

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

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

Junio de 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Coordinador metodológico

Dr. Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Médico, magister en salud y seguridad en el trabajo

Expertos metodológicos

Dra. Ángela Viviana Pérez (AP)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Médica, magister en epidemiologia clínica, especialista en epidemiología general, especialista en gestión de salud pública y seguridad social

Esperanza Peña Torres (EP)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Enfermera, magister en administración en salud, magister en epidemiología clínica

Fabio Alexander Sierra Matamoros (FS)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Psicólogo, magister en epidemiologia clínica

Dr. Carlos Eduardo Pinzón Flórez (CP)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Médico, magister en epidemiologia clínica, doctor en Salud Pública con área de concentración en Sistemas de Salud

Carolina Castillo Cañón (CC)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Enfermera, especialista en epidemiología general

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Química farmacéutica, especialista en gerencia en salud pública, magister en diseño y gestión de procesos, PhD(c) en ingeniería

Paola Avellaneda
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Economista

Expertos temáticos

Dra. Carolina Wiesner Ceballos
Directora general
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.
Médica, especialista en filosofía de las ciencias, magister en salud pública, PhD en estudios sociales

Dra. Lina Trujillo
Coordinadora Grupo Ginecología Oncología
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.
Médica, especialista en ginecología y obstetricia, especialista en ginecología oncológica, especialista en gerencia en salud pública, especialista en investigación en oncología

Dra. Ivette Cristina Maldonado
Jefe asociada del Departamento de Ginecología Obstetricia y Reproducción Humana
Fundación Santa Fe de Bogotá
Médica, especialista en ginecología y obstetricia

Dra. María Fernanda Lengua
Presidenta
Asociación Colombiana de Neurología Infantil
Médica, especialista en neurología infantil, especialista en bioética

Dra. Cristina Mariño Drew
Coordinadora de infectología pediátrica
Hospital Militar
Médica, especialista en infectología pediátrica

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Dra. Sandra Beltrán Higuera
Asociación Colombiana de Infectología
Médica, especialista en pediatría, especialista en infectología pediátrica

Dr. Jorge Alonso Marín Cárdenas
Presidente
Asociación de Toxicología Clínica Colombiana
Médico, especialista en toxicología clínica

Dr. Alfonso Peña Martínez
Presidente
Sociedad Colombiana de Toxicología
Médico, especialista en toxicología

Representantes de pacientes

Bibiana Cortés Zabala
Fundación SIMMON Cáncer

Dulia Molina González
Fundación SIMMON Cáncer

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de seguridad se realizará por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social.

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 es 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Declaración de independencia editorial

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

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Correspondencia

Para solucionar dudas respecto a este proceso de evaluación, por favor escriba a:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.guias@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2016.

Contenido

Resumen ejecutivo 16
Siglas 18
1 Antecedentes 19
1.1 Condición de salud de interés 20
1.2 Tecnología en salud de interés 21
2 Alcance de la evaluación 22
2.1 Pregunta de evaluación 22
3 Metodología 23
3.1 Priorización de desenlaces 23
3.2 Criterios de eligibilidad 24
3.3 Búsqueda de evidencia 25
3.3.1 Búsqueda en bases de datos electrónicas 25
3.3.2 Métodos complementarios de búsqueda 26
3.3.3 Gestión documental 26
3.4 Tamización de referencias y selección de estudios 26
3.5 Evaluación de la calidad de la evidencia 26
3.6 Extracción de datos y síntesis de la evidencia 27
3.7 Análisis estadístico 28
3.8 Diferencias entre el protocolo y la evaluación 28
4 Resultados 28
4.1 Priorización de desenlaces 28
4.2 Búsqueda, tamización y selección de estudios 28
4.3 Evaluación de calidad de los estudios 31
4.4 Participación y comunicaciones 31
4.5 Síntesis general de la evidencia de seguridad de la vacuna contra el VPH 32
4.5.1 Desenlaces con asociación con la vacuna contra el VPH como factor de riesgo 33
4.5.1.1 Alteraciones dermatológicas 33
4.5.1.2 Alteraciones del sistema nervioso central 33

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.5.1.3 Eventos relacionados con el embarazo 33
4.5.1.4 Reacciones alérgicas 34
4.5.1.5 Alteraciones psicológicas y del comportamiento 34
4.5.1.6 Alteraciones de los vasos sanguíneos 34
4.5.1.7 Alteraciones autoinmunes sistémicas 35
4.5.1.8 Eventos infecciosos 35
4.5.1.9 Síntomas sistémicos inespecíficos 35
4.5.2 Desenlaces sin asociación con la vacuna contra el VPH como factor de riesgo 36
4.5.2.1 Alteraciones de los vasos sanguíneos 36
4.5.2.2 Alteraciones del sistema auditivo 36
4.5.2.3 Alteraciones del sistema cardio – respiratorio 36
4.5.2.4 Alteraciones del sistema endocrino 36
4.5.2.5 Alteraciones del sistema gastrointestinal 37
4.5.2.6 Alteraciones del sistema nervioso central 37
4.5.2.7 Alteraciones del sistema nervioso periférico 37
4.5.2.8 Alteraciones no especificadas del sistema nervioso 38
4.5.2.9 Alteraciones del sistema osteo-muscular 38
4.5.2.10 Alteraciones del sistema visual 38
4.5.2.11 Alteraciones del sueño 39
4.5.2.12 Alteraciones del tejido conectivo 39
4.5.2.13 Alteraciones dermatológicas 39
4.5.2.14 Alteraciones hematológicas 39
4.5.2.15 Alteraciones psicológicas y del comportamiento 40
4.5.2.16 Alteraciones renales 40
4.5.2.17 Eventos infecciosos 40
4.5.2.18 Eventos tromboembólicos 40
4.5.2.19 Síntomas sistémicos inespecíficos 40
4.5.2.20 Eventos relacionados con el embarazo 41
4.5.2.21 Eventos adversos serios 41
4.5.2.22 Otros eventos reportados 41

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.5.3 Desenlaces con resultados inconsistentes 41
4.5.3.1 Alteraciones de la tiroides 41
4.5.3.2 Alteraciones autoinmunes sistémicas 41
4.5.3.3 Síntomas sistémicos inespecíficos 42
4.5.3.4 Eventos adversos sistémicos no especificados 42
4.5.3.5 Alteraciones del sistema osteo-muscular: 42
4.5.3.6 Alteraciones del sistema nervioso periférico 42
4.5.3.7 Alteraciones del sistema endocrino 42
4.5.3.8 Alteraciones de los vasos sanguíneos 43
4.5.4 Desenlaces reportados sin evalución de asociación con la vacunación contra el VPH . 43
4.5.5 Reporte de farmacovigilancia 43
4.6 Síntesis de la evidencia por desenlace 44
4.6.1 Alteraciones autoinmunes sistémicas 44
4.6.1.1 Lupus eritematoso sistémico 44
4.6.1.2 Síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes 45
4.6.1.3 Síndrome de Behcet 45
4.6.2 Alteraciones de los vasos sanguíneos 45
4.6.2.1 Enfermedad de Raynaud 45
4.6.2.2 Vasculitis no especificada 46
4.6.2.3 Enfermedades no especificadas del sistema circulatorio 46
4.6.3 Alteraciones del sistema auditivo 46
4.6.3.1 Otitis 46
4.6.3.2 Tinnitus 47
4.6.3.3 Otalgia 47
4.6.3.4 Alteraciones no especificadas del sistema auditivo 47
4.6.4 Alteraciones del sistema cardio – respiratorio 47
4.6.4.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 47
4.6.4.2 Enfermedad pulmonar intersticial 47
4.6.4.3 Hipertensión arterial 48
4.6.4.4 Alteraciones cardiacas no especificadas 48

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.5 Alteraciones del sistema endocrino 48
4.6.5.1 Alteraciones de la tiroides 48
4.6.5.2 Enfermedad de Adisson 50
4.6.5.3 Diabetes mellitus 50
4.6.6 Alteraciones del sistema gastrointestinal 51
4.6.6.1 Colitis ulcerativa 51
4.6.6.2 Colon irritable 51
4.6.6.3 Enfermedad ácido – péptica 52
4.6.6.4 Enfermedad celiaca 52
4.6.6.5 Enfermedad de Crohn 52
4.6.6.6 Proctitis 52
4.6.7 Alteraciones del sistema nervioso central 52
4.6.7.1 Convulsiones 52
4.6.7.2 Desmielinización del sistema nervioso central 53
4.6.7.3 Esclerosis múltiple 53
4.6.7.4 Síndrome clínico aislado 54
4.6.7.5 Ataxia cerebelar aguda 54
4.6.7.6 Mielitis transversa 54
4.6.7.7 Encefalomielitis aguda diseminada 54
4.6.7.8 Enfermedad de moto neurona 54
4.6.7.9 Eventos cerebrovasculares 54
4.6.7.10 Condiciones no especificadas del sistema nervioso central 55
4.6.8 Alteraciones del sistema nervioso periférico 55
4.6.8.1 Síndrome de Guillain-Barré 55
4.6.8.2 Dolor neuropático 56
4.6.8.3 Desregulación ortostática 56
4.6.8.4 Fibromialgia 56
4.6.8.5 Parálisis de Bell 56
4.6.8.6 Síndrome de dolor regional complejo 57
4.6.8.7 Desórdenes no especificados del sistema nervioso periférico 57

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.9 Alteraciones no especificadas del sistema nervioso 57
4.6.9.1 Enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos 57
4.6.9.2 Parálisis 57
4.6.10 Alteraciones del sistema osteo-muscular 58
4.6.10.1 Artritis 58
4.6.10.2 Artritis juvenil 58
4.6.10.3 Artritis psoriásica 58
4.6.10.4 Artritis reactiva 59
4.6.10.5 Artritis reumatoide 59
4.6.10.6 Artritis no especificada 59
4.6.10.7 Miositis 60
4.6.10.8 Alteraciones de la columna vertebral 60
4.6.10.9 Bursitis 60
4.6.10.10 Espondilitis anquilosante 60
4.6.10.11 Lesión en el brazo 61
4.6.10.12 Alteraciones no especificadas del sistema osteo-muscular 61
4.6.11 Alteraciones del sistema reproductivo 61
4.6.11.1 Falla ovárica 61
4.6.11.2 Ovario quístico 61
4.6.11.3 Menstruación irregular 62
4.6.11.4 Trastornos no especificados del ovario 62
4.6.12 Alteraciones del sistema visual 62
4.6.12.1 Neuritis óptica 62
4.6.12.2 Uveítis 63
4.6.12.3 Conjuntivitis 63
4.6.13 Alteraciones del sueño 63
4.6.13.1 Narcolepsia 63
4.6.13.2 Desórdenes no especificados del sueño 64
4.6.14 Alteraciones del tejido conectivo 64
4.6.15 Alteraciones dermatológicas 64

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.15.1 Eritema multiforme ... 64
4.6.15.2 Eritema nodoso ... 64
4.6.15.3 Alopecia ... 65
4.6.15.4 Erupción liquenoide farmacológica ... 65
4.6.15.5 Esclerodermia localizada ... 65
4.6.15.6 Lupus eritematoso cutáneo ... 65
4.6.15.7 Psoriasis ... 66
4.6.15.8 Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes ... 66
4.6.15.9 Síndrome de Stevens Johnson ... 66
4.6.15.10 Vitíligo ... 66
4.6.15.11 Alteraciones no especificadas de la piel ... 67
4.6.16 Alteraciones hematológicas ... 67
4.6.16.1 Anemia ... 67
4.6.16.2 Púrpura de Henoch-Schönlein ... 67
4.6.16.3 Púrpura trombocitopénica ... 67
4.6.16.4 Trombocitopenia ... 68
4.6.17 Alteraciones no especificadas del sistema inmunológico ... 68
4.6.18 Alteraciones psicológicas y del comportamiento ... 69
4.6.18.1 Ansiedad ... 69
4.6.18.2 Depresión ... 69
4.6.18.3 Desórdenes de la atención ... 69
4.6.18.4 Desórdenes de la personalidad ... 70
4.6.18.5 Pánico ... 70
4.6.19 Alteraciones renales ... 70
4.6.19.1 Nefritis ... 70
4.6.19.2 Nefrolitiasis ... 70
4.6.20 Enfermedad crónica no especificada ... 71
4.6.21 Eventos adversos sistémicos no especificados ... 71
4.6.21.1 Eventos sistémicos relacionados con la vacuna ... 71
4.6.21.2 Eventos sistémicos ... 71

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.22 Eventos adversos serios 72
4.6.22.1 Eventos adversos serios en el sitio de la inyección 72
4.6.22.2 Eventos adversos serios no especificados relacionados con la vacuna 72
4.6.22.3 Eventos adversos serios no especificados 73
4.6.22.4 Muerte 73
4.6.22.5 Condiciones médicamente significativas 74
4.6.23 Síncope 74
4.6.24 Síndrome de taquicardia ortostática postural 75
4.6.25 Síndrome de fatiga 75
4.6.26 Eventos tromboembólicos 75
4.6.27 Síntomas sistémicos inespecíficos 76
4.6.27.1 Adinamia 76
4.6.27.2 Astenia 76
4.6.27.3 Fatiga 77
4.6.27.4 Fiebre 78
4.6.27.5 Hipotensión ortostática 79
4.6.27.6 Mareo 79
4.6.27.7 Congestión nasal 80
4.6.27.8 Escalofrío 80
4.6.27.9 Taquicardia 80
4.6.27.10 Sudoración 80
4.6.27.11 Cefalea 81
4.6.27.12 Disestesia 82
4.6.27.13 Parestesias 82
4.6.27.14 Temblor 82
4.6.27.15 Disnea 83
4.6.27.16 Tos 83
4.6.27.17 Dolor abdominal 84
4.6.27.18 Diarrea 84
4.6.27.19 Náusea o vómito 85

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.27.20 Síntomas gastrointestinales no especificados ... 86
4.6.27.21 Artralgia ... 86
4.6.27.22 Debilidad muscular y fasciculaciones ... 87
4.6.27.23 Dolor torácico ... 88
4.6.27.24 Síndrome gripal ... 88
4.6.27.25 Lagrimeo ... 88
4.6.27.26 Llanto ... 88
4.6.27.27 Linfadenitis ... 89
4.6.27.28 Palidez ... 89
4.6.27.29 Mialgia ... 89
4.6.27.30 Uso reducido del brazo ... 90
4.6.27.31 Síntomas generales ... 90
4.6.28 Eventos infecciosos ... 90
4.6.29 Reacciones alérgicas ... 91
4.6.29.1 Anafilaxis ... 91
4.6.29.2 Angioedema ... 92
4.6.29.3 Asma ... 92
4.6.29.4 Reacciones de hipersensibilidad ... 92
4.6.29.5 Sarpullido ... 93
4.6.29.6 Urticaria ... 94
4.6.29.7 Prurito ... 94
4.6.29.8 Reacciones alérgicas dermatológicas no especificadas ... 95
4.6.29.9 Reacciones alérgicas gastrointestinales no especificadas ... 95
4.6.29.10 Reacciones alérgicas respiratorias no especificadas ... 95
4.6.29.11 Reacciones alérgicas no especificadas ... 96
4.6.29.12 Reacciones alérgicas no anafilácticas ... 96
4.6.30 Eventos relacionados con el embarazo ... 96
4.6.30.1 Aborto ... 96
4.6.30.2 Terminación electiva del embarazo ... 97
4.6.30.3 Alteraciones en el recién nacido ... 97

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.30.4 Complicaciones del embarazo 98
4.6.30.5 Embarazo ectópico 98
4.6.31 Otros eventos reportados 98
4.6.31.1 Absceso estéril 98
4.6.31.2 Cáncer de cuello uterino 98
4.6.31.3 Contusión facial 99
4.6.31.4 Adenopatía 99
4.6.31.5 Desórdenes de los dientes y la mandíbula 99
4.6.31.6 Edema en la axila 99
4.6.31.7 Edema palmar 99
4.6.31.8 Pancreatitis 99
4.6.31.9 Eritema facial 100
4.6.31.10 Hipertermia 100
4.6.31.11 Migraña 100
4.6.31.12 Hepatitis autoinmune tipo 2 100
4.6.31.13 Síndrome óculo – respiratorio 100
4.6.31.14 Síndrome de Gilbert 101
5 Discusión 101
6 Conclusión 104
Anexo 1. Registros sanitarios de la vacunas contra VPH 123
Anexo 2. Bitácoras de búsqueda en bases de datos electrónicas 125
Anexo 3. Resultados de los métodos complementarios de búsqueda 126
Anexo 4. Resultados de la priorización de desenlaces 127
Anexo 5. Carcterísticas de los estudios incluidos 128
Anexo 6. Listado de referencias excluidas 171
Anexo 7. Resultados de evaluación de calidad de los estudios 192
Anexo 8. Informe de identificación y análisis de conflictos de intereses 217
Anexo 9. Informe del proceso participativo y de comunicaciones 225
Anexo 10. Perfiles GRADE de la evidencia de seguridad de la vacuna contra el VPH 244
Anexo 11. Tablas de evidencia de estudios no analíticos 392

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Anexo 12. Reportes de seguridad de agencias sanitarias.....419

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Resumen ejecutivo

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

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Siglas

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	*Odds ratio*
IRR	*Incidence rate ratio*
FDA	*Food and Drug Administration*
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MHRA	*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*
EMA	*European Medicines Agency*
OMS	Organización Mundial de la Salud
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

1 Antecedentes

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 la 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 trasformación 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 laringea 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).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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 llevará 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.

1.1 Condición de salud de interés

El cáncer de cuello uterino es una neoplasia maligna que se origina en el epitelio cuello del útero. Esta enfermedad tiene diferentes etapas de desarrollo, dentro de las cuales se conocen (a) infección del epitelio cervical por algunos tipos del VPH, (b) infección persistente por el VPH, (c) progresión a lesiones precancerosas (neoplasia cervical intraepitelial) y (d) lesión invasiva. La neoplasia cervical intraepitelial (NIC) es una lesión premaligna que progresa en tres estadios diferentes: NIC 1, 2 y 3, y la cual puede avanzar a cáncer cervical si no se trata de manera oportuna y adecuada.

La infección por VPH es considerada la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, y se estima que el 70 – 80 % de los hombres y mujeres sexualmente activos han estado alguna vez expuestos al virus (7).

El cáncer de cuello uterino es la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial, y la segunda en Colombia; donde se estimó que en el periodo 2007 – 2012, ocurrieron cada año 4.462 casos nuevos y 1.861 muertes relacionadas (2).

Para la tamización y el diagnóstico de esta enfermedad, se cuenta con una secuencia estandarizada de prueba de detección para ADN de VPH, citología, colposcopia, biopsia y confirmación histológica. La enfermedad en estados tempranos es asintomática, pero en estados localmente avanzados o avanzados, puede producir manifestaciones clínicas como sangrado anormal, flujo vaginal y dolor pélvico, entre otros.

Las medidas preventivas disponibles son la tamización poblacional y la aplicación de esquemas de vacunación contra el VPH, dirigida a prevenir la infección y evitar la progresión a lesiones cervicales precancerosas e invasivas.

Se ha observado que la vacunación previene más del 95% de las infecciones por VPH causadas por los tipos 16 y 18, y puede dar protección cruzada contra otros tipos de VPH menos comunes, que causan cáncer de cuello uterino.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

El tratamiento se realiza de acuerdo al estadio clínico en el cual se realice el diagnóstico, y es generalmente quirúrgico, con amplitud variable, desde la 'conización' hasta la histerectomía; y puede incluir radioterapia.

El pronóstico depende del estadio en el momento del diagnóstico. Se estima que aproximadamente el 90% de los casos podrían ser detectados tempranamente mediante pruebas de detección del ADN del VPH y la citología; y si se realiza tratamiento en estadios tempranos, la tasa de curación oscila entre 85 y 99 %, con recurrencia entre 10 y 25 %.

1.2 Tecnología en salud de interés

La vacuna contra el VPH es un compuesto cuyo principio activo son partículas llamadas *virus-like particles* (VLP), que son estructural y antigénicamente similares a los virones nativos del VPH, aunque no contienen el genoma del virus; y son capaces de inducir una respuesta inmune en el huésped, con generación de anticuerpos que impiden la entrada del VPH a las células (8).

Se han desarrollado, hasta el momento, tres vacunas contra el VPH, una bivalente, una tetravalente y una nonavalente. La vacuna bivalente (Cervarix®), se produce en células de insectos con baculovirus como sistema de expresión, y contiene VLP de los genotipos virales 16 y 18, que son de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, y están asociados al 65 % de los casos de esta enfermedad en América Latina (8). La vacuna tetravalente (Gardasil®), se produce con base en levaduras, en el mismo tipo de células utilizado para producir la vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B. Esta vacuna incluye, además de los genotipos 16 y 18 del VPH, los tipos 6 y 11, causantes del 90 % de las verrugas genitales y de la papilomatosis respiratoria recurrente (8). La vacuna nonavalente (Gardasil 9®), de más reciente desarrollo, incluye los genotipos virales 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (9), y fue introducida en Estados Unidos y Europa en 2015.

Las tres vacunas se administran por vía intramuscular, en tres dosis con un esquema de 0, 2 y 6 meses (Gardasil® y Gardasil 9®); y de 0, 1 y 6 meses (Cervarix®).

En el plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, está incluida la vacunación contra VPH, para todas las mujeres no escolarizadas, desde los nueve años de edad hasta los 17 años, 11 meses y 29 días; y para todas las mujeres escolarizadas en jornada diurna, desde cuarto grado de educación primaria, de nueve años de edad o más, hasta el grado 11, independiente de la edad.

Las vacunas bivalente y tetravalente están aprobadas para su comercialización y uso en Colombia, por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) mediante los registros sanitarios presentados en el anexo 1.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

2 Alcance de la evaluación

En esta evaluación de tecnología se examinó la seguridad del uso de la vacuna contra el VPH en mujeres u hombres, en comparación con no vacunar, placebo, la aplicación de otras vacunas, incluyendo diferentes tipos de vacunas contra el VPH, o después de la aplicación de la misma vacuna.

Este reporte no tuvo como propósito formular recomendaciones clínicas sobre el uso de la vacuna.

2.1 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*)" (10).

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 (11).

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 *outcomes*): las consecuencias en salud (beneficios o	Eventos adversos locales no serios: dolor, prurito o eritema en el sitio de aplicación.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

daños) que son atribuidos al uso de las tecnologías y son relevantes de examinar	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.

