cual se considera que una estrategia adecuada es la vigilancia poscomercialización, que garantice un apropiado reporte, diagnóstico, seguimiento, análisis y retroalimentación a los usuarios, de los posibles eventos adversos de la vacunación.

En conclusión, no obstante las limitaciones de los estudios identificados, la mejor evidencia disponible hasta la fecha sustenta un adecuado perfil de seguridad la vacuna contra el VPH, similar al reportado por la OMS para otras vacunas, que apoya su utilización teniendo en cuenta los beneficios reportados en la literatura; sin que sea posible descartar la ocurrencia de eventos adversos graves raros, por lo cual es recomendable la implementación de un sistema de vigilancia posvacunación, que garantice un apropiado reporte, diagnóstico, seguimiento, análisis y retroalimentación a los usuarios, de los posibles eventos adversos de la vacunación, con enfoque en los eventos descritos en esta evaluación.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2015.
3. Muñoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, Meijer Ch, Muñoz A, for the Intstituto Nacional de Cancerología HPV Study Group (2004) Incidence, duration and determinants of cervical Human Papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytology. J Infect Dis, 190, 2077-87.
4. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JML. Safety of human papillomavirus vaccines: A review. Drug Safety. 2013;36(6):393-412.
5. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cander Study Group (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New Eng J Med, 348(6): 518-27.
6. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Evaluación seguridad de la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 [Consultado el 16 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/20140804-Informe%20final%20Seguridad%20VPH-rev%20postpublicaci%C3%B3n.pdf#search=VPH>.
7. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.

8. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de participación y deliberación. Bogotá D.C.2014.
9. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011 4//;64(4):395-400.
11. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
12. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1- 34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
13. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15; 7:10. PMID: 17302989.
14. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011 4//;64(4):401-6.
15. Tan P, Wang X, Wei S, Liu Y, Wei Q, Dong Q. Efficacy and safety of prophylactic human papillomavirus vaccination in healthy males: A meta-analysis. *Reviews in Medical Microbiology*. 2015;26(4):143-53. PubMed PMID: 2015429134.
16. Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*.

2011;11:13. PubMed PMID: 21226933. Pubmed Central PMCID: PMC3034689. Epub 2011/01/14.

17. Goncalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, De Melo AG, Giraldo PC. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: A systematic quantitative review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2014;18(6):651-9. PubMed PMID: 2014713243.

18. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *New England Journal of Medicine*. 2015 19 Feb;372(8):711-23. PubMed PMID: 2015758018.

19. Leung TF, Liu AP-Y, Lim FS, Thollot F, Oh HML, Lee BW, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2-and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(7):1689-702.

20. Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, Sperling RS, Chakhtoura N, Blatter MM, et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: End-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(12):3435-45.

21. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):401-11. PubMed PMID: 21288094. Pubmed Central PMCID: PMC3495065. Epub 2011/02/04.

22. Zhu FC, Chen W, Hu YM, Hong Y, Li J, Zhang X, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV - 16/18 AS04 - adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: Results from a randomized controlled trial. *International Journal of Cancer*. 2014;135(11):2612-22.

23. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmeron J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet (London,*

England). 2014 Dec 20;384(9961):2213-27. PubMed PMID: CN-01071299 NEW.

24. Castellsague X, Muoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British Journal of Cancer*. 2011 28 Jun;105(1):28-37. PubMed PMID: 2011356579.

25. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015:peds-2014.

26. Wheeler CM, Harvey BM, Pichichero ME, Simon MW, Combs SP, Blatter MM, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine coadministered with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine and/or meningococcal conjugate vaccine to healthy girls 11 to 18 years of age: Results from a randomized open trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011 December;30(12):e225-e34. PubMed PMID: 2011643594.

27. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015;33(48):6892-901.

28. Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil in adult women. *PLoS One*. 2013;8(12):e83431. PubMed PMID: 24391768. Pubmed Central PMCID: PMC3877052. Epub 2014/01/07.