3 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 (12). 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 epatas:

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 (11), a fin de garantizar su legitimidad, transparencia y accesibilidad.

3.1 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) (13), para lo cual se aplicó un instrumento basado en una escala tipo Likert de 1 – 9, con las siguientes categorías de importancia:

1 2 3	4 5 6	7 8 9
No es importante	Importante	Crítico

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.

3.2 Criterios de eligibilidad

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	• 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	• El estudio es un resumen, poster, ponencia, comentario, carta al editor o editorial • 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

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

	• 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 estudi no pudo ser recuperado después de usar todos los recursos disponibles

3.3 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 (14). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

3.3.1 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), Enbase (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 (ver anexo 2).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

3.3.2 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 (ver anexo 3).

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.

3.3.3 Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico para su actualización. Cada listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®.

3.4 Tamización de referencias y selección de estudios

La selección de evidencia fue realizada por dos revisores independientes (EP y JF) 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 (15).

3.5 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 (AP, FS, CP, y JF) de acuerdo con el diseño de los mismos.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas mediante la aplicación de la herramienta AMSTAR (16), 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 riego de sesgo (14), 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) (17).

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.

3.6 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Tres revisores independientes (JF, FS y CC) 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 peridos 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.

Posteriormente, los resultados reportados por todos los estudios para cada desenlace, (independientemente de su diseño), fueron sintetizados y descritos.

3.7 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.

3.8 Diferencias entre el protocolo y la evaluación

Debido a que no presentan evidencia adicional pertinente para responder la pregunta de evaluación, se excluyeron ensayos clínicos fase I, análisis combinados de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de baja calidad, estudios ya incluidos en revisiones seleccionadas y revisiones sistemáticas en que todos los estudios incluidos hacen parte de una revisión seleccionada más reciente.

Se hicieron explícitos dentro de los comparadores, la inclusión de otras vacunas contra el VPH y la misma vacuna, antes y después de su aplicación.

4 Resultados

4.1 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 (ver anexo 4).

4.2 Búsqueda, tamización y selección de estudios

Se identificaron 3289 referencias luego de la eliminación de duplicados. Los resultados de la búsqueda por cada fuente consultada son presentados en los anexos 2 y 3.

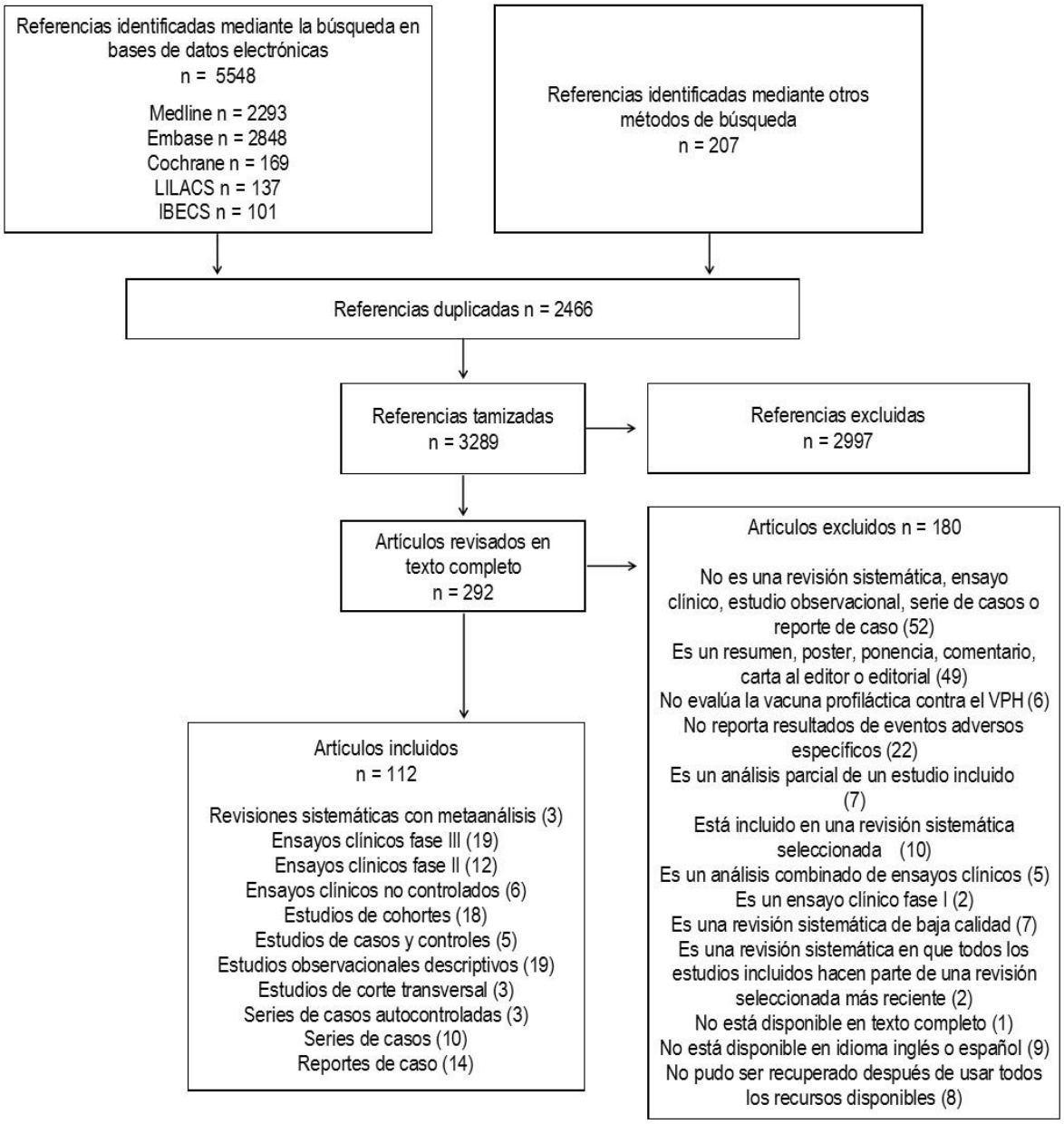
Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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 (18-20), 19 ensayos clínicos fase III (21-39), 12 ensayos clínicos fase II (40-51), seis ensayos clínicos no controlados (52-57), 18 estudios de cohortes (58-75), cinco estudios de casos y controles (76-80), 19 estudios observacionales descriptivos (81-99), tres estudios de corte transversal (100-102), tres series de casos autocontroladas (103-105), 10 series de casos (106-115), y 14 reportes de caso (116-129).

Los detalles del proceso de selección se describen en la Figura 1. Las características de los estudios incluidos y el listado de las referencias excluidas son presentados en los anexos 5 y 6, respectivamente.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.3 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 (ver anexo 5) y nueve de baja calidad, por lo cual fueron excluidas (ver anexo 6).

Se incluyeron 19 ensayos clínicos fase III, uno con riesgo se sesgo no serio en, 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 (ver anexo 5).

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 (ver anexo 4).

Los resultados de la evaluación de calidad de cada estudio son presentados en el anexo 7.

4.4 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 (ver anexo 8), con base la metodología establecida por el manual de participación y deliberación del IETS.

Los detalles del proceso de participación y comunicaciones de la evalación son presentados en el anexo 9.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.5 Síntesis general de la evidencia de seguridad de la vacuna contra el VPH

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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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.

Los resultados de los estudios no analíticos se presentan en perfiles de evidencia GRADE (anexo 10), y los reportados en estudios no analíticos en tablas de evidencia genéricas (anexo 11). Los resultados de la revisión de reportes de agencias se resumen en este apartado y se describen con detalle en el anexo 12.

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

4.5.1.1 Alteraciones dermatológicas

Alopecia. Mostraron asociación: (OR 8.3 IC 95 % 4.5 – 15.9) (77) (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.

4.5.1.2 Alteraciones del sistema nervioso central

Condiciones no especificadas del sistema nervioso central. Mostraron asociación: (1.8 IC 95 %. 1.04 – 2.9) (77) (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.

4.5.1.3 Eventos relacionados con el embarazo

Anomalías congénitas no especificadas. Mostraron asociación: (OR 1.6 IC 95 % 1.1 - 2.3) (71) (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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Otras anomalías congénitas. Mostraron asociación: (OR 1.8 IC 95 % 1.1-3.0) (71) (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).

4.5.1.4 Reacciones alérgicas

Asma. Mostraron asociación: (OR 1.2 IC 95 % 1.1 - 1.4) (71) (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).

4.5.1.5 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) (71) (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) (71) (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).

4.5.1.6 Alteraciones de los vasos sanguíneos

Fenómeno de Raynaud. Mostraron asociación: (RR 1.67 IC 95 % 1.14 - 2.44) (59) (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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.5.1.7 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) (59) (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.

4.5.1.8 Eventos infecciosos

Gastroenteritis. Mostraron asociación: (OR 4.6 IC 95 % 1.3 – 18.5) (77) (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.

4.5.1.9 Síntomas sistémicos inespecíficos

Cefalea. Mostraron asociación: (OR 1.17 IC 95 % 1.06 - 1.28) (20) (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) (20) (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) (20) (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) (20) (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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.5.2 Desenlaces sin asociación con la vacuna contra el VPH como factor de riesgo

4.5.2.1 Alteraciones de los vasos sanguíneos

Enfermedades no especificadas del sistema circulatorio. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 1.0 - 1.3) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.2 Alteraciones del sistema auditivo

Enfermedades no especificadas del sistema auditivo. No mostraron asociación: (OR 1.2 IC 95 % 1.0 - 1.5) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.3 Alteraciones del sistema cardio – respiratorio

Alteraciones cardiacas no especificadas. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 0.1 - 1.3) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias. No mostraron asociación: (OR 1.5 IC 95 % 0.1 – 2.2) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.4 Alteraciones del sistema endocrino

Bocio. No mostraron asociación: (RR 0.85 IC 95 % 0.40 - 1.70) (58) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad de Graves. No mostraron asociación: (RR 2.24 IC 95 % 0.41 - 15.15) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.05 IC 95 % 0.69 - 1.61) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Hipertiroidismo. No mostraron asociación: (RR 0.74 IC 95 % 0.19 - 2.46) (58) (calidad de la evidencia muy baja).

Hipotiroidismo. No mostraron asociación: (RR 0.74 IC 95 % 0.39 - 1.37) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.90 IC 95 % 0.71 - 1.14) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Otro hipertiroidismo (No tiroiditis de Hashimoto). No mostraron asociación: (RR 0.99 IC 95 % 0.63 - 1.55) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Tiroiditis. No mostraron asociación: (RR 1.75 IC 95 % 0.44 - 8.14) (58) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.5.2.5 Alteraciones del sistema gastrointestinal

Colitis ulcerativa. No mostraron asociación: (RR 1.43 IC 95 % 0.18 - 11.41) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.71 IC 95 % 0.49 - 1.03) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad de colon irritable. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.08 - 7.49) (58) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad celiaca. No mostraron asociación: (RR 1.1 IC 95 % 0.90 - 1.36) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad de Crohn. No mostraron asociación: (RR 0.60 IC 95 % 0.05 - 4.61) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.85 IC 95 % 0.62 - 1.17) (59) (calidad de la evidencia baja).

4.5.2.6 Alteraciones del sistema nervioso central

Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC). No mostraron asociación: (OR 1.05 IC 95 % 0.62 - 1.78) (80) (calidad de la evidencia muy baja); (OR 0.3 IC 95 % 0.1 - 0.9) (76) (calidad de la evidencia baja).

Esclerosis múltiple. No mostraron asociación: (RR: 1.0 IC 95 % 0.01 - 78.59) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.90 IC 95 % 0.70 - 1.15) (67) (calidad de la evidencia muy baja); (OR 1.60 IC 95 % 0.79 - 3.25) (80) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR: 1.37 IC 95 % 0.74 – 3.20) (72) (calidad de la evidencia muy baja).

Otras enfermedades desmielinizantes del SNC. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.80 - 1.26) (67) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 0.71 IC 95 % 0.38 - 2.13) (72) (calidad de la evidencia muy baja).

Síndrome clínico aislado. No mostraron asociación: (OR 0.52 IC 95 % 0.21 - 1.26) (80) (calidad de la evidencia muy baja).

Epilepsia. No mostraron asociación: (RR 0.66 IC 95 % 0.54 - 0.80) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.7 Alteraciones del sistema nervioso periférico

Parálisis de Bell. No mostraron asociación: (RR 1.02 IC 95 % 0.72 - 1.43) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Desordenes no especificados del sistema nervioso periférico. No mostraron asociación: (OR 2.1 IC 95 % 1.0 - 4.2) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.8 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) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

Parálisis. No mostraron asociación: (RR 0.56 IC 95 % 0.35 - 0.90) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.9 Alteraciones del sistema osteo-muscular

Artritis reumatoide. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.29 - 3.08) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 0.71 IC 95 % 0.39 – 1.45) (72) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.01 IC 95 % 0.66 - 1.54) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Espondilitis anquilosante. No mostraron asociación: (RR 0.94 IC 95 % 0.44 - 2.01) (59) (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) (71) (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) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

Miositis. No mostraron asociación: (RR 1.07 IC 95 % 0.50 - 2.31) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.10 Alteraciones del sistema visual

Neuritis óptica. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.01 - 13.80) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.79 IC 95 % 0.27 - 1.64) (59) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 1.45 IC 95 % 1.0 - 2.91) (72) (calidad de la evidencia muy baja).

Uveítis. No mostraron asociación: (IRR 0.67 IC 95 % 0.46 - 1.02) (72) (calidad de la evidencia baja).

Conjuntivitis. No mostraron asociación: (OR 0.88 IC 95 % 0.29 – 2.7) (77) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.5.2.11 Alteraciones del sueño

Narcolepsia. No mostraron asociación: (RR 0.71 IC 95 % 0.29 - 1.79) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.12 Alteraciones del tejido conectivo

Desorden no especificado del tejido conectivo. No mostraron asociación: (OR 0.8 IC 95 % 0.3 - 2.4) (76) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.13 Alteraciones dermatológicas

Vitíligo. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.01 - 78.41) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.13 IC 95 % 0.73 - 1.74) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Psoriasis. No mostraron asociación: (RR 1.17 IC 95 % 0.34 - 4.20) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.01 IC 95 % 0.80 - 1.28) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Eritema nodoso. No mostraron asociación: (RR 1.73 IC 95 % 0.11 - 26.18) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.05 IC 95 % 0.63 - 1.73) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Esclerodermia localizada. No mostraron asociación: (RR 1.04 IC 95 % 0.44 - 2.48) (59) (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) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.14 Alteraciones hematológicas

Púrpura de Henoch-Schönlein. No mostraron asociación: (RR 0.89 IC 95 % 0.52 - 1.52) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

Púrpura trombocitopénica. No mostraron asociación: (RR 1.18 IC 95 % 0.65 - 2.17) (59) (calidad de la evidencia muy baja); (OR 1.0 IC 95 % 0.4 - 2.6) (76) (calidad de la evidencia muy baja).

Trombocitopenia. No mostraron asociación: (OR 1.3 IC 95 % 0.48 - 3.5) (77) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 1.16 IC 95 % 0.85 - 1.83) (72) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.5.2.15 Alteraciones psicológicas y del comportamiento

Desórdenes de la personalidad. No mostraron asociación: (OR 1.8 IC 95 % 0.9 -3.4) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.16 Alteraciones renales

Nefritis. No mostraron asociación: (RR 0.53 IC 95 % 0.01 - 7.31) (58) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.17 Eventos infecciosos

Celulitis. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 0.8 - 1.4) (71) (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) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

Infección viral no especificada. No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 95 % 0.9 - 1.3) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

Infección no especificada. No mostraron asociación: (OR 0.72 IC 95 % 0.27 – 1.7) (77) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.18 Eventos tromboembólicos

Tromboembolismo venoso. No mostraron asociación: (RR 0.86 IC 95 % 0.55 - 1.36) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.19 Síntomas sistémicos inespecíficos

Dolor abdominal. No mostraron asociación: (RR 0.66 IC 95 % 0.06 - 5.80) (58) (calidad de la evidencia muy baja).

Diarrea. No mostraron asociación: (OR 1.01 IC 95 % 0.83 – 1.22) (77) (calidad de la evidencia muy baja).

Síntomas gastrointestinales no especificados. No mostraron asociación: (OR 1.13 IC 95 % 1.0 - 1.28) (20) (calidad de la evidencia muy baja).

Linfadenitis. No mostraron asociación: (OR 1.0 IC 95 % 0.6 - 1.8) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Síntomas generales. No mostraron asociación: (OR 1.07 IC 95 % 0.82 - 1.41) (20) (calidad de la evidencia moderada).

4.5.2.20 Eventos relacionados con el embarazo

Aborto. No mostraron asociación: (RR 0.98 IC 95 % 0.79 - 1.21) (61) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.2.21 Eventos adversos serios

Eventos adversos serios no especificados. No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.91 - 1.09) (19) (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) (19) (calidad de la evidencia alta).

4.5.2.22 Otros eventos reportados

Pancreatitis. No mostraron asociación: (RR 1.19 IC 95 % 0.60 - 2.35) (59) (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) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.3 Desenlaces con resultados inconsistentes

4.5.3.1 Alteraciones de la tiroides

Enfermedad de Hashimoto. Mostraron asociación: (IRR 1.29 IC 95 % 1.08 – 1.56) (72) (calidad de la evidencia baja). No mostraron asociación: (RR 1.12 IC 965 % 0.82 - 1.52) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.3.2 Alteraciones autoinmunes sistémicas

Lupus eritematoso sistémico. Mostraron asociación: (OR 5.3 IC 965 % 1.5 – 20.5) (77) (calidad de la evidencia baja). No mostraron asociación: (RR 2.39 IC 95 % 0.25 – 30.86) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.35 IC 95 % 0.69 – 2.67) (59) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 1.07 IC 95 % 0.69 – 1.60) (72) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.5.3.3 Síntomas sistémicos inespecíficos

Fiebre. Mostraron asociación: (OR 1.21 IC 95 % 1.03 – 1.42) (20) (calidad de la evidencia moderada). No mostraron asociación: (OR 1.1 IC 965 % 0.9 - 1.4) (71) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.3.4 Eventos adversos sistémicos no especificados

Eventos adversos sistémicos. Mostraron asociación: (OR 10.8 IC 95 % 1.4 - 80.2) (78) (calidad de la evidencia baja). No mostraron asociación: (RR 0.90 IC 95 % 0.68 - 1.20) (18) (calidad de la evidencia alta).

4.5.3.5 Alteraciones del sistema osteo-muscular:

Artritis no especificada. Mostraron asociación: (OR 2.5 IC 95 % 1.4 - 4.3) (77) (calidad de la evidencia muy baja). No mostraron asociación: (RR 0.87 IC 95 % 0.27 – 2.76) (58) (calidad de la evidencia muy baja).

Artritis juvenil. Mostraron asociación: (RR 4.33 IC 95 % 1.36 - 13.73) (74) (calidad de la evidencia baja). No mostraron asociación: (RR 0.99 IC 95 % 0.78 - 1.26) (59) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR 0.48 IC 95 % 0.26 – 0.91) (72) (calidad de la evidencia baja).

4.5.3.6 Alteraciones del sistema nervioso periférico

Síndrome de Guillain-Barré. No mostraron asociación: (RR 0.56 IC 95 % 0.29 - 1.1) (62) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 0.75 IC 95 % 0.42 – 1.3) (77) (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.

4.5.3.7 Alteraciones del sistema endocrino

Diabetes mellitus no especificada. Mostraron asociación: (OR 2.2 IC 95 % 1.1 -4.4) (71) (calidad de la evidencia baja). No mostraron asociación: (RR 0.53 IC 95 % 0.001 – 7.32) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (IRR .57 IC 95 % 0.47 – 0.73) (72) (calidad de la evidencia baja).

Diabetes tipo 1. Mostraron asociación: (OR 1.29 IC 95 % 1.03 - 1.62) (59) (calidad de la evidencia muy baja). No mostraron asociación: (OR 1.2 IC 95 % 0.4 – 3.6) (58) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.5.3.8 Alteraciones de los vasos sanguíneos

Vasculitis no especificada. Mostraron asociación: (OR 4.0 IC 95 % 1.01 – 16.4) (77) (calidad de la evidencia muy baja). No mostraron asociación: (RR 1.0 IC 95 % 0.13 – 7.47) (58) (calidad de la evidencia muy baja); (RR 1.55 IC 95 % 0.83 – 2.88) (59) (calidad de la evidencia muy baja).

4.5.4 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.

4.5.5 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

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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.

4.6 Síntesis de la evidencia por desenlace

4.6.1 Alteraciones autoinmunes sistémicas

4.6.1.1 Lupus eritematoso sistémico

Se identificaron seis estudios que evaluaron la ocurrencia de lupus eritematoso sistémico (LES) posterior a la vacunación contra el VPH.

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2015 (77) evaluó los eventos reportados en un sistema de reporte de eventos adversos a vacunas a partir de eventos específicos ocurridos en mujeres entre 18 y 36 años. El grupo de casos fueron eventos adversos reportados por sujetos expuestos o no a la vacuna, y el grupo control los demás registros que no reportaron el evento de interés. Se realizó un análisis de acuerdo a la exposición a la vacuna en cada grupo. Este estudio mostró asociación estadísticamente significativa entre la exposición a la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de LES (OR 5.3 IC 95% 1.5–20.5) con baja calidad de la evidencia.

Tres estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, Suecia y Dinamarca, y publicados en 2008, 2012 y 2013 (58, 59, 72), evaluaron este desenlace con seguimiento entre 6 – 21.4 meses, y aportaron evidencia de muy baja calidad que no mostró asociación entre la aplicación de la vacuna y la ocurrencia de LES (RR 2.39 IC 95 % 0.25 – 30.86; RR 1.35 IC 95 % 0.69 - 2.67; IRR: 1.07 IC 95 % 0.69-1.60).

Una serie de casos realizada en Israel e Italia, y publicada en 2013 (111) reportó la ocurrencia de seis casos de LES posterior a la administración de la vacuna cuadrivalente contra el VPH (4VPH) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.1.2 Síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes

Dos estudios incluidos reportaron la ocurrencia del síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA), posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace.

Un estudio observacional descriptivo realizado en Italia y publicado en 2015 (89) analizó información de 57.000.000 de dosis de la vacuna contra el VPH administradas en Estados Unidos entre 2006 – 2013, y reportó una incidencia de ASIA de 3.6 / 100.000 dosis (IC 95% 3.4 – 3.7), sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Una serie de casos realizada en Colombia y publicada en 2015 (106), reportó la ocurrencia de 3 casos de SIA posterior a la administración de la 4VPH (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.1.3 Síndrome de Behcet

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de síndrome de Behcet posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio mostró una asociación estadísticamente significativa entre la vacunación y la ocurrencia de síndrome de Behcet (RR 3.37 IC 95 %1.05 - 10.80) (calidad de la evidencia muy baja). Se reportó una incidencia para este evento de 2.17 / 100.000 personas año, en la población vacunada, y se estimó un efecto absoluto de 1 caso más por 100.000 personas.

4.6.2 Alteraciones de los vasos sanguíneos

4.6.2.1 Enfermedad de Raynaud

Dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, y en Suecia, Dinamarca, y publicados en 2008 y 2013 (58, 59), respectivamente, evaluaron la ocurrencia de enfermedad de Raynaud posterior a la vacuna bivalente contra el VPH (2VPH) y la 4VPH, con un periodo de seguimiento de 6 – 21.4 meses. El primer estudio no encontró casos del desenlace durante el tiempo de seguimiento, en tanto que el segundo estudio mostró una asociación estadísticamente significativa entre la vacunación con 4VPH y la ocurrencia de enfermedad de Raynaud (RR 1.67 IC 95 % 1.14 - 2.44). Se reportó una incidencia para este evento de 16.09 / 100.000 personas año, en la población vacunada y se estimó un efecto absoluto de 6 casos más por 100.000 personas. La evidencia aportada por los dos estudios es de muy baja calidad.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.2.2 Vasculitis no especificada

Tres estudios incluidos evaluaron la asociación entre la vacunación contra VPH y la ocurrencia de vasculitis.

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2015 (77) que evaluó reportes de eventos adversos luego de la vacunación contra VPH en mujeres entre 18 y 36 años, mostró asociación estadísticamente significativa (OR 4 IC 95 % 1.01–16.4) entre la exposición y la ocurrencia de vasculitis (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, y en Suecia, Dinamarca, y publicados en 2008 y 2013 (58, 59), evaluaron la asociación entre la vacunación por VPH y la frecuencia de vasculitis con un seguimiento entre 6 – 24.1 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (RR 1.0 IC 95 % 0.13 – 7.47; RR 1.55 IC 95 % 0.83 - 2.88) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.2.3 Enfermedades no especificadas del sistema circulatorio

Un estudio de cohortes publicado en 2012 (71) evaluó la asociación de la administración de 4VPH y la frecuencia de enfermedades del sistema circulatorio 60 días después de la vacunación en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar, entre 2006 - 2008 en Estados Unidos. Los resultados de este estudio no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (OR 1.1 IC 95 % 1.0 - 1.3) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.3 Alteraciones del sistema auditivo

4.6.3.1 Otitis

Dos estudios incluidos evaluaron la ocurrencia de otitis posterior a la vacunación contra VPH.

Un ensayo clínico fase II realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (29) reportó una incidencia de otitis media de 0.9% - 3.3% posterior a la vacunación con 2VPH con un seguimiento de 12 meses, sin evaluar su asociación con la exposición (calidad de la evidencia baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de otitis externa posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis, (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.3.2 Tinnitus

Un ensayo clínico no controlado publicado en 2010 (56), reportó la ocurrencia de tinnitus posterior a la aplicación de 4VPH en hombres VIH positivos mayores de 18 años de edad procedentes de Estados Unidos, con un periodo de seguimiento de 28 semanas, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de tinnitus de 0.92 % en esta población (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.3.3 Otalgia

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de otitis externa posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis, (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.3.4 Alteraciones no especificadas del sistema auditivo

Un estudio de cohortes publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la administración de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de condiciones del oído, 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la 4VPH durante la atención médica estándar, entre 2006 - 2008 en Estados Unidos. Los resultados de este estudio no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (OR 1.2 IC 95 % 1.0 - 1.5) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.4 Alteraciones del sistema cardio – respiratorio

4.6.4.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Un estudio de cohortes publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la administración de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias, 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la 4VPH durante la atención médica estándar, entre 2006 - 2008 en Estados Unidos. Los resultados de este estudio no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (OR 1.5 IC 95 % 1.0 – 2.2) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.4.2 Enfermedad pulmonar intersticial

Se identificó el reporte de un caso de enfermedad pulmonar intersticial posterior a la vacunación con 2VPH en Japón, que fue publicado en 2015 (122) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.4.3 Hipertensión arterial

Un ensayo clínico fase III realizado en Brasil y publicado en 2014 (39), reportó la ocurrencia de hipertensión arterial en mujeres de 15 - 25 años quienes recibieron la 2VPH o placebo, sin evaluar la asociación del evento con la vacuna. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia del desenlace en el grupo vacunado de 2.2% (IC 95%: 0.7 - 5.1) y el grupo placebo de 0.9% (IC 95%: 0.1 -3.4) (calidad de la evidencia baja).

4.6.4.4 Alteraciones cardiacas no especificadas

Un estudio de cohortes publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la administración de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de enfermedades cardiacas, 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la 4VPH durante la atención médica estándar, entre 2006 - 2008 en Estados Unidos. Los resultados de este estudio no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (OR 1.1 IC 95 % 0.1 – 1.3) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.5 Alteraciones del sistema endocrino

4.6.5.1 Alteraciones de la tiroides

Cuatro estudios incluidos evaluaron la ocurrencia de alteraciones de la tiroides posterior a la aplicación de la vacuna contra el VPH.

Bocio

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de bocio en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (RR 0.85 IC 95 % 0.40 – 1.70) (calidad de la evidencia muy baja).

Enfermedad de Graves

Dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, y en Suecia, Dinamarca, y publicados en 2008 y 2013 (58, 59), respectivamente, evaluaron la ocurrencia de enfermedad de Graves posterior a la 2VPH y la 4VPH, con un periodo de seguimiento de 6 – 21.4 meses.

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de psoriasis posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

mostró una asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 1.05 IC 95 % 0.69 - 1.61) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de bocio en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados mostraron asociación estadísticamente significativa entre la exposición y este desenlace (RR 2.24 IC 95 % 0.41 – 15.15) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008, reportó una frecuencia de enfermedad de Graves de 0.03% (IC 95 % 0.01-0.06) en hombres y mujeres vacunados contra el VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (58). Los resultados del segundo estudio (59) no mostraron asociación entre la vacunación y la ocurrencia de enfermedad de Graves (RR 1.05 IC 95 % 0.69 - 1.61). La evidencia aportada por los dos estudios es de muy baja calidad.

Enfermedad de Hashimoto

Dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, Suecia y Dinamarca, y publicados en 2012 y 2013 (59, 72), evaluaron la asociación de la vacunación con 4VPH y la ocurrencia de enfermedad de Hashimoto, con un seguimiento de 6 meses.

El primer estudio (59) incluyó niñas entre 10 - 17 años de edad procedentes de Suecia y Dinamarca, y sus resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (RR 1.12 IC 95 % 0.82 - 1.52) (calidad de la evidencia muy baja).

El segundo estudio (72), incluyó 189.629 mujeres quienes recibieron una o más dosis de 4VPH entre 2006 - 2008 en California, con seguimiento de seis meses, y sus resultados mostrron asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace (IRR: 1.29 IC 95 % 1.08 – 1.56) (calidad de la evidencia baja).

Hipertiroidismo

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de hipertiroidismo en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (RR 0.74 IC 95 % 0.19 – 2.46) (calidad de la evidencia muy baja).

Otro estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca y publicado en 2013 (59) evaluó la asociación de la vacunación contra VPH (4VPH) y la ocurrencia de hipertiroidismo (no tiroiditis de

Hashimoto), en niñas entre 10 - 17 años de edad, con seguimiento a seis meses. Los resultados de este estudio no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (RR 0.99 IC 95 % 0.63 - 1.55)

Hipotiroidismo

Tres estudios evaluaron la ocurrencia de hipotiroidismo posterior a la vacunación contra el VPH.

Un ensayo clínico fase III realizado en Brasil y publicado en 2014 (39), evaluó la ocurrencia de hipotiroidismo en mujeres de 15 a 25 años quienes recibieron la 2VPH o placebo, y reportó una incidencia de este desenlace de 0.9% (IC 95%: 0.1 - 3.4) en el grupo vacunado, y de 0.5 % (IC 95%: 0.0 - 2.6) en el grupo placebo (calidad de la evidencia baja). Este estudio no evaluó la asociación entre la exposición y el desenlace.

Dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, y en Suecia, Dinamarca, y publicados en 2008 y 2013 (58, 59), respectivamente, evaluaron la ocurrencia de hipotiroidismo posterior a la 2VPH y la 4VPH, con un periodo de seguimiento de 6 – 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la vacunación y la ocurrencia de hipotiroidismo (RR 0.74 IC 95 % 0.39 – 1.37; RR 0.90 IC 95 % 0.71 - 1.14). La evidencia aportada por los dos estudios es de muy baja calidad.

Tiroiditis

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de tiroiditis en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (RR 1.75 IC 95 % 0.44 – 8.14) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.5.2 Enfermedad de Adisson

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), reportó una incidencia de enfermedad de Adisson de 0.0 % (IC 95 % 0.00 - 0.02), en hombres y mujeres vacunados con la 2VPH, con un seguimiento de 21.4 meses. En este estudio no se evaluó la asociación entre la exposición y el desenlace. (Calidad de la evidencia muy baja).

4.6.5.3 Diabetes mellitus

Un estudio de casos y controles realizado en Francia y publicado en 2014 (76) evaluó la asociación entre la frecuencia de diabetes mellitus tipo 1 y la administración de 4VPH en mujeres entre 14 y 26 años con nuevo diagnóstico de enfermedad autoinmune, con un periodo de observación de dos

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

años. Los resultados de este estudio no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (OR 2 IC 95 % 0.4 – 3.6) (calidad de la evidencia muy baja).

Cuatro estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, Suecia y Dinamarca, y publicados entre 2008 – 2013 (58, 59, 71, 72) evaluaron la ocurrencia de diabetes mellitus posterior a la vacunación contra el VPH.

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de diabetes mellitus en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (0.53 IC 95 % 0.01 – 7.32) (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios de cohortes mostraron asociación estadísticamente significativa entre la vacunación y la frecuencia de diabetes (59, 71) con OR 2.2 (IC 95 % 1.1 - 4.4) y RR 1.29 (IC 95 % 1.03 - 1.62) (calidad de la evidencia baja y muy baja, respectivamente).

Otro estudio de cohortes mostró un efecto protector de la vacuna frente a la ocurrencia de diabetes (72) con un IRR: 0.57 (IC 95 % 0.47 – 0.73) (calidad de la evidencia baja).

4.6.6 Alteraciones del sistema gastrointestinal

4.6.6.1 Colitis ulcerativa

Dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, y en Suecia, Dinamarca, y publicados en 2008 y 2013 (58, 59), respectivamente, evaluaron la ocurrencia de colitis ulcerativa posterior a la 2VPH y la 4VPH, con un periodo de seguimiento de 6 – 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la vacunación y la ocurrencia de colitis ulcerativa (RR 1.43 IC 95 % 0.18 – 11.41; RR 0.71 IC 95 % 0.49 - 1.03). La evidencia aportada por los dos estudios es de muy baja calidad.

4.6.6.2 Colon irritable

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de colon irritable en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron entre la exposición y este desenlace (RR 1.0 IC 95 % 0.08 – 7.49) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.6.3 Enfermedad ácido – péptica

Un ensayo clínico fase III realizado en Brasil y publicado en 2014 (39) evaluó la ocurrencia de gastritis posterior a la administración de 2VPH o placebo en mujeres de 15 a 25 años, con un seguimiento de 36 meses, y reportó una frecuencia de este desenlace de 2.2% (IC 95 % 0.7 - 5.1) en el grupo vacunado, y de 0.9 % (IC 95 % 0.1 - 3.4) en el grupo placebo (calidad de la evidencia baja). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace.

4.6.6.4 Enfermedad celiaca

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la asociación entre la frecuencia de enfermedad celiaca y la administración de 4VPH en niñas entre 10 - 17 años de edad, con seguimiento de seis meses, y no mostró asociación entre la exposición y el desenlace (RR 1.1 IC 95 % 0.90 - 1.36) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.6.5 Enfermedad de Crohn

Dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, y en Suecia, Dinamarca, y publicados en 2008 y 2013 (58, 59), respectivamente, evaluaron la ocurrencia de enfermedad de Crohn posterior a la 2VPH y la 4VPH, con un periodo de seguimiento de 6 – 21.4 meses. Los resultados del segundo no mostraron asociación entre la vacunación y la ocurrencia de enfermedad de Crohn (RR 0.60 IC 95 % 0.05 – 4.61; RR 0.85 IC 95 % 0.62 - 1.17). La evidencia aportada por los dos estudios es de muy baja calidad.

4.6.6.6 Proctitis

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008, reportó una frecuencia de proctitis de 0.01% (IC 95 % 0.00 - 0.03) en hombres y mujeres vacunados contra el VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.7 Alteraciones del sistema nervioso central

Se identificaron 16 estudios que evaluaron alteraciones del sistema nervioso central luego de la vacunación contra el VPH.

4.6.7.1 Convulsiones

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de epilepsia posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio mostró

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

un efecto protector de la vacunación respecto a la ocurrencia de epilepsia (RR 0.66 IC 95 % 0.54 - 0.80) (calidad de la evidencia muy baja).

Cinco estudios observacionales descriptivos, realizados en Canadá, Australia, Eslovenia y España, y publicados entre 2011 – 2016, reportaron convulsiones posteriores a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (82-85, 99). Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 0.3 – 3.4 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.7.2 Desmielinización del sistema nervioso central

Un estudio de casos y controles realizado en Francia y publicado en 2014 (76), evaluó la asociación entre desmielinización central y la aplicación de 4VPH en mujeres entre 14 - 26 años de edad, con enfermedad incidente; y sus resultados mostraron un efecto como factor de riesgo de la exposición (OR 0.3 IC 95 % 0.1 – 0.9) (calidad de la evidencia baja).

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2014 (80) evaluó la asociación entre enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y la vacunación con 4VPH, con tres años de seguimiento, y no encontró asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.05 IC 95 % 0.62 - 1.78) (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios de cohortes realizados en Suecia, Dinamarca y Estados Unidos, y publicados en 2015 y 2012 (67, 72) evaluaron la asociación de "otras enfermedades desmielinizantes" y la vacunación con 4VPH, con un seguimiento de seis meses y dos años, sin encontrar asociación entre la exposición y el desenlace (RR 1.00 IC 95 % 0.80 - 1.26; IRR:0,71 IC 95 % 0.38 – 2.13) (calidad de la evidencia muy baja).

Una serie de casos publicada en 2009 (107) reportó cinco pacientes con desmielinización del sistema nervioso central posterior a la vacunación contra el VPH (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.7.3 Esclerosis múltiple

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2014 (80) evaluó la asociación entre esclerosis múltiple y la vacunación con 4VPH, con tres años de seguimiento, y no encontró asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.60 IC 95 % 0.79 - 3.25) (calidad de la evidencia muy baja).

Tres estudios de cohortes realizados en Suecia, Dinamarca y Estados Unidos, y publicados entre 2008 – 2015 (58, 67, 72) evaluaron la ocurrencia de este desenlace posterior a la vacunación contra el VPH. Los resultados de estos estudios no mostraron asociación entre la vacunación contra el VPH

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

y el desenlace evaluado (RR 0.90 IC 95 % 0.70 - 1.15; IRR 1.37 IC 95 % 0.74 – 3.20). La calidad de la evidencia aportada por estos tres estudios fue muy baja.

4.6.7.4 Síndrome clínico aislado

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2014 (80) evaluó la asociación entre síndrome clínico aislado y la vacunación con 4VPH, con tres años de seguimiento, y no encontró asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 0.52 IC 95 % 0.21 - 1.26) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.7.5 Ataxia cerebelar aguda

Un reporte de caso publicado en Japón en 2013, mostró el caso de un paciente con diagnóstico de ataxia cerebelar aguda posterior a la vacunación con 2VPH (118) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.7.6 Mielitis transversa

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2009 (95) evaluó los eventos adversos reportados entre 2006 – 2008 luego de 23.051.336 dosis de la 4VPH aplicadas en Estados Unidos, y mostró una incidencia de mielitis transversa de 0.04 / 100.000 dosis. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.7.7 Encefalomielitis aguda diseminada

Se identificó el reporte de un caso publicado en 2009, ocurrido en Alemania, de encefalomielitis aguda diseminada posterior a la vacunación contra el VPH (116) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.7.8 Enfermedad de moto neurona

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2009 (95) evaluó los eventos adversos reportados entre 2006 – 2008 luego de 23.051.336 dosis de la 4VPH aplicadas en Estados Unidos, y mostró una incidencia de enfermedad de moto neurona, de 0.009 / 100.000 dosis. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.7.9 Eventos cerebrovasculares

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2011 (66) evaluó la frecuencia de eventos cerebrovasculares en mujeres entre 9–26 años quienes recibieron la 4VPH, con seguimiento de hasta 42 días, y reportó una incidencia de este desenlace de 2.656 / personas año, en mujeres entre 9-17 años, y de 7.454 / personas año, en mujeres entre 18-26 años. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.7.10 Condiciones no especificadas del sistema nervioso central

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2015 (77) evaluó los eventos reportados en un sistema de reporte de eventos adversos a vacunas a partir de eventos específicos ocurridos en mujeres entre 18 y 36 años. El grupo de casos fueron eventos adversos reportados por sujetos expuestos o no a la vacuna, y el grupo control los demás registros que no reportaron el evento de interés. Se realizó un análisis de acuerdo a la exposición a la vacuna en cada grupo. Este estudio mostró asociación estadísticamente significativa entre la exposición a la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de condiciones del sistema nervioso central (OR 1.8 IC 95% 1.04 – 2.9) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.8 Alteraciones del sistema nervioso periférico

Se identificaron 14 estudios que evaluaron la ocurrencia de alteraciones del sistema nervioso periférico luego de la vacunación contra el VPH.

4.6.8.1 Síndrome de Guillain-Barré

Ocho estudios identificados evaluaron la ocurrencia de síndrome de Guillain-Barré posterior a la vacunación contra VPH.

Dos estudios de casos y controles (76, 77), realizados en Estados unidos y Francia, y publicados en 2015 y 2014, respectivamente, evaluaron la asociación entre la vacunación contra VPH y la ocurrencia de síndrome de Guillain-Barré, sin encontrar asociación entre la exposición y el desenlace evaluado.

El primer estudio reportó un RR 0.75 (IC 95 % 0.42 – 1.3), y el segundo estudio ningún caso con la exposición a la vacuna. Los dos estudios aportaron evidencia de muy baja calidad.

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2014 (62), evaluó la asociación entre la 4VPH y la frecuencia de síndrome de Guillain–Barré en mujeres y hombres entre 9 - 26 años de edad, entre 5 y 42 días después de la vacunación, sin encontrar asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (PPR: 0.54 IC 95 % 0.26 – 1.1) (calidad de la evidencia muy baja).

Otro estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2011 (66) evaluó la frecuencia de síndrome de Guillain–Barré en mujeres entre 9–26 años quienes recibieron la 4VPH, con seguimiento de hasta 42 días, y reportó la incidencia de este desenlace por grupos de edad: 0.945 / personas año en mujeres entre 9-10 años, 1.257 / personas año en mujeres entre 11-14 años, 2.130 / personas año en mujeres entre 15-17 años, y 2.251 / personas año en mujeres entre 18-26 años.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios observacionales descriptivos realizados en Estados Unidos y publicados en 2009 y 2011 (91, 95), evaluaron los reportes de eventos adversos posteriores a la vacunación con 4VPH entre 2006 – 2008, y reportaron incidencias de síndrome de Guillain-Barré de 0.2 / 100.000 dosis y 0.8 / 100.000 personas año. Estos estudios no evaluaron asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.8.2 Dolor neuropático

Un estudio de corte transversal realizado en México y publicado en 2015 (101) evaluó la ocurrencia de dolor neuropático en personas quienes reportaron el inicio de una enfermedad crónica durante los primeros tres meses luego de la aplicación de la vacuna contra el VPH, y reportó una frecuencia de 83 %. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.8.3 Desregulación ortostática

Una serie de casos publicada en 2014 (112) reportó 12 pacientes con desregulación ortostática y síntomas de disfunción del nervio simpático periférico posterior a la vacunación contra el VPH. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.8.4 Fibromialgia

Un estudio de corte transversal realizado en México y publicado en 2015 (101) evaluó la ocurrencia de fibromialgia en personas quienes reportaron el inicio de una enfermedad crónica durante los primeros tres meses luego de la aplicación de la vacuna contra el VPH, y reportó una frecuencia de 53 %. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.8.5 Parálisis de Bell

Un ensayo clínico fase III publicado en 2014, llevado a cabo en Tailandia, México, Colombia, Estados Unidos, Dinamarca y Noruega (33), reportó una incidencia de parálisis de Bell de 60.2 / 100.000 personas en niños y niñas de 9 - 15 años de edad, quienes recibieron la 4VPH. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia baja).

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de parálisis de Bell posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este

estudio no mostró asociación entre la vacunación y el desenlace evaluado (RR 1.02 IC 95 % 0.72 - 1.43) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.8.6 Síndrome de dolor regional complejo

Un estudio observacional descriptivo multinacional publicado en 2015 (93) evaluó reportes de eventos adversos en mujeres que recibieron la 2VPH en todo el mundo y mostró una frecuencia de síndrome de dolor regional complejo de 0.4 / 100.000 persona año (IC 95 % 0.1 - 1.3). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Dos series de casos realizadas en Japón y Australia, y publicadas en 2012 y 2014 (108, 112), reportaron un total de 45 pacientes con síndrome de dolor regional complejo posterior a la vacunación contra el VPH. Estos estudios no evaluaron asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.8.7 Desórdenes no especificados del sistema nervioso periférico

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de desórdenes del sistema nervioso periférico 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 2.1 IC 95 % 1.0 - 4.2) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.9 Alteraciones no especificadas del sistema nervioso

Dos estudios evaluaron la ocurrencia de alteraciones no especificadas del sistema nervioso posterior a la vacunación contra el VPH.

4.6.9.1 Enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.0 IC 95 % 0.9 – 1.1) (evidencia de muy baja calidad).

4.6.9.2 Parálisis

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de parálisis posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación,

en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio mostró efecto protector de la vacunación frente a la ocurrencia de parálisis (RR 0.56 IC 95 % 0.35 - 0.90) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.10 Alteraciones del sistema osteo-muscular

4.6.10.1 Artritis

Se identificaron seis estudios que evaluaron la ocurrencia de artritis posterior a la vacunación contra el VPH.