29. Schwarz TF, Huang L-M, Lin T-Y, Wittermann C, Panzer F, Valencia A, et al. Long-term Immunogenicity and Safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine in 10-to 14-year-old Girls: Open 6-year Follow-up of an Initial Observer-blinded, Randomized Trial. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(12):1255-61.

30. Ferris D, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Alberto Restrepo J, Reisinger KS, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2014 01 Sep;134(3):e657-e65. PubMed PMID: 2014805173.

31. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology*. 2012 January;13(1):89-99. PubMed PMID: 2012012619.
32. Villa LL, Perez G, Kjaer SK, Paavonen J, Lehtinen M, Munoz N, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*. 2007 10 May;356(19):1915-27. PubMed PMID: 2007235404.
33. Vesikari T, Brodzski N, Van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015 26 Sep;34(9):992-8. PubMed PMID: 2015332130.
34. Garland SM, Cheung T-H, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015;33(48):6855-64.
35. Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N, Changalucha J, Mbaye KD, Brown J, et al. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: A randomized trial in 10-25-year-old HIV-seronegative African girls and young women. *Journal of Infectious Diseases*. 2013 01 Jun;207(11):1753-63. PubMed PMID: 2013293230.
36. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(8):2147-62.
37. Toft L, Storgaard M, Muller M, Sehr P, Bonde J, Tolstrup M, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of cervarix and gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-Infected adults: A randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Infectious Diseases*. 2014 15 Apr;209(8):1165-73. PubMed PMID: 2014226897.

38. Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer science*. 2013 Apr;104(4):465-72. PubMed PMID: CN-00965891 UPDATE.
39. Levi M, Bonanni P, Burrioni E, Bechini A, Boccalini S, Sani C, et al. Evaluation of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine safety and tolerability in a sample of 25 year old Tuscan women. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(7):1407-12.
40. Mugo N, Ansah NA, Marino D, Saah A, Garner EIO. Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2015 01 Jan;11(6):1323-30. PubMed PMID: 2015452507.
41. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)-The MAM Study. *Vaccine*. 2015 13 Oct;33(42):5640-6. PubMed PMID: 2015386595.
42. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared to the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. *Human vaccines*. 2011;7(12):1374-86.
43. Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, Absalon J, Eiden JJ, Jones TR, et al. Immunogenicity, Tolerability and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered with Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016 01 May;35(5):548-54. PubMed PMID: 20160345222.
44. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Forsten A, Helm K, Van Damme P, et al. An Open-Label, Randomized Study of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Given Concomitantly with Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Poliomyelitis Vaccines to Healthy Adolescents 11-15 Years of Age. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015 22 Jun;34(6):627-34. PubMed PMID: 2015218991.
45. Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, Pfletschinger U, Radley D, Ryan D, et al. An open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of quadrivalent human

papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccine in healthy adolescents 11 to 17 years of age. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010 April;29(4):314-8. PubMed PMID: 2010197688.

46. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer WA, Read JS, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010 01 Oct;55(2):197-204. PubMed PMID: 2010545185.

47. Denny LA, Hendricks B, Gordon C, Hezareh M, Dobbelaere K, David MP, et al. Safety and immunogenicity of the bi-valent vaccine in HIV-positive women in South Africa. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2012 October;22:E590. PubMed PMID: 71173987.

48. Akram Hussain SM, Chowdhury S, Ferdous J, Hossain F, Begum SR, Jahan M, et al. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus-16/18 as04 adjuvant cervical cancer vaccine: A randomized controlled trial in healthy adolescent girls of Bangladesh. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2012 January;42(1):36-41. PubMed PMID: 2012003817.

49. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T, et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015 01 Sep;136(3):e563-e72. PubMed PMID: 26240207.

50. Jacobson DL, Bousvaros A, Ashworth L, Carey R, Shrier LA, Burchett SK, et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013 June;19(7):1441-9. PubMed PMID: 2013383330.