4.6.10.2 Artritis juvenil

Tres estudios de cohortes evaluaron la asociación entre la administración de la 4VPH y la frecuencia de artritis juvenil (59, 72, 74).

Un estudio de cohorte realizado en Canadá y publicado en 2015 (74) incluyó 2.519 mujeres elegibles para el programa de vacunación contra VPH, de Ontario (Canadá) para estudiantes de octavo grado, entre 2007 – 2008, con seguimiento de 60 días después de la aplicación de la vacuna, y mostró asociación estadísticamente significativa entre la exposición y la ocurrencia de artritis juvenil (RR 4.33 IC 95 % 1.36 - 13.73) (calidad de la evidencia baja).

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de artritis juvenil posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró asociación entre la vacunación y el desenlace RR 0.99 IC 95 % 0.78 - 1.26) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (72) incluyó 189.629 mujeres quienes recibieron una o más dosis de 4VPH entre 2006 - 2008 en California, con seguimiento de seis meses luego de la aplicación de la vacuna, y sus resultados mostraron un efecto protector de la vacuna frente a la ocurrencia de artritis IRR: 0.48 IC 95 % 0.26 – 0.91) (calidad de la evidencia baja).

4.6.10.3 Artritis psoriásica

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008, reportó una frecuencia de artritis psoriásica de 0 (0.00% IC 0.00 - 0.02) en hombres y mujeres vacunados contra el VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (58) (evidencia de muy baja calidad).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.10.4 Artritis reactiva

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008, reportó una frecuencia de artritis reactiva de 0.00% (IC 95 % 0.00 - 0.02) en hombres y mujeres vacunados contra el VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (58) (evidencia de muy baja calidad).

4.6.10.5 Artritis reumatoide

Tres estudios de cohortes evaluaron la ocurrencia de artritis reumatoide posterior a la vacunación contra el VPH (58, 59, 72)

Dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, Suecia y Dinamarca, y publicados en 2012 y 2013 (59, 72), evaluaron la asociación entre la aplicación de la 4VPH y la frecuencia de artritis reumatoide, con seguimiento de seis meses, y no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (IRR: 0.71 IC 95 % 0.39 – 1.45; RR 1.01 IC 95 % 0.66 - 1.54) (calidad de la evidencia muy baja).

Otro estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de artritis reumatoide en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados tampoco mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (RR 1.0 IC 95 % 0.29 – 3.08) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.10.6 Artritis no especificada

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2015 (77) evaluó los eventos reportados en un sistema de reporte de eventos adversos a vacunas a partir de eventos específicos ocurridos en mujeres entre 18 y 36 años. El grupo de casos fueron eventos adversos reportados por sujetos expuestos o no a la vacuna, y el grupo control los demás registros que no reportaron el evento de interés. Se realizó un análisis de acuerdo a la exposición a la vacuna en cada grupo. Este estudio mostró asociación estadísticamente significativa entre la exposición a la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de artritis (OR 5.3 IC 95% 1.5–20.5) con muy baja calidad de la evidencia.

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de artritis en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (RR 0.87 IC 95 % 0.27 – 2.76) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Un estudio observacional descriptivo realizado en Canadá y publicado en 2014 (83) incluyó mujeres entre 12 -15 años quienes recibieron la 4VPH en estado de embarazo, en Ontario entre 2007 -2011, y reportó una frecuencia de artritis en esta población de 0.6 / 100.000 dosis. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.10.7 Miositis

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de miositis posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 1.07 IC 95 % 0.50 - 2.31) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.10.8 Alteraciones de la columna vertebral

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de espondilosis, enfermedades de los discos intervertebrales y problemas de la espalda 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.1 IC 95 % 0.9-1.3) (evidencia de muy baja calidad).

4.6.10.9 Bursitis

Un ensayo clínico fase III realizado en Brasil y publicado en 2014 (39), reportó la ocurrencia de bursitis en mujeres de 15 - 25 años quienes recibieron la 2VPH o placebo, sin evaluar la asociación del evento con la vacuna. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia del desenlace en el grupo vacunado de 0.9% (IC 95%: 0.1 - 3.4) y el grupo placebo de 0% (IC 95% 0.0 - 1.7) (calidad de la evidencia baja).

4.6.10.10 Espondilitis anquilosante

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de espondilitis anquilosante posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 0.94 IC 95 % 0.44 - 2.01) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.10.11 Lesión en el brazo

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2015 (97) que incluyó 147 mujeres embarazadas quienes recibieron la 4VPH entre 2006 y 2013 en Estados Unidos, reportó una incidencia de lesiones en el brazo de 0.7 %. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.10.12 Alteraciones no especificadas del sistema osteo-muscular

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de enfermedades del sistema músculo - esquelético y del tejido conectivo 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.1 IC 95 % 1.0 - 1.2) (evidencia de muy baja calidad).

Un estudio de cohortes publicado en 2011 (68) incluyó niñas nacidas en Países Bajos entre 1993-1996, quienes fueron vacunadas con 2VPH durante las campañas de vacunación de 2009, y reportó una incidencia de contracciones musculares de 8.2 %, durante los siete días posteriores a la vacunación. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.11 Alteraciones del sistema reproductivo

4.6.11.1 Falla ovárica

Un reporte de caso publicado en 2012 (127) reportó una paciente con diagnóstico de falla ovárica prematura posterior a la vacunación contra el VPH en Australia. Una serie de casos multinacional publicada en 2013 (110) reportó tres casos de falla ovárica primaria luego de la administración de la vacuna contra el VPH. Estos estudios no evaluaron asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.11.2 Ovario quístico

Dos ensayos clínicos fase III realizados en Brasil, Alemania, China, Colombia y Bélgica, y publicados en 2014 (32, 39), reportaron la ocurrencia de ovario quístico en mujeres que recibieron la 2VPH (casos reportados como probablemente no relacionados con la vacuna), una incidencia de 0.9% (IC 95% 0.1-3.4) y de 0,5% (con un periodo de seguimiento de 36 – 72 meses). Estos estudios no evaluaron asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia baja y muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.11.3 Menstruación irregular

Un estudio de casos y controles realizado en China y publicado en 2013 (79) incluyó mujeres de 18 - 35 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), para evaluar la asociación entre esta condición y la ocurrencia de menstruación irregular posterior a la vacunación con 4VPH. Este estudio identificó una incidencia de 2 % del desenlace evaluado, tanto en mujeres con LES, como en mujeres sanas. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.11.4 Trastornos no especificados del ovario

Un ensayo clínico fase III realizado en Brasil y publicado en 2014 (39), reportó la ocurrencia de trastornos del ovario en mujeres de 15 - 25 años quienes recibieron la 2VPH o placebo, sin evaluar la asociación del evento con la vacuna. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia del desenlace en el grupo vacunado de 0.9 % (IC 95%: 0.1 - 3.4) y el grupo placebo de 0.0% (IC 95%: 0.0 - 1.7) (calidad de la evidencia baja).

4.6.12 Alteraciones del sistema visual

4.6.12.1 Neuritis óptica

Se identificaron cuatro estudios que evaluaron la ocurrencia de neuritis óptica posterior a la vacunación contra el VPH.

Dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, Suecia y Dinamarca, y publicados en 2012 y 2013 (59, 72), evaluaron la asociación entre la aplicación de la 4VPH y la frecuencia de neuritis óptica, con seguimiento de seis meses, y no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (IRR: 1.45 IC 95 % 1.0 - 2.91; RR 0.79 IC 95 % 0.27 - 1.64) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de neuritis óptica en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (RR 1.0 IC 95 % 0.01 – 13.80) (calidad de la evidencia muy baja).

En 2016 se publicó el reporte de un caso de diagnóstico de neuritis óptica recurrente posterior a la vacunación contra el VPH en Corea del Sur (129). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.12.2 Uveítis

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (72) incluyó 189.629 mujeres quienes recibieron una o más dosis de 4VPH entre 2006 - 2008 en California, con seguimiento de seis meses luego de la aplicación de la vacuna, y sus resultados no mostraron asociación entre la exposición y la ocurrencia de uveítis (IRR: 0.67 IC 95 % 0.46 - 1.02) (calidad de la evidencia baja).

En 2014 y 2015 se publicaron dos reportes de caso de pacientes con diagnóstico de panuveitis posterior a la vacunación contra el VPH, en Taiwán y Estados unidos, respectivamente (125, 126). Estos estudios no evaluaron asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.12.3 Conjuntivitis

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2015 (77) evaluó los eventos reportados en un sistema de reporte de eventos adversos a vacunas a partir de eventos específicos ocurridos en mujeres entre 18 y 36 años. El grupo de casos fueron eventos adversos reportados por sujetos expuestos o no a la vacuna, y el grupo control los demás registros que no reportaron el evento de interés. Se realizó un análisis de acuerdo a la exposición a la vacuna en cada grupo. Este estudio no mostró asociación entre la exposición a la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de conjuntivitis (OR 0.88 IC 95% 0.29 – 2.7) con muy baja calidad de la evidencia.

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de conjuntivitis posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.13 Alteraciones del sueño

4.6.13.1 Narcolepsia

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de narcolepsia posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 0.71 IC 95 % 0.29 - 1.79) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.13.2 Desórdenes no especificados del sueño

Un estudio de cohortes publicado en 2011 (68) incluyó niñas nacidas en Países Bajos entre 1993-1996, quienes fueron vacunadas con 2VPH durante las campañas de vacunación de 2009, y reportó una incidencia de problemas de sueño de 10.8 % durante los siete días posteriores a la vacunación. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de desórdenes del sueño posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 16.8 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.14 Alteraciones del tejido conectivo

Un estudio de casos y controles realizado en Francia y publicado en 2014 (76) evaluó la asociación entre la frecuencia de desórdenes del tejido conectivo y la administración de 4VPH en mujeres entre 14 y 26 años con nuevo diagnóstico de enfermedad autoinmune, con un periodo de observación de dos años. Los resultados de este estudio no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (OR 0.8 IC 95 % 0.3 – 2.4) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.15 Alteraciones dermatológicas

4.6.15.1 Eritema multiforme

Un estudio observacional descriptivo realizado en Canadá y publicado en 2016 (82) incluyó 195.270 mujeres quienes recibieron al menos una dosis 4VPH en Alberta (Canadá), entre 2006 – 2014, y reportó una incidencia de eritema multiforme de 0.51 / 100.000 personas, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

En 2010 se publicaron dos reportes de caso de pacientes con diagnóstico de eritema multiforme posterior a la vacunación contra el VPH (120, 128), ocurridos en España y Grecia. Estos estudios no evaluaron asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.15.2 Eritema nodoso

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de eritema nodoso en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación

entre la exposición y este desenlace (RR 1.73 IC 95 % 0.11 – 26.18) (calidad de la evidencia muy baja).

Otro estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de eritema nodoso posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio tampoco mostró asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 1.05 IC 95 % 0.63 - 1.73) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.15.3 Alopecia

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2015 (77) evaluó los eventos reportados en un sistema de reporte de eventos adversos a vacunas a partir de eventos específicos ocurridos en mujeres entre 18 y 36 años. El grupo de casos fueron eventos adversos reportados por sujetos expuestos o no a la vacuna, y el grupo control los demás registros que no reportaron el evento de interés. Se realizó un análisis de acuerdo a la exposición a la vacuna en cada grupo. Este estudio mostró asociación estadísticamente significativa entre la exposición a la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de alopecia (OR 8.3 IC 95% 4.5 – 15.9) con muy baja calidad de la evidencia.

4.6.15.4 Erupción liquenoide farmacológica

En 2015 se publicó el reporte de un caso de erupción liquenoide farmacológica posterior a la vacunación contra el VPH ocurrido en Estados Unidos (123). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.15.5 Esclerodermia localizada

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de esclerodermia localizada posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró una asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 1.04 IC 95 % 0.44 - 2.48) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.15.6 Lupus eritematoso cutáneo

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), reportó una incidencia de lupus eritematoso cutáneo de 0.0% (IC 95 % 0.0 - 0.02), en hombres y mujeres vacunados con la 2VPH, con un seguimiento de 21.4 meses. En este estudio no se evaluó la asociación entre la exposición y el desenlace. (Calidad de la evidencia muy baja).

4.6.15.7 Psoriasis

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de psoriasis posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró una asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 1.01 IC 95 % 0.80 - 1.28) (calidad de la evidencia muy baja).

Otro estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de psoriasis en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados mostraron asociación estadísticamente significativa entre la exposición y este desenlace (RR 3.0 IC 95 % 0.34 – 4.20) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.15.8 Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes

En 2014 se publicó el reporte de un caso de síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes posterior a la vacunación contra el VPH ocurrido en Japón (124). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.15.9 Síndrome de Stevens Johnson

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), reportó una incidencia de síndrome de Stevens Johnson de 0.01 % (IC 95 % 0.0 - 0.03), en hombres y mujeres vacunados con la 2VPH, con un seguimiento de 21.4 meses. En este estudio no se evaluó la asociación entre la exposición y el desenlace. (Calidad de la evidencia muy baja).

4.6.15.10 Vitíligo

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de vitíligo posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró una asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 1.13 IC 95 % 0.73 - 1.74) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de vitíligo en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (RR 1.0 IC 95 % 0.01 – 78.41) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.15.11 Alteraciones no especificadas de la piel

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.0 IC 95 % 0.8 – 1.1) (evidencia de muy baja calidad).

4.6.16 Alteraciones hematológicas

4.6.16.1 Anemia

Un ensayo clínico fase III realizado en Brasil y publicado en 2014 (39), reportó la ocurrencia de anemia en mujeres de 15 - 25 años quienes recibieron la 2VPH o placebo, sin evaluar la asociación del evento con la vacuna. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia del desenlace en el grupo vacunado de 0.5 % (IC 95%: 0.0 - 2.6) y el grupo placebo de 0.9% (IC 95%: 0.1 -3.4) (calidad de la evidencia baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de anemia posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.16.2 Púrpura de Henoch-Schönlein

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de púrpura de Henoch-Schönlein posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 0.89 IC 95 % 0.52 - 1.52) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.16.3 Púrpura trombocitopénica

Un estudio de casos y controles realizado en Francia y publicado en 2014 (76) evaluó la asociación entre la frecuencia de púrpura trombocitopénica y la administración de 4VPH en mujeres entre 14 y 26 años con nuevo diagnóstico de enfermedad autoinmune, con un periodo de observación de dos años. Los resultados de este estudio no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (OR 1 IC 95 % 0.4 - 2.66) (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de púrpura trombocitopénica posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 1.18 IC 95 % 0.65 - 2.17) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), reportó una incidencia de púrpura trombocitopénica de 0.01% (IC 95 % 0.00 - 0.04), en hombres y mujeres vacunados con la 2VPH, con un seguimiento de 21.4 meses. En este estudio no se evaluó la asociación entre la exposición y el desenlace. (Calidad de la evidencia muy baja).

4.6.16.4 Trombocitopenia

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2015 (77) evaluó los eventos reportados en un sistema de reporte de eventos adversos a vacunas a partir de eventos específicos ocurridos en mujeres entre 18 y 36 años. El grupo de casos fueron eventos adversos reportados por sujetos expuestos o no a la vacuna, y el grupo control los demás registros que no reportaron el evento de interés. Se realizó un análisis de acuerdo a la exposición a la vacuna en cada grupo. Este estudio no mostró asociación entre la exposición a la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de trombocitopenia (OR 1.3 IC 95% 0.48 - 3.5) con muy baja calidad de la evidencia.

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (72) incluyó 189.629 mujeres quienes recibieron una o más dosis de 4VPH entre 2006 - 2008 en California, con seguimiento de seis meses luego de la aplicación de la vacuna, y sus resultados no mostraron asociación entre la exposición y la ocurrencia de trombocitopenia (IRR: 1.16 IC 95 % 0.85 - 1.83) (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios observacionales descriptivos realizados en Canadá y Eslovenia, y publicados en 2014 y 2016 (83, 84), incluyeron niñas entre 11 – 15 años de edad que recibieron la 4VPH, y reportaron una frecuencia de trombocitopenia de 0.1 y 3.4 / 100.000 dosis, respectivamente. Estos estudios no evaluaron asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.17 Alteraciones no especificadas del sistema inmunológico

Cinco ensayos clínicos fase III reportaron la ocurrencia de enfermedad autoinmune de nuevo inicio posterior a la vacunación contra el VPH, sin evaluar la asociación de la exposición con el desenlace (23, 25, 26, 34, 38). Estos estudios fueron realizados en Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Finlandia, Alemania, Italia, México, Filipinas, España, Taiwán, Tailandia, Reino Unido, Estados Unidos, Holanda, Perú, Portugal, Rusia, Singapur, Senegal y China, y fueron publicados entre 2012 – 2014. Los resultados mostraron una frecuencia similar de este desenlace en el grupo de intervención (0.1 – 2.4 %) y el grupo placebo, (0.1 – 1.0 %) (Calidad de la evidencia moderada a muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Un ensayo clínico fase II multinacional publicado en 2011 (45) que incluyó mujeres sanas entre 9 - 25 años de edad procedentes de Canadá y Alemania, reportó una incidencia de enfermedad autoinmune de nuevo inicio de 1.3 %, posterior a la aplicación de tres dosis de 2VPH, con seguimiento de dos años, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2009 (95) evaluó los eventos adversos reportados entre 2006 – 2008 luego de 23.051.336 dosis de la 4VPH aplicadas en Estados Unidos, y mostró una incidencia de desórdenes autoinmunes de 0.2 / 100.000 dosis. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.18 Alteraciones psicológicas y del comportamiento

4.6.18.1 Ansiedad

Un ensayo clínico fase II publicado en 2015 (44), que incluyó 145 hombres entre 27 - 45 años de edad procedentes de Estados Unidos y México, evaluó la administración no concomitante de la 4VPH y la DTP/P, y reportó una incidencia de ansiedad de 0.69 % luego de 7 meses de seguimiento. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.18.2 Depresión

Un ensayo clínico fase III realizado en Brasil y publicado en 2014 (39), reportó la ocurrencia de depresión en mujeres de 15 - 25 años quienes recibieron la 2VPH o placebo, sin evaluar la asociación del evento con la vacuna. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia del desenlace en el grupo vacunado de 2.2% (IC 95%: 0.7 - 5.1) y el grupo placebo de 0.5 % (IC 95%: 0.0 - 2.6) (calidad de la evidencia baja).

4.6.18.3 Desórdenes de la atención

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de desórdenes de déficit de atención, conducta, y comportamiento disruptivo 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.5 IC 95 % 1.2 – 2.0) (evidencia de muy baja calidad). Se reportó una incidencia para este evento de 2.2 / 1.000 personas año, en la población vacunada, y se estimó un efecto absoluto de 22 casos más por 100.000 personas.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Este mismo estudio mostro una asociación estadísticamente significativa entre la frecuencia de trastorno de déficit de atención y la vacunación contra VPH (OR 1.7 IC 95 % 1.1 – 2.8) (evidencia de muy baja calidad). Para este desenlace se reportó una incidencia de 2.2 / 1.000 personas año, en la población vacunada y se estimó un efecto absoluto de 10 casos más por 100.000 personas.

4.6.18.4 Desórdenes de la personalidad

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de desórdenes de la personalidad 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.8 IC 95 % 0.9 – 3.4) (evidencia de muy baja calidad).

4.6.18.5 Pánico

Un ensayo clínico fase III realizado en Brasil y publicado en 2014 (39), reportó la ocurrencia de pánico en mujeres de 15 - 25 años quienes recibieron la 2VPH o placebo, sin evaluar la asociación del evento con la vacuna. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia del desenlace en el grupo vacunado de 0.9 % (IC 95% 0.1 – 3.4) y el grupo placebo de 0.5 % (IC 95% 0.0 – 2.6) (calidad de la evidencia baja).

4.6.19 Alteraciones renales

4.6.19.1 Nefritis

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de nefritis en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (RR 0.53 IC 95 % 0.01 – 7.31) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.19.2 Nefrolitiasis

Un ensayo clínico fase III realizado en Brasil y publicado en 2014 (39), reportó la ocurrencia de pánico en mujeres de 15 - 25 años quienes recibieron la 2VPH o placebo, sin evaluar la asociación del evento con la vacuna. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia del desenlace en el grupo vacunado de 1.3 % (IC 95% 0.3 – 3.9) y el grupo placebo de 0.0 % (IC 95% 0.0 – 1.7) (calidad de la evidencia baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.20 Enfermedad crónica no especificada

Cinco ensayos clínicos fase III reportaron la ocurrencia de enfermedad crónica de nuevo inicio posterior a la vacunación contra el VPH, sin evaluar la asociación de la exposición con el desenlace (23, 25, 26, 34, 38). Estos estudios fueron realizados en Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Finlandia, Alemania, Italia, México, Filipinas, España, Taiwán, Tailandia, Reino Unido, Estados Unidos, Holanda, Perú, Portugal, Rusia, Singapur, Senegal y China, y fueron publicados entre 2012 – 2014. Los resultados mostraron una frecuencia similar de este desenlace en el grupo de intervención (0.3 – 7.8 %) y el grupo placebo, (0.4 – 6 %) (Calidad de la evidencia moderada a muy baja).

4.6.21 Eventos adversos sistémicos no especificados

4.6.21.1 Eventos sistémicos relacionados con la vacuna

Seis ensayos clínicos fase III reportaron la ocurrencia de eventos sistémicos probablemente relacionados con la vacunación contra el VPH, sin evaluar la asociación de la exposición con el desenlace (21, 27, 28, 30, 36, 37). Estos estudios fueron realizados en África del Sur, Alemania, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Corea del Sur, Costa Rica, Dinamarca, España, Estados Unidos, Filipinas, Finlandia, Israel, Malasia, México, Noruega, Perú, Polonia, Puerto Rico, Suecia, Suiza, Tailandia, Taiwán y Turquía, y fueron publicados entre 2011 y 2015. Los resultados mostraron frecuencias del evento entre 39.5 – 16 % en el grupo de intervención, y entre 25.9 – 36.9 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia baja a muy baja).

4.6.21.2 Eventos sistémicos

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en China y publicada en 2015 (18) incluyó ocho ensayos clínicos que evaluaron hombres sanos que recibieron la vacuna bivalente o cuadrivalente contra el VPH, y sus resultados no mostraron asociación entre la vacunación y la frecuencia de eventos sistémicos (RR 0.90 IC 95 % 0.68 - 1.20) (calidad de la evidencia alta).

Dos ensayos clínicos fase III multinacionales publicados en 2007 y 2011 (24, 35) reportaron la frecuencia de eventos sistémicos posteriores a la vacunación con 4VPH con un periodo de seguimiento de 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados mostraron diferencias de riesgo entre el grupo intervención y el grupo placebo de 1.4 (IC 95% -5.0 - 7.8) y −0.5 (IC 95 % −2.7 - 1.7) (calidad de la evidencia moderada a baja).

Seis ensayos clínicos fase II multinacionales realizados en Finlandia, Alemania, Dinamarca, Tailandia, Bélgica, Austria, Estados Unidos, Sudáfrica, Kenia y Japón, y publicados entre 2010 - 2015 (41, 43, 47-50), reportaron eventos sistémicos posteriores a la vacunación contra el VPH sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados mostraron una frecuencia de eventos

sistémicos de 0.6 - 38.62 % en el grupo de intervención, y de 3 - 47.4 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia moderada a muy baja).

Un ensayo clínico no controlado realizado en Chile, México, Colombia, Perú y Estados Unidos, y publicado en 2015 (52), evaluó la aplicación de la vacuna contra el VPH, en un grupo con aplicación concomitante y otro no concomitante de vacuna contra meningococo y DPT. Los resultados mostraron en ambos grupos, una incidencia de eventos sistémicos de 0.25%. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de casos y controles realizado en Colombia en 2015 (78) que incluyó niñas y adolescentes en entre 9 y 19 años de edad procedentes del municipio de El Carmen de Bolívar, reportó una asociación estadísticamente significativa entre eventos sistémicos y la aplicación de la vacuna contra el VPH (OR 10.8 IC 95 % 1.4 - 80.2) (calidad de la evidencia baja).

Dos estudios de cohortes realizados en España y Países Bajos, y publicados en 2013 y 2011 (68, 70) reportaron eventos sistémicos posteriores a la vacunación contra VPH, con un periodo de seguimiento de 7 – 14 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados mostraron una frecuencia de este tipo de eventos de 75 % (IC 95 % 54.0 – 96.0) y 84.7 %, respectivamente (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.22 Eventos adversos serios

4.6.22.1 Eventos adversos serios en el sitio de la inyección

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en Estados Unidos y publicada en 2011 (19), la cual incluyó 13 ensayos clínicos, evaluó la asociación entre la aplicación de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de eventos adversos serios en el sitio de la inyección, y sus resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (RR 1.82 IC 95 % 0.79 - 4.20) (calidad de la evidencia baja).

Un ensayo clínico fase III multinacional publicado en 2007 (35) que incluyó mujeres de 16 a 26 años de edad precedentes de 13 países, con un periodo de seguimiento de tres años, reportó una diferencia de riesgo de eventos adversos serios en el sitio de la inyección entre el grupo de intervención y el grupo placebo de 0 (IC 95%: -0.1 - 0.2). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia moderada).

4.6.22.2 Eventos adversos serios no especificados relacionados con la vacuna

Nueve ensayos clínicos fase III multinacionales publicados entre 2011 - 2015 (21, 23, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 37), reportaron eventos adversos serios probablemente relacionados con la vacuna, con seguimiento de 15 días a 96 meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0 – 0.2 % en el grupo de intervención, y de 0 – 0.3 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia baja a muy baja).

4.6.22.3 Eventos adversos serios no especificados

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en Estados Unidos y publicada en 2011 (19), la cual incluyó 13 ensayos clínicos, evaluó la asociación entre la aplicación de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de eventos adversos serios, y sus resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (RR 1.0 IC 95 % 0.91 - 1.09) (calidad de la evidencia alta).

Seis ensayos clínicos multinacionales fase III publicados entre 2011 – 2015 (23-25, 28, 31, 32) reportaron eventos adversos serios, con seguimiento de 15 días a 10 años, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0 – 8 % en el grupo de intervención, y de 0 – 1.8 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia moderada a muy baja).

Siete ensayos clínicos multinacionales fase II publicados entre 2010 – 2016 (40, 41, 43, 46-48, 51) reportaron eventos adversos serios, con seguimiento de 7 - 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0 % tanto en el grupo de intervención como en el grupo control (calidad de la evidencia moderada a muy baja).

Tres ensayos clínicos no controlados realizados en realizado en Chile, México, Colombia, Perú, Estados Unidos e Italia (52, 54, 56) reportaron eventos adversos serios, con seguimiento de 14 días – 28 semanas, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0 – 0.2 % (calidad de la evidencia baja a muy baja).

Tres estudios de cohortes realizados en Reino Unido, Países Bajos e India, y publicados entre 2008 – 2016 (64, 65, 73) reportaron eventos adversos serios, con seguimiento de 14 – 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0 % (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.22.4 Muerte

Cuatro ensayos clínicos multinacionales fase III publicados entre 2007 – 2015 (24, 29, 35, 36) reportaron muerte posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 15 días a 3 años, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0 – 0.2 % en el grupo de intervención, y de 0.1 – 1.5 % en el grupo placebo. Se reportó una diferencia de riesgo de −0.4 (IC 965 % −0.8 - 0.01) (24) (calidad de la evidencia moderada a muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Siete ensayos clínicos multinacionales fase II publicados entre 2010 – 2016 (41, 43, 45-48, 50) reportaron muerte posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 días – 24 meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0 % tanto en el grupo de intervención como en el grupo control (calidad de la evidencia moderada a muy baja).

Dos estudios observacionales descriptivos realizados en Canadá y Estados Unidos, y publicados en 2014 y 2009 respectivamente (83, 95), reportaron muerte posterior a la vacunación con 4VPH, con seguimiento de 1 – 5 años, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0.1 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

Una serie de casos realizada en Canadá y publicada en 2012 (109) reporto dos pacientes con síntomas de vasculitis cerebral quienes fallecieron posterior a recibir la vacuna cuadrivalente contra el VPH. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.22.5 Condiciones médicamente significativas

Un ensayo clínico fase III realizado en Estados Unidos y publicado en 2014 (23) que incluyó mujeres de 18 a 45 años de edad quienes recibieron 4VPH o 2VPH, con seguimiento de 60 meses; reportó condiciones médicamente significativas posteriores a la vacunación contra VPH sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados mostraron una frecuencia de estos eventos de 46.8% (IC 95% 42.6 - 51.1) en el grupo de 2VPH, y de 40.9% (IC 95% 36.7 - 41.1) en el grupo de 4VPH (calidad de la evidencia moderada).

4.6.23 Síncope

Un ensayo clínico fase III realizado en Estados Unidos y publicado en 2011 (29) que incluyó niñas de 11 - 18 años de edad, quienes habían recibido el esquema completo de vacunación para difteria, tétano y tos ferina, con seguimiento de 30 días, reportó una frecuencia de síncope posterior a la vacunación con 2VPH de 0.9 %, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios de cohortes realizados Países Bajos e India, y publicados en 2011 y 2016 (64, 68) reportaron síncope posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 7 – 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0.8 % para 2VPH y de 0.03 % para 4VPH (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Diez estudios observacionales descriptivos realizados en Estados unidos, Australia, Eslovenia, España, y Colombia, y publicados entre 2009 – 2016 (84, 85, 88, 95-97, 99), reportaron síncope posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 1 semana – 2 años, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento desde 3.2 / 100.000 dosis (IC 95 % 0.6 - 5.7) hasta 1 %. En Colombia se reportó para este desenlace una razón de tasas de ataque de 1.1468 (0.7753 - 1.6963), lo que sugiere que no hay asociación entre la vacunación y la ocurrencia del evento (88) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.24 Síndrome de taquicardia ortostática postural

Tres estudios observacionales descriptivos realizados en Dinamarca publicados en 2015 (87, 94, 98) reportaron síndrome de taquicardia ortostática postural posterior a la vacunación contra el VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una frecuencia absoluta de este evento de n = 35, n = 53 y n = 20 (calidad de la evidencia muy baja).

En 2014 se publicaron dos series de casos realizadas en Estados Unidos y Japón (112, 113), que reportaron en total 46 casos de síndrome de taquicardia ortostática postural posterior a la vacunación contra el VPH. Estos estudios no evaluaron asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.25 Síndrome de fatiga

Una serie de casos autocontrolada realizada en Reino Unido y publicada en 2013 (104), comparó en 187 pacientes el riesgo de síndrome de fatiga en el año siguiente a la primera dosis de la vacuna contra el VPH, con el riesgo en el resto de tiempo de observación (4 años), y los resultados no sugieren asociación entre la exposición y el evento (IRR 1.07 IC 95 % 0.57 – 2.00) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Dinamarca y publicado en 2015 (87) reportó la ocurrencia de síndrome de fatiga crónica / encefalopatía miálgica posterior a la vacunación contra el VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados mostraron una frecuencia absoluta de este evento de n = 35 (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.26 Eventos tromboembólicos

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2011 (66) evaluó la frecuencia de tromboembolismo venoso en mujeres entre 9–26 años quienes recibieron la 4VPH, con seguimiento de hasta 42 días, y reportó una incidencia de este desenlace de 3.2 / 100.00 personas año, en mujeres entre 9-13 años, 13.4 / 100.00 personas año en mujeres entre 14 - 17 años, y 73.6

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

/ 100.00 personas año en mujeres entre 18 – 26 años de edad. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de Síndrome de Behcet posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 0.86 IC 95 % 0.55 - 1.36) (calidad de la evidencia muy baja).

Dos series de caso autocontroladas realizadas en Estados Unidos y publicadas en 2016 (103, 105) evaluaron la frecuencia de tromboembolismo venoso posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 70 días – 4 años, y no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (RR 0.70 IC 95 % 0.33 - 1.43, 1 - 28 días luego de la vacunación; IRR 0.92 IC 95% 0.54 - 1.57, 1 - 60 días luego de la vacunación) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2009 (95) evaluó los eventos adversos reportados entre 2006 – 2008 luego de 23.051.336 dosis de la 4VPH aplicadas en Estados Unidos, y mostró una incidencia de eventos venosos tromboembólicos de 0.2 / 100.000 dosis. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27 Síntomas sistémicos inespecíficos

4.6.27.1 Adinamia

Un estudio de cohortes publicado en 2011 (68) incluyó niñas nacidas en Países Bajos entre 1993-1996, quienes fueron vacunadas con 2VPH durante las campañas de vacunación de 2009, y reportó una incidencia de adinamia de 15.9 %, durante los siete días posteriores a la vacunación. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.2 Astenia

Dos ensayos clínicos no controlados realizados en Italia y publicados en 2014 (54, 55) reportaron malestar posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 – 14 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 1.4 – 7.1 %. (Calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de malestar general posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 53.8 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.27.3 Fatiga

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en Brasil y publicada en 2014 (20), la cual incluyó 12 ensayos clínicos, evaluó la asociación entre la aplicación de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de fatiga, y sus resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace (OR 1.29 IC 95 % 1.18 - 1.42) (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.

Cuatro ensayos clínicos multinacionales fase III publicados entre 2013 – 2015 (21, 22, 28, 38) reportaron fatiga posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 - 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0.5 – 54.2 % en el grupo de intervención, y de 2.8 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia alta a muy baja).

Un ensayo clínico fase II publicado en 2015 (44), que incluyó 145 hombres entre 27 - 45 años de edad procedentes de Estados Unidos y México, evaluó la administración no concomitante de la 4VPH y la DTP/P, y reportó una incidencia de fatiga 2.76 % luego de 7 meses de seguimiento. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un ensayo clínico no controlado realizado en Estados Unidos y publicado en 2013 (53), reportó la ocurrencia de fatiga posterior a la aplicación de 4VPH en mujeres entre 9 - 26 años de edad con enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento inmunosupresor, con un periodo de seguimiento de 2 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de fatiga de 5 % en esta población (calidad de la evidencia muy baja).

Cuatro estudios de cohortes realizados en España, Países Bajos, Corea e Italia, y publicados entre 2010 - 2013 (68-70, 75) reportaron fatiga posterior a la vacunación contra VPH, con un periodo de seguimiento de 7 – 30 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados mostraron una frecuencia de este evento de 0.2 % (IC 0.0 – 1.2) a 45 % (IC 95 % 20.9 – 69.1) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de corte transversal realizado en Estados Unidos y publicado en 2013 (102) incluyó 1.264 mujeres quienes recibieron al menos una dosis de la 2VPH o 4VPH, en Uganda o Vietnam, con un periodo de seguimiento de 7 – 9 meses, y reportó una incidencia de cansancio de 6.6 %, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de fatiga posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 20.2 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.4 Fiebre

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en Brasil y publicada en 2014 (20), la cual incluyó 12 ensayos clínicos, evaluó la asociación entre la aplicación de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de fiebre, y sus resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace (RR 1.21 IC 95 % 1.03 - 1.42) (calidad de la evidencia moderada).

Seis ensayos clínicos multinacionales fase III publicados entre 2013 – 2015 (21, 22, 28, 30, 37, 38) reportaron fiebre o pirexia posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 - 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 2.4 – 13.4 % en el grupo de intervención, y de 1.6– 13.4 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia alta a muy baja).

Cuatro ensayos clínicos fase II realizados en México, Estados Unidos, Bangladés, Kenia e Italia, y publicados entre 2012 – 2015 (42-44, 51) reportaron fiebre posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 14 días – 7 meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 1.38 – 44 % en el grupo de intervención, y de 26.3 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia baja a muy baja).

Cuatro ensayos clínicos no controlados realizados en Italia, Chile, México, Colombia, Perú y Estados Unidos, publicados entre 2013 – 2015 (52-55) reportaron fiebre posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 2 – 14 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0 – 2.8 %. Se reportó una diferencia de riesgo de – 0.4 (IC 95 % -3.5 – -2.7) (calidad de la evidencia baja a muy baja).

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de desórdenes del sistema nervioso periférico 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.1 IC 95 % 0.9 – 1.4) (evidencia de muy baja calidad).

Seis estudios de cohortes realizados en España, Países bajos, Corea, India e Italia, y publicados entre 2010 – 2016 (60, 64, 68-70, 75) reportaron fiebre posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 – 30 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0.84 - 10 % (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios de corte transversal realizados en Estados Unidos y España y publicados en 2013 y 2010 (100, 102) reportaron fiebre posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 – 9

meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 29.1 - 1.45 % (calidad de la evidencia muy baja).

Seis estudios observacionales descriptivos, realizados en Estados unidos, Canadá, Eslovenia y Colombia, y publicados entre 2014 – 2016 (81-84, 88, 97), con seguimiento de 5 meses – 5 años, reportaron fiebre posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 0.1 / 100.000 dosis y 3 %. En Colombia se reportó una razón de tasas de ataque de 1.32 (IC 95 % 0.29 - 5.9) lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.5 Hipotensión ortostática

Una serie de casos realizada en Japón y publicada en 2014 (112) reportó 8 pacientes con hipotensión ortostática posterior a la vacunación contra el VPH. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.6 Mareo

Dos ensayos clínicos multinacionales fase III publicados en 2015 (21, 37) reportaron mareo posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 2.8 – 3 % en el grupo de intervención, y de 1.6 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia baja).

Un ensayo clínico fase II publicado en 2015 (44), que incluyó 145 hombres entre 27 - 45 años de edad procedentes de Estados Unidos y México, evaluó la administración no concomitante de la 4VPH y la DTP/P, y reportó una incidencia de mareo de 4.83 % luego de 7 meses de seguimiento. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un ensayo clínico no controlado realizado en Estados Unidos y publicado en 2013 (53), reportó la ocurrencia de mareo posterior a la aplicación de 4VPH en mujeres entre 9 - 26 años de edad con enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento inmunosupresor, con un periodo de seguimiento de 2 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de mareo de 0 % en esta población (calidad de la evidencia muy baja).

Tres estudios de cohortes realizados en Países Bajos e India, y publicados entre 2011 – 2016 (60, 64, 68) reportaron mareo posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 7 – 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0.18 – 14.7 % (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Un estudio de corte transversal realizado en Estados Unidos y publicado en 2013 (102) incluyó 1.264 mujeres quienes recibieron al menos una dosis de la 2VPH o 4VPH, en Uganda o Vietnam, con un periodo de seguimiento de 7 – 9 meses, y reportó una incidencia de mareo de 6.3 %, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Cuatro estudios observacionales descriptivos, realizados en Estados unidos, Eslovenia y Colombia, y publicados entre 2009 – 2016 (81, 84, 88, 95), reportaron mareo posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 6.8 / 100.000 dosis y 0.7 %. En Colombia se reportó una razón de tasas de ataque de 1.09 (IC 95 % 0.77 – 1.54) lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.7 Congestión nasal

Un ensayo clínico fase II publicado en 2015 (44), que incluyó 145 hombres entre 27 - 45 años de edad procedentes de Estados Unidos y México, evaluó la administración no concomitante de la 4VPH y la DTP/P, y reportó una incidencia de congestión nasal de 6.89 % luego de 7 meses de seguimiento. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.8 Escalofrío

Un estudio de cohortes realizado en España y publicado en 2013 (70) reportó escalofrió posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 14 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de este evento de 20 % (IC 95 % 0.6 - 39.4) (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.9 Taquicardia

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de taquicardia posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.10 Sudoración

Dos estudios de cohortes realizados en Países Bajos y España, y publicados en 2011 y 2013 (68, 70) reportaron sudoración posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 7 – 14 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 3.7 – 25 % (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.27.11 Cefalea

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en Brasil y publicada en 2014 (20), la cual incluyó 12 ensayos clínicos, evaluó la asociación entre la aplicación de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de cefalea, y sus resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace (OR 1.17 IC 95 % 1.06 - 1.28) (calidad de la evidencia 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.

Seis ensayos clínicos multinacionales fase III publicados entre 2013 – 2015 (21, 22, 28, 30, 37, 38) reportaron cefalea posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 1 - 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 42.4 – 7.3 % en el grupo de intervención, y de 18 – 17 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia alta a muy baja).

Cinco ensayos clínicos fase II realizados en México, Estados Unidos, Dinamarca, Sudáfrica y Kenia, y publicados entre 2012 – 2016 (40, 43, 44, 46, 50) reportaron cefalea posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 días – 12 meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 24.8 – 0.75 % en el grupo de intervención, y de 21.1 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia moderada a muy baja).

Tres ensayos clínicos no controlados realizados en Estados Unidos e Italia y publicados entre 2013 – 2014 (53-55) reportaron cefalea posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 2 – 14 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 1.59 – 13.5 % (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de casos y controles realizado en China y publicado en 2013 (79) incluyó mujeres de 18 - 35 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), para evaluar la asociación entre esta condición y la ocurrencia de cefalea posterior a la vacunación con 4VPH. Este estudio identificó una incidencia de 2 % del desenlace evaluado, tanto en mujeres con LES, como en mujeres sanas. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Cinco estudios de cohortes realizados en España, Países bajos, Corea, Italia e India, y publicados entre 2010 – 2016 (64, 68-70, 75) reportaron sudoración posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 7 – 30 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0 – 50 % (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de corte transversal realizado en Estados Unidos y publicado en 2013 (102) incluyó 1.264 mujeres quienes recibieron al menos una dosis de la 2VPH o 4VPH, en Uganda o Vietnam, con un

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

periodo de seguimiento de 7 – 9 meses, y reportó una incidencia de cefalea de 8.5 %, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Cuatro estudios observacionales descriptivos, realizados en Estados unidos, Eslovenia y Colombia, y publicados entre 2009 – 2016 (81, 84, 88, 95), reportaron cefalea posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 4.1 / 100.000 dosis y 3 %. En Colombia se reportó una razón de tasas de ataque de 1.12 (IC 95 % 0.99 – 1.27) lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.12 Disestesia

Un estudio observacional descriptivo realizado en Colombia en 2014 (88) que incluyó 17.885 niños, adolescentes y adultos jóvenes residentes en el municipio de El Carmen de Bolívar, reportó disestesias posteriores a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. El resultado mostró una razón de tasas de ataque de 4.08 (IC 95 % 0.54 – 30.60) lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.13 Parestesias

Un estudio observacional descriptivo realizado en Canadá y publicado en 2016 (82) incluyó 195.270 mujeres quienes recibieron al menos una dosis 4VPH en Alberta (Canadá), entre 2006 – 2014, y reportó una incidencia de parestesias 0.51 / 100.000 personas, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Colombia en 2014 (88) reportó parestesias posteriores a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una razón de tasas de ataque de 0.99 (IC 95 % 0.83 – 1.17) para parestesias en miembros inferiores; 1.05 (IC 95 % 0.83 – 1.32) para parestesias en miembros superiores; y 0.68 (IC 95 % 0.38 – 1.21) para Parestesias peribucales, lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y ninguno de los desenlaces explorados (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.14 Temblor

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de temblor posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.27.15 Disnea

Un ensayo clínico no controlado realizado en Estados Unidos y publicado en 2013 (53), evaluó la ocurrencia de disnea posterior a la aplicación de 4VPH en mujeres entre 9 - 26 años de edad con enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento inmunosupresor, con un periodo de seguimiento de 2 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de disnea de 0 % en esta población (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes publicado en 2011 (68) incluyó niñas nacidas en Países Bajos entre 1993-1996, quienes fueron vacunadas con 2VPH durante las campañas de vacunación de 2009, y reportó una incidencia de disnea de 6.1 % %, durante los siete días posteriores a la vacunación. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios observacionales descriptivos, realizados en Estados unidos y Colombia, y publicados en 2014 y 2015, (88, 97) con seguimiento de 5 meses – 1 año, reportaron disnea posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 0.7 %. En Colombia se reportó una razón de tasas de ataque de 0.67 (IC 95 % 0.46 – 0.97) lo que sugiere efecto protector de la vacunación frente a este desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de disconfort en el tórax posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.16 Tos

Un ensayo clínico fase II publicado en 2015 (44), que incluyó 145 hombres entre 27 - 45 años de edad procedentes de Estados Unidos y México, evaluó la administración no concomitante de la 4VPH y la DTP/P, y reportó una incidencia de tos de 3.45 % luego de 7 meses de seguimiento. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes publicado en 2011 (68) incluyó niñas nacidas en Países Bajos entre 1993-1996, quienes fueron vacunadas con 2VPH durante las campañas de vacunación de 2009, y reportó una incidencia de tos de 9.9 %, durante los siete días posteriores a la vacunación. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Tres estudios observacionales descriptivos, realizados en Estados unidos, Eslovenia y Colombia, y publicados entre 2014 – 2016 (81, 84, 88), reportaron tos posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 1.7 / 100.000 dosis y 1.7 %. En Colombia se reportó una razón

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

de tasas de ataque de 0.54 (IC 95 % 0.04 - 5.95) lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.17 Dolor abdominal

Un ensayo clínico fase III publicado en 2014 (32) que incluyó 505 niñas de 10 - 14 años de Taiwán, Honduras, Panamá y Colombia, reportó dolor abdominal posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 72 meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0.6 % (calidad de la evidencia moderada a muy baja).