51. Esposito S, Corona F, Barzon L, Cuoco F, Squarzon L, Marcati G, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Review of Vaccines*. 2014 01 Nov;13(11):1387-93. PubMed PMID: 2014922620.

52. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Vigano 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 29 Sep;32(43):5657-61. PubMed PMID: 2014871334.

53. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *Journal of Infectious Diseases*. 2010 15 Oct;202(8):1246-53. PubMed PMID: 2010581712.

54. Reisinger KS, Block SL, Collins-Ogle M, Marchant C, Catlett M, Radley D, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of gardasil given concomitantly with Menactra and Adacel. *Pediatrics*. 2010 June;125(6):1142-51. PubMed PMID: 2010312436.

55. Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine*. 2008 02 Dec;26(51):6630-8. PubMed PMID: 2009006082.

56. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5906. PubMed PMID: 24108159. Pubmed Central PMCID: PMC3805482. Epub 2013/10/11.

57. Sangar VC, Ghongane BB, Gupte R, Kesarkar R, Kalyan K, Chowdhary A. Comparison of post-licensure safety surveillance of bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines in healthy mumbai women. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015;7(3):437-42. PubMed PMID: 2015816825.

58. Panagiotou OA, Befano BL, Gonzalez P, Rodriguez AC, Herrero R, Schiller JT, et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. *Bmj*. 4358;351. PubMed PMID: CN-01108605 NEW.

59. Ojha RP, Jackson BE, Tota JE, Offutt-Powell TN, Singh KP, Bae S. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the

United States. Human vaccines & immunotherapeutics. 2014 01 Jan;10(1):232-7. PubMed PMID: 24013368.

60. Kang LW, Crawford N, Tang MLK, Buttery J, Royle J, Gold M, et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: Retrospective cohort study. *Bmj*. 2008 13 Dec;337(7683):1392-6. PubMed PMID: 2008605633.

61. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2016 Jan;17(1):67-77. PubMed PMID: 26652797. Epub 2015/12/15.

62. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Tacke C, Schepp RM, Buisman A-M, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013:annrheumdis-2013.

63. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 2011 26 October;29(46):8279-84. PubMed PMID: 2011566307.

64. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, Arnheim-Dahlstrom L, Sundstrom K, Fink K, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):54-61. PubMed PMID: 25562266. Epub 2015/01/07.

65. Klooster TMV, Kemmeren JM, Van Der Maas NAT, De Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2011 20 June;29(28):4601-7. PubMed PMID: 2011316322.

66. Gasparini R, Bonanni P, Levi M, Bechini A, Boccalini S, Tiscione E, et al. Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: an Italian post-licensure study. *Human vaccines*. 2011;7(sup1):136-46.

67. Posso M, Urbiztondo Perdices L, Borrás Lopez E, Fite Mora R, Martínez Marcos M, Batalla ICJ. Safety in the co-administration of human papilloma and hepatitis A+B virus vaccines in Catalanian

schoolchildren. [Spanish]. *Vacunas*. 2013 July-September;14(3):111-9. PubMed PMID: 2013712612.

68. Klein NP, Hansen J, Chao C, Velicer C, Emery M, Slezak J, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2012 December;166(12):1140-8. PubMed PMID: 2012717935.

69. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Journal of Internal Medicine*. 2012 February;271(2):193-203. PubMed PMID: 2012041046.

70. Brabin L, Roberts SA, Stretch R, Baxter D, Chambers G, Kitchener H, et al. Uptake of first two doses of human papillomavirus vaccine by adolescent schoolgirls in Manchester: Prospective cohort study. *Bmj*. 2008 10 May;336(7652):1056-8. PubMed PMID: 2008241354.

71. Smith LM. The use and safety of the quadrivalent HPV vaccine in Grade 8 girls in KFL&A. 2015.

72. Kim YJ, Kim KT, Kim JH, Cha SD, Kim JW, Bae DS, et al. Vaccination with a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years. *Journal of Korean medical science*. 2010 Aug;25(8):1197-204. PubMed PMID: CN-00770107 UPDATE.

73. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Benichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*. 2014 Apr;275(4):398-408. PubMed PMID: 24206418. Epub 2013/11/12.

74. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul;34(7):1225-31. PubMed PMID: 25535199. Pubmed Central PMCID: PMC4475239. Epub 2014/12/24.

75. De La Hoz F, Martínez M, Quijada H, Mercado M, Tolosa EN, Álvarez C, Armenta A, Osorio L, Paredes A, Walteros D. Estudio analítico retrospectivo de factores de riesgo asociados al conglomerado de casos de etiología desconocida y frecuencia

inusitada en niñas y adolescentes de El Carmen de Bolívar, Colombia, 2014. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2015.

76. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013 May;72(5):659-64. PubMed PMID: 2013225163.

77. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA neurology*. 2014 Dec;71(12):1506-13. PubMed PMID: 25329096. Epub 2014/10/21.

78. Schluterman N. Adherence and safety of the HPV vaccine in Bamako, Mali. 2014.

79. Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Russell ML. Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006-2014. *Vaccine*. 2016 Apr 4;34(15):1800-5. PubMed PMID: 26921782. Epub 2016/02/28.

80. Harris T, Williams DM, Fediurek J, Scott T, Deeks SL. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine*. 2014 19 Feb;32(9):1061-6. PubMed PMID: 2014082064.

81. Subelj M, Ucakar V, Kraigher A, Klavs I. Adverse events following school-based vaccination of girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Slovenia, 2009 to 2013. *Eurosurveillance*. 2016;21(14). PubMed PMID: 20160303426.

82. Rodriguez-Galan MA, Perez-Vilar S, Diez-Domingo J, Tuells J, Gomar-Fayos J, Morales-Olivas F, et al. Adverse reactions to human papillomavirus vaccine in the Valencian Community (2007-2011). [Spanish]. *Anales de Pediatría*. 2014;81(5):303-9. PubMed PMID: 2014768838.

83. Brotherton JML, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Cmaj*. 2008 09 Sep;179(6):525-33. PubMed PMID: 2008434283.

84. Brinth L, Pors K, Hoppe AAG, Badreldin I, Mehlsen J (2015) Is Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis a Relevant Diagnosis in Patients with Suspected Side Effects to Human Papilloma Virus Vaccine?. *Int J Vaccines Vaccin* 1(1): 00003. DOI: 10.15406/ijvv.2015.01.00003.
85. Martínez M, Estévez A, Quijada H, Walteros D, Tolosa N, Paredes A, Álvarez C, Armenta A, Osorio L, Castillo O, De La Hoz F. Brote de evento de etiología desconocida en el municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2012.
86. Pellegrino P, Perrone V, Pozzi M, Carnovale C, Perrotta C, Clementi E, et al. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol Res.* 2015 Feb;61(1-2):90-6. PubMed PMID: 25381482. Epub 2014/11/10.
87. Goss MA, Lievano F, Buchanan KM, Seminack MM, Cunningham ML, Dana A. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine.* 2015 26 Jun;33(29):3422-8. PubMed PMID: 2015087110.
88. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, et al. Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine.* 2011 Jan 29;29(5):886-9. PubMed PMID: 20869467. Epub 2010/09/28.
89. Wong C, Krashin J, Rue-Cover A, Saraiya M, Unger E, Calugar A, et al. Invasive and in situ cervical cancer reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Journal of Women's Health.* 2010 01 Mar;19(3):365-70. PubMed PMID: 2010198596.
90. Huygen F, Verschueren K, McCabe C, Stegmann JU, Zima J, Mahaux O, et al. Investigating Reports of Complex Regional Pain Syndrome: An Analysis of HPV-16/18-Adjuvanted Vaccine Post-Licensure Data. *EBioMedicine.* 2015 September 01;2(9):1114-21. PubMed PMID: 20160030660.
91. Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine.* 2015 May 21;33(22):2602-5. PubMed PMID: 25882168. Epub 2015/04/18.

92. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2009 19 Aug;302(7):750-7. PubMed PMID: 2009439952.
93. Naleway AL, Gold R, Drew L, Riedlinger K, Henninger ML, Gee J. Reported adverse events in young women following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Journal of Women's Health*. 2012 01 Apr;21(4):425-32. PubMed PMID: 2012217873.
94. Moro PL, Zheteyeva Y, Lewis P, Shi J, Yue X, Museru OI, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2013. *Vaccine*. 2015 Jan 15;33(4):519-22. PubMed PMID: 25500173.
95. Brinth L, Theibel AC, Pors K, Mehlsen J. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Danish medical journal*. 2015 Apr;62(4):A5064. PubMed PMID: 25872549. Epub 2015/04/16.
96. Crawford NW, Clothier HJ, Elia S, Lazzaro T, Royle J, BATTERY JP. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: A retrospective case series. *Medical Journal of Australia*. 2011 03 Jan;194(1):16-8. PubMed PMID: 2011102678.
97. Torrecilla Rojas MA, Gonzalez MP, Rodriguez FG, Fernandez JR. Adverse effects of the human papillomavirus vaccine. [Spanish]. *Atencion Primaria*. 2011 January;43(1):5-9. PubMed PMID: 2011047085.
98. Martinez-Lavin M, Martinez-Martinez LA, Reyes-Loyola P. HPV vaccination syndrome. A questionnaire-based study. *Clinical Rheumatology*. 2015 01 Nov;34(11):1981-3. PubMed PMID: 2015372312.
99. Jain KM, Paul P, Lamontagne DS. Monitoring adverse events following immunisation in developing countries: Experience from human papillomavirus vaccination demonstration projects. *Sexual Health*. 2013;10(1):57-63. PubMed PMID: 2013110941.
100. Naleway AL, Crane B, Smith N, Daley MF, Donahue J, Gee J, et al. Absence of venous thromboembolism risk following quadrivalent human papillomavirus vaccination, Vaccine Safety Datalink, 2008-

2011. Vaccine. 2016 02 Jan;34(1):167-71. PubMed PMID: 20151027284.

101. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. Vaccine. 2013 09 Oct;31(43):4961-7. PubMed PMID: 2013636695.

102. Yih WK, Greene SK, Zichittella L, Kulldorff M, Baker MA, de Jong JLO, et al. Evaluation of the risk of venous thromboembolism after quadrivalent human papillomavirus vaccination among US females. Vaccine. 2016 02 Jan;34(1):172-8. PubMed PMID: 20151008008.

103. Anaya JM, Reyes B, Perdomo-Arciniegas AM, Camacho-Rodriguez B, Rojas-Villarraga A. Autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) after quadrivalent human papillomavirus vaccination in Colombians: a call for personalised medicine. Clin Exp Rheumatol. 2015 Jul-Aug;33(4):545-8. PubMed PMID: 25962455. Epub 2015/05/13.

104. Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2009 Jan;15(1):116-9. PubMed PMID: 18805844. Epub 2008/09/23.

105. Richards S, Chalkiadis G, Lakshman R, BATTERY JP, Crawford NW. Complex regional pain syndrome following immunisation. Archives of Disease in Childhood. 2012 October;97(10):913-5. PubMed PMID: 2012558302.

106. Tomljenovic L, Shaw CA. Death after quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination: causal or coincidental. Pharmaceut Reg Affairs S. 2012;12:2-001.

107. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989). 2013 Oct;70(4):309-16. PubMed PMID: 23902317. Epub 2013/08/02.

108. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus

erythematosus. Clinical Rheumatology. 2013
Septembert;32(9):1301-7. PubMed PMID: 2013544488.