Un ensayo clínico fase II realizado en Kenia y publicado en 2015 (43) que incluyó mujeres VIH negativas entre 9 - 26 años de edad, procedentes de Ghana, Kenia y Senegal, reportó una incidencia de enfermedad dolor abdominal de 4.88 % posterior a la aplicación de 4VPH, y de 0% en el grupo placebo, con seguimiento de 14 días. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios de cohortes realizados en Países Bajos e India, y publicados entre 2011 – 2016 (64, 68) reportaron dolor abdominal posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 7 – 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0.01 – 14.2 % (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes, realizado en Estados Unidos y publicado en 2008 (58), comparó la ocurrencia de bocio en personas vacunadas con 2VPH en comparación con sujetos que recibieron vacunas sin adyuvantes, vacunas con aluminio como adyuvante, o que recibieron solo hidróxido de aluminio, con un seguimiento de 21.4 meses. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y este desenlace (0.66 IC 95 % 0.06 – 5.80) (calidad de la evidencia muy baja).

Tres estudios observacionales descriptivos, realizados en Estados unidos y Eslovenia, y publicados entre 2014 – 2016 (81, 84, 97), reportaron dolor abdominal posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 8.4 / 100.000 dosis y 2 % (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.18 Diarrea

Dos ensayos clínicos fase II realizados en México, Estados Unidos y Bangladés, y publicados entre 2012 – 2015 (44, 51) reportaron diarrea posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de siete meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 2 % (calidad de la evidencia baja a muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Un ensayo clínico no controlado realizado en Italia y publicado en 2014 (54) incluyó Mujeres con artritis juvenil idiopática, entre 12 - 25 años de edad procedentes de Milán, con un periodo de seguimiento de 14 días, y reportó una incidencia de diarrea posterior a la vacunación contra el VPH de 1.59 %, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2015 (77) evaluó los eventos reportados en un sistema de reporte de eventos adversos a vacunas a partir de eventos específicos ocurridos en mujeres entre 18 y 36 años. El grupo de casos fueron eventos adversos reportados por sujetos expuestos o no a la vacuna, y el grupo control los demás registros que no reportaron el evento de interés. Se realizó un análisis de acuerdo a la exposición a la vacuna en cada grupo. Este estudio mostró asociación estadísticamente significativa entre la exposición a la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de diarrea (OR 1.01 IC 95% 0.83 – 1.22) con muy baja calidad de la evidencia.

Dos estudios de cohortes realizados en Países Bajos e India, y publicados entre 2011 – 2016 (64, 68) reportaron diarrea posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 7 – 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0.04 – 4.3 % (calidad de la evidencia muy baja).

Cuatro estudios observacionales descriptivos, realizados en Estados unidos, Eslovenia y Canadá, y publicados entre 2014 – 2016 (81-84) reportaron diarrea posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 0.3 / 100.000 dosis y 0.3 % (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.19 Náusea o vómito

Seis ensayos clínicos multinacionales fase II o III publicados entre 2012 – 2015 (21, 30, 37, 40, 44, 51) reportaron náusea o vómito posteriores a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 15 días - 7 meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 1 - 8 % en el grupo de intervención, y 2 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia moderada a muy baja).

Dos ensayos clínicos no controlados realizados en Estados Unidos e Italia, y publicados entre 2013 – 2014 (53, 54) reportaron náusea o vómito posteriores a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 2 - 14 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 1.59 - 4 % (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de casos y controles realizado en China y publicado en 2013 (79) incluyó mujeres de 18 - 35 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), para evaluar la asociación entre esta

condición y la ocurrencia de náusea posterior a la vacunación con 4VPH. Este estudio identificó una incidencia de 2 % del desenlace evaluado en mujeres con LES y de 0 % en mujeres sanas. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios de cohortes realizados en Países Bajos e India, y publicados entre 2011 – 2016 (64, 68) reportaron náusea o vómito posteriores a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 7 – 15 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0.09 – 12.2 % (calidad de la evidencia muy baja).

Cinco estudios observacionales descriptivos, realizados en Estados unidos, Eslovenia y Colombia, y publicados entre 2009 – 2016 (81, 84, 88, 95, 97) con seguimiento de 5 meses – 1 año, reportaron náusea o vómito posteriores a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 3.4 / 100.000 dosis y 2.7 %. En Colombia se reportó una razón de tasas de ataque de 8.44 (IC 95 % 1.16 – 61.18) para náusea, lo que sugiere asociación entre la exposición y el desenlace; y de 2.58 (IC 95 % 0.61 – 10.94) para vómito, lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.20 Síntomas gastrointestinales no especificados

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en Brasil y publicada en 2014 (20), la cual incluyó 12 ensayos clínicos, evaluó la asociación entre la aplicación de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de síntomas gastrointestinales, y sus resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (OR 1.13 IC 95 % 1.00 - 1.28) (calidad de la evidencia baja).

Dos ensayos clínicos multinacionales III publicados entre 2013 – 2015 (22, 38) reportaron síntomas o eventos gastrointestinales posteriores a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 5.3 – 19.4 % en el grupo de intervención, y 5.4 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia alta a muy baja).

Un estudio de cohortes realizado en Italia y publicado en 2011 (69), incluyó 4.643 mujeres entre 12 - 26 años de edad quienes recibieron la 2VPH en Toscana y Liguria, y reportó una incidencia de eventos gastrointestinales de 3.92 % (IC 95 % 3.47 – 4.37), sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.21 Artralgia

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en Brasil y publicada en 2014 (20), la cual incluyó 12 ensayos clínicos, evaluó la asociación entre la aplicación de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de artralgia, y sus resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la

exposición y el desenlace (OR 1.40 IC 95 % 1.20 - 1.64) (calidad de la evidencia baja). 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.

Dos ensayos clínicos multinacionales III publicados entre 2013 – 2015 (22, 38) reportaron artralgia posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 1.1 – 18.8 % en el grupo de intervención, y 0.9 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia alta a muy baja).

Cuatro estudios de cohortes realizados en España, Países bajos, Corea e Italia, y publicados entre 2010 – 2013 (68-70, 75) reportaron artralgia posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 7 – 14 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0 – 40 % en el grupo de intervención, y de 0 % en el grupo control (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Canadá y publicado en 2016 (82) incluyó 195.270 mujeres quienes recibieron al menos una dosis 4VPH en Alberta (Canadá), entre 2006 – 2014, y reportó una incidencia de artralgia de 0.51 / 100.000 personas, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Colombia en 2014 (88) que incluyó 17.885 niños, adolescentes y adultos jóvenes residentes en el municipio de El Carmen de Bolívar, reportó dolor articular posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una razón de tasas de ataque de 0.66 (IC 95 % 0.31 – 1.40) lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y el desenlace explorado (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.22 Debilidad muscular y fasciculaciones

Un estudio observacional descriptivo realizado en Colombia en 2014 (88), que incluyó 17.885 niños, adolescentes y adultos jóvenes residentes en el municipio de El Carmen de Bolívar, reportó debilidad muscular y fasciculaciones posteriores a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una razón de tasas de ataque de 1.49 (IC 95 % 0.84 – 2.67) para debilidad muscular, y de 1.22 (IC 95 % 0.26 – 5.59) lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y ninguno de los desenlaces explorados (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.27.23 Dolor torácico

Un ensayo clínico fase II publicado en 2015 (44), que incluyó 145 hombres entre 27 - 45 años de edad procedentes de Estados Unidos y México, evaluó la administración no concomitante de la 4VPH y la DTP/P, y reportó una incidencia de dolor torácico de 0.69 % luego de 7 meses de seguimiento. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Colombia en 2014 (88) que incluyó 17.885 niños, adolescentes y adultos jóvenes residentes en el municipio de El Carmen de Bolívar, reportó dolor torácico posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una razón de tasas de ataque de 1.14 (IC 95 % 0.87 - 1.49) lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y el desenlace explorado (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.24 Síndrome gripal

Dos ensayos clínicos fase II realizados en México, Estados Unidos y Dinamarca, y publicados entre 2014 – 2015 (40, 44) reportaron síndrome gripal posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 15 días a 7 meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 2.07 – 4.48 % en el grupo de intervención (calidad de la evidencia moderada a muy baja).

Un estudio de cohortes publicado en 2011 (68) incluyó niñas nacidas en Países Bajos entre 1993-1996, quienes fueron vacunadas con 2VPH durante las campañas de vacunación de 2009, y reportó una incidencia de síndrome gripal de 19.3 %, durante los siete días posteriores a la vacunación. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.25 Lagrimeo

Un ensayo clínico fase II publicado en 2015 (44), que incluyó 145 hombres entre 27 - 45 años de edad procedentes de Estados Unidos y México, evaluó la administración no concomitante de la 4VPH y la DTP/P, y reportó una incidencia de lagrimeo de 0.69 % luego de 7 meses de seguimiento. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.26 Llanto

Un estudio de cohortes publicado en 2011 (68) incluyó niñas nacidas en Países Bajos entre 1993-1996, quienes fueron vacunadas con 2VPH durante las campañas de vacunación de 2009, y reportó una incidencia de llanto de 4 %, durante los siete días posteriores a la vacunación. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.27.27 Linfadenitis

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de linfadenitis 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.0 IC 95 % 0.6 – 1.8) (evidencia de muy baja calidad).

4.6.27.28 Palidez

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de palidez posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 3.4 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.29 Mialgia

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en Brasil y publicada en 2014 (20), la cual incluyó 12 ensayos clínicos, evaluó la asociación entre la aplicación de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de mialgia, y sus resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace (OR 1.97 IC 95 % 1.77 - 2.20) (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.

Dos ensayos clínicos multinacionales fase III publicados en 2013 reportaron mialgia posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 2.8 – 38.2 % en el grupo de intervención, y de 1.9 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia alta a muy baja).

Cuatro estudios de cohortes realizados en Países bajos, Corea, España e Italia, y publicados entre 2010 – 2013 (68-70, 75) reportaron mialgia posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 7 – 30 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0 – 55 % (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de mialgia posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.30 Uso reducido del brazo

Un estudio de cohortes publicado en 2011 (68) incluyó niñas nacidas en Países Bajos entre 1993-1996, quienes fueron vacunadas con 2VPH durante las campañas de vacunación de 2009, y reportó una incidencia de uso reducido del brazo de 8.2 %, durante los siete días posteriores a la vacunación. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.27.31 Síntomas generales

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en Brasil y publicada en 2014 (20), la cual incluyó 12 ensayos clínicos, evaluó la asociación entre la aplicación de la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de síntomas generales, y sus resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (OR 1.07 IC 95 % 0.82 - 1.41) (calidad de la evidencia moderada).

Un ensayo clínico multinacional publicado en 2014 (26) incluyó 5.752 mujeres sanas de 25 años de edad o más, procedentes de Australia, Canadá, México, Holanda, Perú, Portugal, Rusia, Filipinas, Singapur, Tailandia, Reino Unido y Estados Unidos. Este estudio evaluó los efectos de la vacunación con 2VPH en comparación con placebo (hidróxido de aluminio), con un seguimiento de 7 días para eventos adversos. Este estudio describió una frecuencia de síntomas generales relacionados con la vacuna de 41 % para el grupo de intervención, y de 36 % para el grupo placebo. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.28 Eventos infecciosos

Se identificaron 11 estudios que reportaron eventos infecciosos posteriores a la vacunación por VPH, dentro de los que se incluyeron amigdalitis, apendicitis, celulitis, gastroenteritis, herpes genital, herpes zoster, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones de la piel y tejido subcutáneo, infección cervical por clamidia e infecciones virales no especificadas.

Cinco ensayos clínicos fase II o III realizados en Estados Unidos, Sudáfrica, Brasil, Alemania, China, Colombia y Bélgica, y publicados entre 2011 y 2016 (29, 32, 39, 46, 50) reportaron la ocurrencia de eventos infecciosos posteriores a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 días – 36 meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos entre 0 - 23.3 % en el grupo de intervención, y 0 – 1.4 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia baja a muy baja).

Un estudio de casos y controles realizado en China y publicado en 2013 (79) incluyó mujeres de 18 - 35 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), para evaluar la asociación entre esta condición y la ocurrencia de infección de las vías respiratorias altas posterior a la vacunación con 4VPH. Este estudio identificó una incidencia de 2 % del desenlace evaluado, tanto en mujeres con

LES, como en mujeres sanas. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos y publicado en 2015 (77) evaluó los eventos reportados en un sistema de reporte de eventos adversos a vacunas a partir de eventos específicos ocurridos en mujeres entre 18 y 36 años. El grupo de casos fueron eventos adversos reportados por sujetos expuestos o no a la vacuna, y el grupo control los demás registros que no reportaron el evento de interés. Se realizó un análisis de acuerdo a la exposición a la vacuna en cada grupo. Este estudio mostró asociación estadísticamente significativa entre la exposición a la vacuna contra el VPH y la ocurrencia de gastroenteritis (OR 4.6 IC 95 % 1.3 – 18.5), en tanto, no encontró asociación entre infección no especificada y la vacunación (OR 0.72 IC 95 % 0.27 – 1.7) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de desórdenes del sistema nervioso periférico 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados mostraron respecto a la vacunación contra VPH: no asociación con infección viral no especificada (OR 1.1 IC 95 % 0.9 - 1.3); no asociación con infecciones de la piel y del tejido subcutáneo (OR 1.1 IC 95 % 0.9 - 1.4); y no asociación con celulitis o abscesos (OR 1.1 IC 95 % 0.8 - 1.4) (evidencia de muy baja calidad).

Dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos y Corea, y publicados entre 2010 – 2011 (66, 75) reportaron infecciones del sistema gastrointestinal posteriores a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 30 – 42 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0 – 133.440 / 100.000 personas año en el grupo de intervención, y de 0 % en el grupo control (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de amigdalitis y herpes zoster posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de 1.7 / 100.000 dosis para ambos desenlaces calidad de la evidencia muy baja).

4.6.29 Reacciones alérgicas

4.6.29.1 Anafilaxis

Un ensayo clínico fase II publicado en 2016 (46) que incluyó 501 hombres y mujeres entre 11 - 17 años de edad procedentes de Estados Unidos quienes recibieron la 4VPH, reportó una incidencia de

anafilaxis de 0 % luego de 7 días de seguimiento. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Cuatro estudios observacionales descriptivos realizados en Canadá, Estados unidos y Australia, y publicados entre 2008 – 2016 (82, 83, 86, 95), reportaron la ocurrencia de anafilaxis posterior a la aplicación de la vacuna contra el VPH, con incidencias entre 0.1 – 2.6 / 100.000 dosis. Estos estudios no evaluaron asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.29.2 Angioedema

Un estudio de cohortes publicado en 2008 (63), evaluó niñas entre 12 - 19 años de edad procedentes de Australia, con sospecha de reacción de hipersensibilidad a la 2VPH o 4VPH, y reportó seis casos de angioedema posterior a la vacunación. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.29.3 Asma

Un ensayo clínico no controlado realizado en Estados Unidos y publicado en 2013 (53), evaluó la ocurrencia de crisis asmáticas posteriores a la aplicación de 4VPH en mujeres entre 9 - 26 años de edad con enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento inmunosupresor, con un periodo de seguimiento de 2 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de este desenlace de 0 % en esta población (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de asma 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.2 IC 95 % 1.1 – 1.4) (evidencia de muy baja calidad). Se reportó una incidencia para este evento de 10 / 1000 personas año, en la población vacunada, y se estimó un efecto absoluto de 50 casos más por 100.000 personas.

4.6.29.4 Reacciones de hipersensibilidad

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2009 (95) evaluó los eventos adversos reportados entre 2006 – 2008 luego de 23.051.336 dosis de la 4VPH aplicadas en Estados Unidos, y mostró una incidencia de reacciones de hipersensibilidad de 3.1 / 100.000 dosis. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

En 2012 se reportó el caso de un paciente con reacción de hipersensibilidad posterior a la vacunación contra el VPH, ocurrido en Italia (121). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.29.5 Sarpullido

Dos ensayos clínicos fase III multinacionales publicados en 2013 y 2015 (22, 38), reportaron sarpullido posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0.3 – 5.1 % en el grupo de intervención, y de 0.5 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia alta a muy baja).

Un ensayo clínico fase II publicado en 2015 (44), que incluyó 145 hombres entre 27 - 45 años de edad procedentes de Estados Unidos y México, evaluó la administración no concomitante de la 4VPH y la DTP/P, y reportó una incidencia de sarpullido de 1.38 % luego de 7 meses de seguimiento. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un ensayo clínico no controlado realizado en Italia y publicado en 2014 (54) incluyó mujeres con artritis juvenil idiopática, entre 12 - 25 años de edad procedentes de Milán, con un periodo de seguimiento de 14 días, y reportó una incidencia de sarpullido posterior a la vacunación contra el VPH de 0 %, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio de casos y controles realizado en China y publicado en 2013 (79) incluyó mujeres de 18 - 35 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), para evaluar la asociación entre esta condición y la ocurrencia de sarpullido posterior a la vacunación con 4VPH. Este estudio identificó una incidencia de 2 % del desenlace evaluado en mujeres con LES, y de 0 % en mujeres sanas. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Seis estudios de cohortes realizados en Países Bajos e India, y publicados entre 2011 – 2016 (60, 63, 64, 68, 69, 75) reportaron sarpullido posterior a la vacunación contra el VPH, con seguimiento de 7 días – 1 año, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de estos eventos de 0.04 – 5.1 % (calidad de la evidencia muy baja).

Tres estudios observacionales descriptivos, realizados en Canadá y Eslovenia, y publicados entre 2014 – 2016 (82-84) reportaron sarpullido posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 4.2 / 100.000 dosis y 16.38 / 100.000 personas (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.29.6 Urticaria

Dos ensayos clínicos fase III multinacionales publicados en 2013 y 2015 (10, 11), reportaron urticaria posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0 – 7.0 % en el grupo de intervención, y de 0.2 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia alta a muy baja).

Un ensayo clínico no controlado realizado en Estados Unidos y publicado en 2013 (53), reportó la ocurrencia de urticaria posterior a la aplicación de 4VPH en mujeres entre 9 - 26 años de edad con enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento inmunosupresor, con un periodo de seguimiento de 2 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de este desenlace de 0 % en esta población (calidad de la evidencia muy baja).

Tres estudios de cohortes realizados Corea, Australia e Italia, y publicados entre 2008 – 2011 (63, 69, 75) reportaron urticaria posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 días - 1 año, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0 – 0.46 % en el grupo de intervención, y de 0.2 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2009 (95) evaluó los eventos adversos reportados entre 2006 – 2008 luego de 23.051.336 dosis de la 4VPH aplicadas en Estados Unidos, y mostró una incidencia de urticaria de 2.6 / 100.000 dosis. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.29.7 Prurito

Cuatro ensayos clínicos multinacionales fase III publicados en 2015 (21, 28, 30, 37) reportaron prurito posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 1 – 5 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0.9 – 7.7 % en el grupo de intervención, y de 1.3 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia baja a muy baja).

Un ensayo clínico fase II publicado en 2013 (42) que incluyó 271 mujeres sanas de 25 años de edad procedentes de Florencia (Italia) quienes recibieron la 2VPH, reportó una incidencia de prurito local de 9.14 % luego de 14 días de seguimiento. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un ensayo clínico no controlado realizado en Estados Unidos y publicado en 2013 (53), evaluó la ocurrencia de prurito posterior a la aplicación de 4VPH en mujeres entre 9 - 26 años de edad con

enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento inmunosupresor, con un periodo de seguimiento de 2 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de este desenlace de 2 % en esta población (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios de cohortes realizados Países Bajos e Italia, y publicados en 2011 (68, 69) reportaron prurito posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 7 días, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 9.48 – 8.3 % en el grupo de intervención (calidad de la evidencia muy baja).

Dos estudios observacionales descriptivos, realizados en Estados Unidos y Eslovenia, y publicados entre 2015 – 2016 (84, 97) reportaron prurito posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 5.0 / 100.000 dosis y 0.7 % (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.29.8 Reacciones alérgicas dermatológicas no especificadas

Un estudio observacional descriptivo realizado en Canadá y publicado en 2014 (83) incluyó mujeres entre 12 y 15 años de edad quienes recibieron la 4VPH en Ontario entre 2007 y 2011, y reportó reacciones alérgicas dermatológicas posteriores a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de este evento de 4.8 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.29.9 Reacciones alérgicas gastrointestinales no especificadas

Un estudio observacional descriptivo realizado en Canadá y publicado en 2014 (83) incluyó mujeres entre 12 y 15 años de edad quienes recibieron la 4VPH en Ontario entre 2007 y 2011, y reportó reacciones alérgicas gastrointestinales posteriores a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de este evento de 0.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.29.10 Reacciones alérgicas respiratorias no especificadas

Un estudio observacional descriptivo realizado en Canadá y publicado en 2014 (83) incluyó mujeres entre 12 y 15 años de edad quienes recibieron la 4VPH en Ontario entre 2007 y 2011, y reportó reacciones alérgicas respiratorias posteriores a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una incidencia de este evento de 0.9 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.29.11 Reacciones alérgicas no especificadas

Dos estudios observacionales descriptivos, realizados en Canadá, y publicados entre 2014 – 2016 (82, 83), reportaron reacciones alérgicas posteriores a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento entre 0.3 – 46 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.29.12 Reacciones alérgicas no anafilácticas

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2015 (97) que incluyó 147 mujeres embarazadas quienes recibieron la 4VPH entre 2006 y 2013 en Estados Unidos, reportó una incidencia de lesiones en el brazo de 1.4 %. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.30 Eventos relacionados con el embarazo

4.6.30.1 Aborto

Cuatro ensayos clínicos fase III realizados en Brasil, Estados Unidos, China, Alemania, Colombia y Bélgica, y publicados entre 2011 – 2014 (25, 29, 32, 39) reportaron aborto (espontáneo, incompleto o diferido) posterior a la vacunación contra VPH, con seguimiento de 30 días – 72 meses, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de estos estudios mostraron una incidencia de este evento de 0.07 – 3.7 % en el grupo de intervención, y de 0.5 – 3.9 % en el grupo placebo (calidad de la evidencia baja a muy baja).

Un estudio de cohortes realizado en Costa Rica y publicado en 2015 (61), incluyó 3.727 mujeres entre 18 - 25 años de edad vacunadas con 2VPH, y 2.836 mujeres sin vacunar, y comparó la ocurrencia de aborto en los dos grupos, con un seguimiento de 10 años. Los resultados de este estudio no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace (RR 0.98 IC 95 % 0.79 - 1.21) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2015 (97) que incluyó 147 mujeres embarazadas quienes recibieron la 4VPH entre 2006 y 2013 en Estados Unidos, reportó una incidencia de aborto espontáneo de 10.2 %, aborto terapéutico 0.7 %, y aborto no especificado 0.7 %. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Otro estudio observacional descriptivo publicado en 2015 (90) que incluyó 2.942 mujeres embarazadas quienes fueron vacunadas contra el VPH entre 2006 y 2012 en Estados Unidos, reportó una incidencia de aborto espontáneo de 6.7 % (IC 95 % 5.5 - 8.2). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.30.2 Terminación electiva del embarazo

Un ensayo clínico fase III realizado en China y publicado en 2014 (25), incluyó mujeres sanas entre 18 - 25 años de edad procedentes de Jiangsu y comparó la vacunación con 2VPH y la administración de placebo (grupo intervención n = 3.026, grupo control n = 3.025), con un periodo de observación de 30 días. En este estudio se reportó la terminación electiva del embarazo en el grupo de intervención en 21.8 %, y en el grupo control en 28.4 %. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2015 (97) que incluyó 147 mujeres embarazadas quienes recibieron la 4VPH entre 2006 y 2013 en Estados Unidos, reportó una incidencia de terminación electiva del embarazo de 10.2 %. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.30.3 Alteraciones en el recién nacido

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de anomalía congénita y otra anomalía congénita 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el reporte de anomalía congénita (OR 1.6 IC 95 % 1.1 – 2.3), y de otra anomalía congénita (OR 1.8 IC 95 % 1.1 – 3.0) (evidencia de muy baja calidad).

Se reportó una incidencia para anomalía congénita de 1.4 / 1000 personas año, en la población vacunada y se estimó un efecto absoluto de 15 casos más por 100.000 personas.

Para otra anomalía congénita se reportó una incidencia de 0.8 / 1000 personas año, en la población vacunada y se estimó un efecto absoluto de 11 casos más por 100.000 personas.

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2015 (90) que incluyó 2.942 mujeres embarazadas quienes fueron vacunadas contra el VPH entre 2006 y 2012 en Estados Unidos, reportó una incidencia de anomalías congénitas de 2.4/100 nacidos vivos (IC 95 % 1.7 - 3.3). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2015 (97) que incluyó 147 mujeres embarazadas quienes recibieron la 4VPH entre 2006 y 2013 en Estados Unidos, reportó la frecuencia de las siguientes alteraciones en el recién nacido: retorno venoso pulmonar anómalo, prueba positiva para síndrome de Down, infección respiratoria del tracto superior, gastroenteritis, torsión testicular derecha, y mortinato, todas con una frecuencia de 0.7 %. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.30.4 Complicaciones del embarazo

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2015 (97) que incluyó 147 mujeres embarazadas quienes recibieron la 4VPH entre 2006 y 2013 en Estados Unidos, reportó la frecuencia de las siguientes complicaciones del embarazo: sangrado vaginal en el embarazo, oligohidramnios y presentación podálica, todas con una frecuencia de 0.7 %. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Otro estudio observacional descriptivo publicado en 2015 (90) que incluyó 2.942 mujeres embarazadas quienes fueron vacunadas contra el VPH entre 2006 y 2012 en Estados Unidos, reportó una frecuencia de muerte fetal de 0.78/100 desenlaces (IC 95 % 0.4 - 1.4). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.30.5 Embarazo ectópico

Un ensayo clínico fase III realizado en China y publicado en 2014 (25), incluyó mujeres sanas entre 18 - 25 años de edad procedentes de Jiangsu y comparó la vacunación con 2VPH y la administración de placebo (grupo intervención n = 3.026, grupo control n = 3.025), con un periodo de observación de 30 días. En este estudio se reportó la ocurrencia de embarazo ectópico en el grupo de intervención en 2.1 %, y en el grupo control en 2.6 %. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31 Otros eventos reportados

4.6.31.1 Absceso estéril

Un estudio observacional descriptivo realizado en Canadá y publicado en 2016 (82) incluyó 195.270 mujeres quienes recibieron al menos una dosis 4VPH en Alberta (Canadá), entre 2006 – 2014, y reportó una incidencia de absceso estéril de 0.51 / 100.000 personas, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.2 Cáncer de cuello uterino

Un estudio observacional descriptivo realizado en Estados Unidos y publicado en 2010 (92), incluyó cuatro mujeres que recibieron la vacuna contra el VPH en Estados Unidos y reportaron cáncer de cuello uterino como evento adverso (displasia cervical n = 2, carcinoma de cuello uterino n = 2). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

4.6.31.3 Contusión facial

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de contusión facial posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.4 Adenopatía

Un estudio observacional descriptivo realizado en Canadá y publicado en 2016 (82) incluyó 195.270 mujeres quienes recibieron al menos una dosis 4VPH en Alberta (Canadá), entre 2006 – 2014, y reportó una incidencia de adenopatía de 1.0 / 100.000 personas, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.5 Desórdenes de los dientes y la mandíbula

Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos y publicado en 2012 (71) evaluó la asociación entre la aplicación de 4VPH y la ocurrencia de desórdenes de los dientes y la mandíbula 60 días después de la vacunación, en mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna durante la atención médica estándar entre 2006 – 2008. Los resultados no mostraron asociación entre la exposición y el desenlace evaluado (OR 1.1 IC 95 % 0.6 – 2.1) (evidencia de muy baja calidad).

4.6.31.6 Edema en la axila

Un estudio de cohortes publicado en 2011 (68) incluyó niñas nacidas en Países Bajos entre 1993-1996, quienes fueron vacunadas con 2VPH durante las campañas de vacunación de 2009, y reportó una incidencia de edema en la axila de 0.12 %, durante los siete días posteriores a la vacunación. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.7 Edema palmar

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de edema palmar posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.8 Pancreatitis

Un estudio de cohortes realizado en Suecia y Dinamarca, y publicado en 2013 (59), evaluó la ocurrencia de pancreatitis posterior a la administración la 4VPH en comparación con la no

vacunación, en niñas entre 10 - 17 años de edad, con un periodo de observación de 6 meses. Este estudio no mostró asociación entre la vacunación y el desenlace (RR 1.19 IC 95 % 0.60 – 2.35) (calidad de la evidencia muy baja).

Un estudio observacional descriptivo publicado en 2009 (95) evaluó los eventos adversos reportados entre 2006 – 2008 luego de 23.051.336 dosis de la 4VPH aplicadas en Estados Unidos, y mostró una incidencia de pancreatitis de 0.04 / 100.000 dosis. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.9 Eritema facial

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de eritema facial posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 5.0 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.10 Hipertermia

Un estudio observacional descriptivo realizado en Colombia en 2014 (88) reportó hipertermia posterior a la vacunación contra VPH, sin evaluar la asociación entre la exposición y el desenlace. Los resultados de este estudio mostraron una razón de tasas de ataque de 0.27 (IC 95 % 0.02 – 4.32) lo que sugiere que no hay asociación entre la exposición y el desenlace explorado (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.11 Migraña

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de migraña posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.12 Hepatitis autoinmune tipo 2

En 2011 se publicó el reporte de un caso de hepatitis autoinmune tipo 2 que ocurrió posterior a la vacunación con 4VPH (119). Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.13 Síndrome óculo – respiratorio

Un estudio observacional descriptivo realizado en Canadá y publicado en 2014 (83) incluyó mujeres entre 12 -15 años quienes recibieron la 4VPH en estado de embarazo, en Ontario entre 2007 -2011,

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

y reportó una frecuencia de síndrome óculo – respiratorio en esta población de 0.4 / 100.000 dosis. Este estudio no evaluó asociación entre la exposición y el desenlace (calidad de la evidencia muy baja).

4.6.31.14 Síndrome de Gilbert

Un estudio observacional descriptivo realizado en Eslovenia y publicado en 2016 (84), evaluó la ocurrencia de síndrome de Gilbert posterior a la aplicación de 59.520 dosis de la 4VPH entre 2009 – 2013, en niñas entre 11 - 14 años de edad, sin evaluar su asociación con la exposición; y reportó una incidencia de este desenlace de 1.7 / 100.000 dosis (calidad de la evidencia muy baja).

5 Discusión

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 (19) 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).

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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 incremente 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, desordenes 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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 riego 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 observaciones 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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.

6 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Referencias bibliográficas

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 June;36(6):393-412. PubMed PMID: 2013361100.

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. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. Vaccine. 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K17-28. PubMed PMID: 18847554. Pubmed Central PMCID: PMC4366004. Epub 2008/10/14.

8. Muñoz N, Reina JC. La vacuna contra el virus del papiloma humano: una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. Colombia Médica. 2008;39(2).

9. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2015;33(5):342-54.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

10. 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.

11. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de participación y deliberación. Bogotá D.C.2014.

12. 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.

13. 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.

14. 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. .

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. Vesikari T, Brodszki 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

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. Levi M, Bonanni P, Burroni 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.

43. 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.

44. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

62. 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.

63. 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.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. Posso M, Urbiztondo Perdices L, Borras Lopez E, Fite Mora R, Martinez Marcos M, Batalla ICJ. Safety in the co-administration of human papilloma and hepatitis A+B virus vaccines in Catalonian schoolchildren. [Spanish]. Vacunas. 2013 July-September;14(3):111-9. PubMed PMID: 2013712612.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

71. 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.

72. 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.

73. 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.

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

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

80. 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.

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

82. 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.

83. 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.

84. 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.

85. 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 Pediatria. 2014;81(5):303-9. PubMed PMID: 2014768838.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

90. 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.

91. 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.

92. 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.

93. 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.

94. 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.

95. 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.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

99. Crawford NW, Clothier HJ, Elia S, Lazzaro T, Royle J, Buttery 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.

100. 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.

101. 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.

102. 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.

103. 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.

104. 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.

105. 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.

106. 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.

107. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

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

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

110. 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.

111. 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.

112. 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.

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

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

115. 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.

116. 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.

117. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

118. 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.

119. 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.

120. 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.

121. 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.

122. 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.

123. 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.

124. 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.

125. 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.

126. 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.

127. 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.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

128. 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.

129. 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.

130. Angioli R, Lopez S, Aloisi A, Terranova C, De Cicco C, Scaletta G, et al. Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Jun;102:65-72. PubMed PMID: 27066937. Epub 2016/04/14.

131. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. Vaccine. 2015 09 Jul;33(30):3444-9. PubMed PMID: 2015094532.

132. Nakalembe M, Mirembe FM, Banura C. Vaccines against human papillomavirus in low and middle income countries: A review of safety, immunogenicity and efficacy. Infectious Agents and Cancer. 2015 12 Jun;10 (1) (no pagination)(17). PubMed PMID: 2015121552.

133. Medeiros LR, Rosa DD, Da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines a systematic quantitative review. International Journal of Gynecological Cancer. 2009 October;19(7):1166-76. PubMed PMID: 2010033379.

134. Belalcazar Bernal AX. Impacto de la vacuna del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil: revisión sistemática de literatura. 2014.

135. Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perrone V, Salvati D, et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. Autoimmunity reviews. 2014 Jul;13(7):736-41. PubMed PMID: 24468416. Epub 2014/01/29.

136. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: A systematic review of randomized controlled trials. Cmaj. 2007 28 Aug;177(5):469-79. PubMed PMID: 2007434563.

137. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. Vaccine. 2014 13 May;32(23):2670-4. PubMed PMID: 2014300742.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

138. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia-like illness in 2 girls after human papillomavirus vaccination. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2014 Oct;20(7):392-3. PubMed PMID: 25275771. Epub 2014/10/03.

139. Nicol AF, Andrade CV, Russomano FB, Rodrigues LL, Oliveira NS, Provance DW, Jr. HPV vaccines: a controversial issue? Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]. 2016;49(5):e5060. PubMed PMID: 27074168. Pubmed Central PMCID: PMC4830027. Epub 2016/04/14.

140. Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? Ann Med. 2013 Mar;45(2):182-93. PubMed PMID: 22188159. Epub 2011/12/23.

141. Anaya J-M. Vacunación contra el virus del papiloma humano y autoinmunidad Revista Medicina. 2014;36(3):264-8.

142. Anaya JM. Acceso a la atención en salud: En busca de la medicina personalizada y el sistema P5. Revista Medicina. 2014;36(1):9-12.

143. Bailey HH, Chuang LT, duPont NC, Eng C, Foxhall LE, Merrill JK, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. J Clin Oncol. 2016 May 20;34(15):1803-12. PubMed PMID: 27069078. Epub 2016/04/14.

144. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518-27. PubMed PMID: 12571259. Epub 2003/02/07.

145. Muñoz N, Bravo LE. Epidemiology of cervical cancer in Colombia. Salud publica de Mexico. 2014;56(5):431-9.

146. Chao C, Jacobsen SJ. Evaluation of autoimmune safety signal in observational vaccine safety studies. Hum Vaccin Immunother. 2012 Sep;8(9):1302-4. PubMed PMID: 22871958. Pubmed Central PMCID: PMC3579911. Epub 2012/08/09.

147. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. J Infect Dis. 2004 Dec 15;190(12):2077-87. PubMed PMID: 15551205. Epub 2004/11/20.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

148. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and US safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2016 Mar 30:1-12. PubMed PMID: 27029786. Epub 2016/04/01.

149. Tomljenovic L, Shaw CA. Too fast or not too fast: the FDA's approval of Merck's HPV vaccine Gardasil. The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics. 2012 Fall;40(3):673-81. PubMed PMID: 23061593. Epub 2012/10/16.

150. Anonymous. Committee Opinion No. 641: Human Papillomavirus Vaccination. Obstetrics and gynecology. 2015 01 Sep;126(3):e38-e43. PubMed PMID: 26287792.

151. Committee Opinion No. 661: Integrating Immunizations Into Practice. Obstet Gynecol. 2016 Apr;127(4):e104-7. PubMed PMID: 27008235. Epub 2016/03/24.

152. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet. 2007 May 19;369(9574):1693-702. PubMed PMID: 17512854. Epub 2007/05/22.

153. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsague X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. Clinical and vaccine immunology : CVI. 2015 Apr;22(4):361-73. PubMed PMID: 25651922. Pubmed Central PMCID: PMC4375348. Epub 2015/02/06.

154. Group FIIS, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. Bmj. 3493;341. PubMed PMID: CN-00749113 UPDATE.

155. Schuchat A. HPV "Coverage". New England Journal of Medicine. 2015;372(8):775-6. PubMed PMID: 25693018.

156. Sankaranarayanan R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2015 Oct;131 Suppl 1:S33-5. PubMed PMID: 26433502. Epub 2015/10/05.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

157. Committee on Infectious D. HPV vaccine recommendations. Pediatrics. 2012 Mar;129(3):602-5. PubMed PMID: 22371460.

158. Brotherton JM. HPV vaccines: so much learnt, so many more lessons to come. The Lancet Oncology. 2016 Jan;17(1):8-9. PubMed PMID: 26652796. Epub 2015/12/15.

159. Petras M, Adamkova V. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: Population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years. Vaccine. 2015 17 Nov;33(46):6264-7. PubMed PMID: 2015487216.

160. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. Pediatric Infectious Disease Journal. 2015 26 Sep;34(9):983-91. PubMed PMID: 2015332129.

161. Herrero R, Gonzalez P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. The Lancet Oncology. 2015;16(5):e206-e16. PubMed PMID: 2015169578.

162. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. Pediatrics. 2016 March;137 (3) (no pagination)(e20151968). PubMed PMID: 20160205588.

163. Kash N, Lee MA, Kollipara R, Downing C, Guidry J, Tyring SK. Safety and Efficacy Data on Vaccines and Immunization to Human Papillomavirus. Journal of clinical medicine. 2015;4(4):614-33. PubMed PMID: 26239350. Pubmed Central PMCID: PMC4470159. Epub 2015/08/05.

164. Stillo M, Carrillo Santisteve P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: A review. Expert Opinion on Drug Safety. 2015 01 May;14(5):697-712. PubMed PMID: 2015968901.

165. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kruger Kjaer S, Meijer CJLM, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. Vaccine. 2016 03 Feb;34(6):757-61. PubMed PMID: 20160041334.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios de la vacunas contra VPH

Datos generales del producto	
Número de registros sanitarios vigentes	2
Nombre del producto	Cervarix vacuna
Registro sanitario	INVIMA 2007M-0007488
Vencimiento	21/11/2017
Estado del registro	Vigente
Indicaciones	Indicada para mujeres desde los 9 a 45 años de edad y en hombres de 10 a 26 años, para la prevención de infección persistente, lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y casos de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por virus del papiloma humano (VPH) oncogénicos serotipos 16 y 18.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad después de la administración anterior de vacunas contra el virus del papiloma humano.
Nombre del producto	Gardasil ® vacuna recombinante tetravalente contra el VPH tipos 6. 11. 16 .18
Registro sanitario	INVIMA 2006M-0006714
Vencimiento	22/12/2016
Estado del registro	Vigente
Indicaciones	Indicaciones recomendadas por comisión revisora según concepto emitido en acta 09 de 2012 numeral 3.3.11. las cuales corresponden textualmente a:GARDASIL es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infecciones causadas por el virus de papiloma humano (VPH) Gardasil está indicado para prevenir las siguientes enfermedades: o cáncer cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11. Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 y 3 adenocarcinoma cervical in situ (AIS) o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1 o neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3 o neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) grado 2 y grado 3 o NIV grado 1 y NIVA

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

	grado 1 o neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3. Gardasil está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus de papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna o cáncer anal causado por VPH tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por VPH tipos 6 y 11 y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil no deben recibir más dosis de Gardasil.

Revisado: mayo 16 de 2016

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Anexo 2. Bitácoras de búsqueda en bases de datos electrónicas

Plataforma Ovid	
Fecha: 27/05/2016	
Sintaxis: 1 [exp Papillomavirus Vaccines/] 2 (vaccin$ adj3 papillomavirus).tw. 3 (HPV adj3 vaccin$).tw. 4 or/1-3 5 (vaccin$ adj3 papillomavirus).ab,ti. 6 4 and 5 7 limit 6 to (humans and yr="2006 -Current")	
Base de datos	Resultados
Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	2293
Embase 1974 to 2016 May 26	2848
EBM Reviews - ACP Journal Club	8
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	159
EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	2
Total	5310
Total sin duplicados	**3095**

Plataforma BVS	
Fecha: 27/05/2016	
Sintaxis: (mh:(vacunas contra papillomavirus OR vacunación OR inmunización)) OR (tw:(vacu* OR inmuni*)) AND (tw:(papillomavirus OR papiloma OR vph)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS" OR "IBECS") AND mj:("Neoplasias del Cuello Uterino" OR "Infecciones por Papillomavirus" OR "Vacunas contra Papillomavirus" OR "Vacunas Virales" OR "Vacunación" OR "Vacunas" OR "Neoplasia Intraepitelial Cervical" OR "Programas de Inmunización" OR "Prevención de Cáncer de Cuello Uterino") AND limit:("humans"))	
Base de datos	Resultados
LILACS	137
IBECS	101
Total	238
Total sin duplicados	**228**

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Anexo 3. Resultados de los métodos complementarios de búsqueda

Búsqueda complementaria	
Fecha: 27/05/2016 – 11/06/2016	
Fuente	Resultados
Google Scholar. Sintaxis: (intitle:papilloma) OR (intitle:HPV)) AND (intitle:vaccine) AND (intitle:safety OR intitle:adverse)	57
Google Scholar. Sintaxis: ((intitle:papiloma) OR (intitle:VPH)) AND (intitle:vacuna) AND ("seguridad" OR "adversos" OR "adverso")	75
Expertos	47
Consulta a la comunidad	19
Bola de nieve	9

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Anexo 4. Resultados de la priorización de desenlaces

Evaluador	Eventos adversos locales no serios	Eventos adversos sistémicos no serios	Eventos adversos serios
Evaluador 1	3	4	9
Evaluador 2	2	3	9
Evaluador 3	3	6	9
Evaluador 4	6	9	9
Evaluador 5	2	3	9
Evaluador 6	2	4	9
Evaluador 7	4	6	9
Evaluador 8	2	7	9
Evaluador 9	4	8	8
Evaluador 10	3	5	6
Evaluador 11	4	6	8
Evaluador 12	7	7	8
Mediana	3	6	9
Nivel de prioridad	No importante	Importante no crítico	Crítico

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Anexo 5. Carcterísticas de los estudios incluidos

Revisiones sistemáticas

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Calidad[3]	Financiación / Conflictos de interés
648	Tan, 2015 (18)	China	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados, cohortes prospectivas/ Hombres sanos	Vacunas contra el VPH	8 estudios	Eventos adversos en el sitio de la inyección y sistémicos observados posterior a la vacunación contra la vacuna contra el VPH	AMSTAR 8/11	Recursos propios / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
2660	Goncalves, 2014 (20)	Brasil	Ensayos clínicos aleatorizados/ Mujeres	2VPH / 4VPH	12 estudios	Eventos adversos en el sitio de la inyección y sistémicos observados posterior a la vacunación contra la vacuna contra el VPH	AMSTAR 8/11	No reportada / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3495	Lu, 2011 (19)	Estados Unidos	Ensayos clínicos aleatorizados/ Mujeres	Vacunas contra el VPH: monovalente, bivalente, cuadrivalente	13 estudios	Eventos adversos serios	AMSTAR 10/11	Bill & Melinda Gates Foundation / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

2VPH: vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano; **4VPH**: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio
3. Calidad de la revisión sistemática de acuerdo con la herramienta AMSTAR