109. Kinoshita T, Abe RT, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeda S. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. Intern Med. 2014;53(19):2185-200. PubMed PMID: 25274229. Epub 2014/10/03.

110. Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. Eur J Neurol. 2014;21(1):135-9. PubMed PMID: 24102827. Epub 2013/10/10.

111. Ojaimi S, BATTERY JP, Korman TM. Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy. Vaccine. 2009 06 Aug;27(36):4876-8. PubMed PMID: 2009354989.

112. Tuccori M, Pisani C, Bachini L, Pardini M, Mantarro S, Antonioli L, et al. Telogen Effluvium following Bivalent Human Papillomavirus Vaccine Administration: A Report of Two Cases. Dermatology. 2012 July;224(3):212-4. PubMed PMID: 2012405564.

113. Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, Regula JU, Hametner C. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. Neurology. 2009 Jun 16;72(24):2132-3. PubMed PMID: 19528522. Epub 2009/06/17.

114. Marsee DK, Williams JM, Velazquez EF. Aluminum granuloma after administration of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. report of a case. American Journal of Dermatopathology. 2008 December;30(6):622-4. PubMed PMID: 2009322769.

115. Yonee C, Toyoshima M, Maegaki Y, Kodama Y, Hayami H, Takahashi Y, et al. Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: a case report. Neuropediatrics. 2013 Oct;44(5):265-7. PubMed PMID: 23378179. Epub 2013/02/05.

116. Corte CD, Carlucci A, Francalanci P, Alisi A, Nobili V. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. Vaccine. 2011 24 Jun;29(29-30):4654-6. PubMed PMID: 2011403784.

117. Katoulis AC, Liakou A, Bozi E, Theodorakis M, Alevizou A, Zafeiraki A, et al. Erythema multiforme following vaccination for human papillomavirus. *Dermatology*. 2010 January;220(1):60-2. PubMed PMID: 2010106850.
118. Badiu I, Geuna M, Heffler E, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Reports*. 2012. PubMed PMID: 2012405207.
119. Yamamoto Y, Kazebayashi Y, Hirai N, Sasaki T, Ohsaki Y. Interstitial lung disease associated with human papillomavirus vaccination. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2015 January 01;16:15-7. PubMed PMID: 2015145637.
120. Laschinger ME, Schleichert RA, Green B. Lichenoid drug eruption after human papillomavirus vaccination. *Pediatric Dermatology*. 2015 01 Mar;32(2):e48-e9. PubMed PMID: 2015781463.
121. Ogino K, Kishi S, Yoshimura N. Multiple evanescent white dot syndrome after human papillomavirus vaccination. *Case Reports in Ophthalmology*. 2014;5(1):38-43. PubMed PMID: 2015946077.
122. Chen YH, Chang YH, Lee YC. Panuveitis following administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Tzu Chi Medical Journal*. 2014 March;26(1):44-6. PubMed PMID: 2014251785.
123. Dansingani KK, Suzuki M, Naysan J, Samson CM, Spaide RF, Fisher YL. Panuveitis With Exudative Retinal Detachments After Vaccination Against Human Papilloma Virus. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2015 Oct;46(9):967-70. PubMed PMID: 26469238. Epub 2015/10/16.
124. Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Reports*. 2012. PubMed PMID: 23035167. Pubmed Central PMCID: PMC4543769.
125. Perez-Carmona L, Aguayo-Leiva I, Gonzalez-Garcia C, Jaen-Olasolo P. The Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Erythema multiforme and cutaneous side effects after administration. *Dermatology*. 2010 October;221(3):197-200. PubMed PMID: 2010604568.

126. Chang H, Lee HL, Yeo M, Kim JS, Shin DI, Lee SS, et al. Recurrent optic neuritis and neuromyelitis optica-IgG following first and second human papillomavirus vaccinations. Clin Neurol Neurosurg. 2016 May;144:126-8. PubMed PMID: 27046292. Epub 2016/04/06.