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Ensayos clínicos fase Ⅲ

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
901	Ferris, 2014 (33)	Tailandia, México, Colombia, Estados Unidos, Dinamarca, Noruega	Niños y niñas de 9 a 15 años de edad sin actividad sexual	4VPH	1661 sujetos	Muerte, eventos adversos relacionados con el procedimiento, eventos adversos relacionados con la vacuna	96 meses	Serio	Merck y Co. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
925	Wheeler, 2011 (29)	Estados Unidos	Niñas de 11 a 18 años de edad, de 48 centros quienes habían recibido el esquema completo de vacunación para difteria, tétano y tos ferina	2VPH administrada sola o con triple bacteriana celular o meningocócica conjugada	Grupo 2VPH: 215 Grupo 2VPH + triple bacteriana celular / meningocócica conjugada: 212 Grupo 2VPH + meningocócica conjugada / triple bacteriana celular: 214 Grupo 2VPH + triple bacteriana celular + meningocócica conjugada: 214	Síntomas generales y locales solicitados, eventos adversos no solicitados, eventos adversos serios, enfermedades crónicas de nuevo inicio, condiciones médicamente importantes, desenlaces relacionados con el embarazo	30 días Enfermedad de nuevo inicio: 12 meses	Muy serio	Glaxo Smithkline Biologicals / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
					Grupo triple bacteriana celular / 2VPH: 214 Grupo meningocócica conjugada / 2VPH: 214				
929	Vesikari, 2015 (36)	Bélgica, Dinamarca, Finlandia, España, Italia y Suecia	Niñas sanas de 9 a 15 años de edad, quienes no habían iniciado su actividad sexual	9VPH	Grupo 9VPH: 300 Grupo 4VPH: 300	Eventos adversos observados	15 días	Serio	Sanofi Pasteur MSD. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
1047	Villa, 2007 (35)	Estados Unidos	Mujeres de 15 a 26 años de edad reclutadas en 90 sitios de 13 países: Brasil, Colombia, Dinamarca, México, Noruega, Finlandia, Islandia, Polonia, Puerto Rico, Singapur, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos	4VPH	Grupo 4VPH: 6087 Grupo 9VPH: 6080	Eventos relacionados con la vacuna o su procedimiento, muertes y desenlaces relacionados con el embarazo	15 días	Serio	Merck y Co. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
1053	Joura, 2015 (21)	Multinacional	Mujeres de 16 - 26 años de edad procedentes de 105 sitios y 18 países	9VPH	Grupo 9VPH: 7106	Eventos adversos observados	15 días	Serio	Merck y Co. / Los autores reportaron declaración de

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
			(Australia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Dinamarca, Alemania, Hong Kong, Japón, Corea, México, Nueva Zelanda, Noruega, Perú, Suecia, Taiwán, Tailandia, Estados Unidos)		Grupo 4VPH: 7109				conflictos de interés
1187	Lehtinen, 2012 (34)	Multinacional	Mujeres de 15 a 25 años de edad, de 14 países de Asia, Europa, América Latina, América del Norte, con no más de 6 compañeros sexuales	2VPH	Grupo 2VPH: 9319 Grupo control: 9325	Eventos adversos relacionados con la vacuna, enfermedades crónicas y autoinmunes de nuevo inicio	48 meses	Serio	GlaxoSmithKline Biologicals SA. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
1208	Skinner, 2014 (26)	Multinacional	Mujeres sanas de 25 o más años de edad, de Australia, Canadá, México, Holanda, Perú, Portugal, Rusia, Filipinas, Singapur, Tailandia, Reino Unido y Estados Unidos	2VPH	Grupo 2VPH: 2881 Grupo placebo: 2871	Síntomas en el sitio de la inyección, síntomas generales, eventos adversos relacionados con la vacuna, enfermedad crónicas y autoinmunes de nuevo inicio	48 meses	Serio	GlaxoSmithKline Biologicals SA. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
1522	Sow, 2013 (38)	Multinacional	Niñas y mujeres jóvenes ente 10 y 25 años de edad, de África, seronegativas para VIH	2VPH vs no vacunación	Grupo 2VPH: 450 Grupo placebo: 226	Síntomas locales y generales, eventos adversos serios, condiciones médicas significativas, enfermedades crónicas de nuevo inicio	7 días	Muy serio	GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals SA / Los autores declararon potenciales conflictos de interés
2657	Castellsagué, 2011 (27)	Multinacional	Mujeres adultas de 24 a 45 años de edad, procedentes de 38 sitios de estudio de Colombia, Francia, Alemania, Filipinas, España, Tailandia y Estados Unidos	4VPH vs placebo	Grupo intervención: 1911 Grupo control: 1908	Eventos adversos en el sitio de la inyección, sistémicos y serios relacionados con la inyección	48 meses	Serio	Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3349	Castellsagué, 2015 (30)	Multinacional	Canadá, Colombia, Dinamarca, Alemania, Israel, Malasia, México, Noruega, Perú, Filipinas, Polonia, África del Sur, España, Suecia, Tailandia, Turquía, Estados Unidos	9VPH	2520 sujetos 1106 hombres heterosexuales, 1101 mujeres y 313 hombres que tienen sexo con hombres	Eventos adversos relacionados con el sitio de la vacuna, eventos adversos sistémicos, eventos adversos serios.	15 días	Muy serio	Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3368	Einstein, 2014 (23)	Estados Unidos	Mujeres de 18 a 45 años de edad	2VPH vs 4VPH	Grupo 2VPH: 553 Grupo 4VPH: 553	Eventos adversos serios relacionados con la vacuna, enfermedad crónica de nuevo inicio, enfermedad autoinmune de nuevo inicio	60 meses	Serio	GlaxoSmithKline Biologicals SA / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3373	Garland, 2015 (37)	Multinacional	Niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad quienes habían recibido un régimen de tres dosis de 4VPH. Fueron reclutadas de 32 lugares y 8 países: Australia, Canadá, Colombia, Dinamarca, China, México, Suecia, Estados Unidos, Puerto Rico	9VPH	Grupo 9VPH: 618 Grupo 4VPH: 306	Eventos adversos en el sitio de la inyección y sistémicos observados posterior a la aplicación de la vacuna contra el VPH	15 días	Serio	Merck & Co., INC., Kenilworth, NJ, USA / Los autores hicieron declaración de conflictos de interés
3398	Leung, 2015 (22)	Multinacional	Niñas de 9-14 años de edad, procedentes de 21 lugares de Francia, Hong Kong, Singapur y Suecia	2VPH vs 4VPH	1075 mujeres	Eventos adversos observados en 7 días y reportados hasta los 30 días	30 días	No es serio	GlaxoSmithKline Biologicals / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3406	Naud, 2014 (39)	Brasil	Mujeres de 15 a 25 años de edad, procedentes de Brasil	2VPH	437 mujeres	Eventos adversos observados: eventos adversos médicamente significativos y eventos adversos serios	36 meses	Muy serio	GlaxoSmithKline Biologicals / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3430	Schwarz, 2014 (32)	Multinacional	Niñas de 10 a 14 años procedentes de Taiwán, Honduras, Panamá y Colombia	2VPH	505 mujeres	Eventos adversos serios entre los meses 0 y 72	72 meses	Muy serio	GlaxoSmithKline Biologicals SA / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3446	Van Damme, 2015 (28)	Tailandia, Estados Unidos	1923 niñas de 9 a 15 años, 662 niños de 9 a 15 años y 466 mujeres de 16 - 26 años quienes recibieron la 9VPH en Austria, Bélgica, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Finlandia, Perú, Polonia, África, Corea del Sur, España, Suiza, Taiwán,	9VPH	3066 mujeres	Eventos adversos reportados luego de la vacunación y eventos adversos sistémicos	15 días	Muy serio	Merck & Co, Inc. / Varios autores declararon conflictos de interés; algunos no declararon conflictos de interés.

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3454	Zhu, 2014 (25)	China	Mujeres sanas entre 18 - 25 años de edad procedentes de Jiangsu (China)	2VPH vs placebo	Grupo intervención: 3.026 Grupo control: 3.025	Efectos adversos observados	30 días	Muy serio	GlaxoSmithKline Biologicals SA / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3507	Luna, 2013 (31)	Colombia	Mujeres entre 24 - 50 años de edad quienes recibieron la vacuna contra el VPH, procedentes de 5 regiones de Colombia	4VPH	1.335 mujeres	Eventos adversos serios posible, probable, o definitivamente relacionados con la vacunación	5 - 10 años	Muy serio	Merck & Co, Inc. / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3522	Giuliano, 2011 (24)	Multinacional	Hombres sanos entre 16 - 26 años de edad procedentes de 18 países	4VPH vs placebo	Grupo intervención: 2032 Grupo control: 2033	Eventos adversos observados	15 días	Serio	Merck & Co, Inc., National Center for Research, National Institutes of Health / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

2VPH: vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano; **4VPH**: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; **9VPH**: vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano; **vs**: versus

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio
3. Tiempo máximo de seguimiento desde la aplicación de la vacuna hasta la identificación del evento adverso
4. Riesgo de sesgo de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Ensayos clínicos fase II

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
287	Giuliano, 2015 (44)	Estados Unidos, México	Hombres entre 27 - 45 años de edad procedentes de Estados Unidos y México	Administración no concomitante de la 4VPH y la vacuna DTP/P	145 hombres	Eventos adversos observados	14 días	Muy serio	Merck & Co. Inc / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
928	Vesikari, 2010 (48)	Multinacional	Hombres sanos entre 11 - 17 años de edad, procedentes de Bélgica, Dinamarca, Finlandia y Alemania	Administración concomitante vs no concomitante, de la 4VPH y la DTP/P	Grupo con vacunación concomitante: 420 Grupo con vacunación no concomitante: 423	Eventos adversos observados	14 días	Muy serio	Merck Research Laboratories / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
930	Senders, 2016 (46)	Estados Unidos	Hombres y mujeres sanos entre 11 - 17 años de edad procedentes de Estados Unidos	4VPH más solución salina	501 sujetos	Eventos adversos observados	7 días	Serio	Pfizer Inc / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
933	Kosalaraksa, 2015 (47)	Multinacional	Hombres y mujeres sanos entre 11 - 15 años de edad procedentes de Finlandia, Alemania, Dinamarca, Tailandia, Bélgica y Austria	Administración no concomitante de la 9VPH y la vacuna DTP/P	516 sujetos	Eventos adversos observados	7 meses	Muy serio	Merck and Co / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
1519	Toft, 2014 (40)	Dinamarca	Pacientes VIH positivos mayores de 18 años de edad, procedentes de Dinamarca	4VPH vs 2VPH	Grupo 2VPH: 46 Grupo 4VPH: 46	Eventos adversos observados	15 días	No es serio	Aarhus University, Henrik Henriksen's Foundation, Hede Nielsen Family Foundation, Aase y Ejnar Danielsen's Foundation / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
1758	Levin, 2010 (49)	Estados Unidos	Pacientes VIH positivos entre 7 - 12 años de edad, procedentes de Estados Unidos	4VPH vs placebo	Grupo intervención: 90 Grupo control: 30	Eventos adversos observados	15 días	Muy serio	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), y National Institute of Mental Health (NIMH) / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés
1777	Akram Hussain, 2012 (51)	Bangladés	Mujeres entre 9 - 13 años procedentes de Bangladés	2VPH vs no vacunación	Grupo intervención: 50 Grupo control: 17	Eventos adversos observados	7 meses	Serio	Grameenphone Ltd, Bangladesh / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
1880	Denny, 2012 (50)	Sudáfrica	Mujeres asintomáticas VIH positivas entre 18 - 25 años de edad procedentes de Sudáfrica	2VPH en pacientes VIH positivas vs 2VPH en mujeres VIH negativas	Mujeres VIH +: 61 Mujeres VIH -: 30	Eventos adversos observados	12 meses	Serio	GlaxoSmithKline Biologicals SA / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
1979	Mugo, 2015 (43)	Kenia	Mujeres VIH negativas entre 9 - 26 años de edad, procedentes de Ghana, Kenia y Senegal	4VPH vs placebo	250 mujeres	Eventos adversos observados	14 días	Muy serio	Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
1982	Levi, 2013 (42)	Italia	Mujeres sanas de 25 años de edad procedentes de Florencia (Italia)	2VPH	271 mujeres	Eventos adversos observados	14 días	Muy serio	No reportada / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
2505	Yoshikawa, 2013 (41)	Japón	Mujeres sanas de 18 - 26 años de edad procedentes de Japón	4VPH vs placebo	Grupo intervención: 509 Grupo control: 512	Eventos adversos observados	15 días	No es serio	No reportada / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3425	Romanowski, 2011 (45)	Multinacional	Mujeres sanas entre 9 - 25 años de edad procedentes de Canadá y Alemania	Dos dosis de la 2VPH vs tres dosis de 2VPH	Dos dosis de 2VPH: 240 Tres dosis de 2VPH: 241	Eventos adversos observados	24 meses	Muy serio	GlaxoSmithKline Biologicals / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

2VPH: vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano; **4VPH**: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; **9VPH**: vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano; **VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana**; DTP/P**: vacuna contra Tetanus, Diphtheria, Pertussis, Polio; **vs**: versus

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio
3. Tiempo máximo de seguimiento desde la aplicación de la vacuna hasta la identificación del evento adverso
4. Riesgo de sesgo de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Ensayos clínicos no controlados

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
290	Giacomet, 2014 (55)	Italia	Adolescentes y adultos jóvenes (hombres y mujeres) atendidos de manera ambulatoria en una clínica de enfermedades infecciosas con VIH, con edades entre los 13 - 27 años, asintomáticos, con recuento de CD4 + ≥350 células mm3, tratamiento antirretroviral y cargas virales indetectables (<37 copias / ml) por más de 6 meses antes de entrar al estudio. Los controles 46 adolescentes y adultos jóvenes con VIH negativo pareados por edad y genero	4VPH en un grupo de pacientes VIH + y otro grupo de pacientes VIH -	92 pacientes (46 VIH + y 46 VIH -)	Eventos adversos observados	7 días	Muy serio	No reportado

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
880	Schilling, 2015 (52)	Multinacional	Niños y niñas de 11 a 15 años que negaron haber tenido cualquier actividad sexual (ni tampoco tenían pensado hacerlo durante el estudio) en 41 sitios ubicados en Chile (n = 100), Colombia (n = 140), México (n = 200), Perú (n = 100), y los Estados Unidos (n = 701)	9VPH en uso concomitante con Meningococo y DPT	Grupo con vacunación concomitante: 621 Grupo con vacunación no concomitante: 620	Eventos adversos observados	7 meses	Muy serio	Merck & Co., Inc, Kenilworth, NJ. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
882	Reisinger, 2010 (57)	Estados Unidos	Niños y Niñas de 10 a 17 años que negaron haber tenido cualquier actividad sexual (ni tampoco tenian pensado hacerlo durante el estudio) en 21 sitios de Estados Unidos	9VPH en uso concomitante con Meningococo y DPT	Grupo con vacunación concomitante: 518 Grupo con vacunación no concomitante: 524	Eventos adversos observados	15 días	Muy serio	Merck Research Laboratories. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
1513	Wilkin, 2010 (56)	Estados Unidos	Hombres VIH positivos mayores de 18 años de edad procedentes de Estados Unidos	4VPH	109 hombres	Eventos adversos observados	28 semanas	Muy serio	Weill-Cornell Clinical and Translational Science Center, Clinical and Translational Science Institute, Merck Laboratories / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
1934	Jacobson, 2013 (53)	Estados Unidos	Mujeres entre 9 - 26 años de edad con enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento inmunosupresor, proc edentes de Estados Unidos	4VPH	37 mujeres	Eventos adversos observados	48 horas	Muy serio	Merck and Co., Inc, National Center for Research Resources, National Institutes of Health to the Children's Hospital Boston General Clinical Research Center / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
2180	Esposito, 2014 (54)	Italia	Mujeres con artritis juvenil idiopática, entre 12 - 25 años de edad, procedentes de Milán (Italia)	2VPH en pacientes con artritis juvenil idiopática vs 2VPH en mujeres sanas	Mujeres con artritis: 21 Mujeres sanas: 21	Eventos adversos observados	14 días	Muy serio	Italian Ministry of Health, Italian Ministry of Instruction / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

2VPH: vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano; **4VPH**: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; **VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana**; DTP**: vacuna contra Tetanus, Diphtheria, Pertussis; **vs**: versus

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio
3. Tiempo máximo de seguimiento desde la aplicación de la vacuna hasta la identificación del evento adverso
4. Riesgo de sesgo de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Estudios de cohortes

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
95	Posso, 2013 (70)	España	Mujeres entre 11 y 12 años pertenecientes al sexto año de primaria de 22 centros escolares de la ciudad de Terrassa (Barcelona)	4VPH + HAB vs HAB	20 niñas	Efectos adversos sistémicos y locales	14 días	Serio	Recursos propios del Servicio de Medicina Preventiva de la Agencia de Salud Pública de Cataluña. / Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.
127	Verstraeten, 2008 (58)	Estados Unidos	Personas quienes recibieron la vacuna 2VPH, hepatitis B y herpes genital con AS04	Vacunas 2VPH, hepatitis B y herpes genital	Grupo 2VPH: 39.160 Grupo 2VPH+Hepatitis B+ Herpes genital: 68.512	Eventos adversos principalmente de etiología autoinmune, con el uso de vacuna de VPH, hepatitis B y vacuna contra herpes genital	30 días	Serio	Glaxo SmithKline Biologicals. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
246	Klooster, 2011 (68)	Países Bajos	Niñas nacidas entre 1993-1996 en Países Bajos vacunadas con 2VPH durante las campañas de vacunación 2009	2VPH	4.248 niñas	Eventos locales y sistémicos. Enfermedad crónica, enfermedad en el momento de la vacunación y enfermedad durante la semana antes de la vacunación	7 días	Muy serio	No reportado. Sin embargo los autores pertenecen al Department of Epidemiology and Surveillance, Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands
291	Gee, 2011 (66)	Estados Unidos	Mujeres entre 9–26 años de edad quienes recibieron la 4VPH entre agosto de 2006 - octubre de 2009 de siete sitios en Estados Unidos	4VPH	600.558 dosis	Eventos adversos observados	1 año	Serio	Centers for Disease Control and Prevention / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
1496	Kim, 2010 (75)	Corea	Adolescentes y preadolescentes, mujeres, entre 10 a 14 años en 8 centros de Corea que fueron vacunadas entre 2005 - 2006	2VPH	Grupo 2VPH: 158 Grupo control (vacuna de Hepatitis A): 161	Efectividad y seguridad	30 días	Serio	GlaxoSmithKline Biologicals / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
1512	Chao, 2012 (72)	Estados Unidos	Mujeres que recibieron 1 o más dosis de 4VPH entre agosto 2006 a marzo 2008	4VPH	189629 mujeres	Condición autoinmune identificada posterior a la vacunación con 4VPH	180 días	No es serio	Financiado por Merck & Co. / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
1837	Sangar, 2015 (60)	India	Mujeres casadas, saludables entre 18 -25 años de edad de la India	2VPH vs 4VPH	Grupo 2VPH: 35 Grupo 4VPH: 34	Eventos adversos observados	14 días	Muy serio	Mr. Madhusudan Vakharia and Byramjee Jeejeebhoy / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
1978	Ojha, 2014 (62)	Estados Unidos	Mujeres y hombres entre 9 y 26 años en los Estados Unidos que presentaron eventos adversos por vacunación.	4VPH	14.822 registros de eventos adversos	Síndrome de Guillain Barre posterior a la aplicación de 4VPH	42 días	Serio	American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC). National Cancer Institute , University of Alabama, Birmingham Comprehensive Cancer Center. / Los autores manifestaron no tener conflictos de interés
2698	Panagiotou, 2015 (61)	Costa Rica	Mujeres entre 18 y 25 años en Guanacaste, Costa Rica, enroladas durante el 2004 a 2005	2VPH	3.727 mujeres	Seguridad (aborto)	No especificado	Serio	National Cancer Institute, National Institutes of Health Office of Research on Women's Health. GlaxoSmithKline. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
2705	Kang, 2008 (63)	Australia	Mujeres entre 12 - 19 años de edad procedentes de Australia, con sospecha de reacción de hipersensibilidad a la vacuna cuadrivalente o bivalente contra el VPH	Vacuna contra el VPH	35 pacientes	Reacciones de hipersensibilidad	1 año	Serio	Recursos propios / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
2716	Brabin, 2008 (73)	Reino Unido	Mujeres entre 12 - 13 años de edad residentes de Manchester (Reino Unido)	2VPH	1.989 mujeres	Eventos adversos observados	No reportado	Muy serio	University of Manchester, GlaxoSmithKline / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
2877	Klein, 2012 (71)	Estados Unidos	Mujeres que recibieron al menos una dosis de la 4VPHdurante la atención médica estándar, entre 2006 - 2008 en Estados Unidos	4VPH	189.629 mujeres	Eventos atendidos en el servicio de urgencias o que requirieron hospitalización, posteriores a la ´vacunación	6 meses	Serio	Merck & Co / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3374	Gasparini, 2011 (69)	Italia	Mujeres entre 12 - 26 años de edad quienes recibieron la 2VPH en dos regiones de Italia (Toscana y Liguria)	2VPH	4.643 mujeres	Eventos adversos observados	No especificado	Serio	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3383	Heijstek, 2013 (65)	Países Bajos	Mujeres con diagnóstico de artritis idiopática juvenil, de 12 - 18 años de edad procedentes de (Utrecht) Países Bajos	2VPH en mujeres artritis idiopática juvenil vs 2VPH en mujeres sanas	Mujeres con artritis idiopática juvenil: 75 Mujeres sanas: 59	Eventos adversos serios	14 días	Serio	Dutch Arthritis Association, GlaxoSmithKline / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3433	Smith, 2015 (74)	Canadá	Mujeres elegibles para el programa de vacunación contra VPH, de Ontario (Canadá), entre 2007 - 2008	4VPH	2.519 mujeres	Eventos adversos autoinmunes. Se comparó la frecuencia del evento en el periodo de riesgo (60 días luego de la vacunación), con la frecuencia del evento en el periodo posterior de seguimiento (1 año)	60 días	Serio	Canadian Institutes for Health Research, Ministry of Health and Long-Term Care Drug Innovation Fund / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3477	Scheller, 2015 (67)	Suecia, Dinamarca	Mujeres entre 10 y 44 años de edad procedentes de Dinamarca y Suecia	4VPH vs no vacunación	Grupo intervención: 789.082 Grupo control: 3.194.742	Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central	2 años	Serio	Swedish Foundation for Strategic Research, Novo Nordisk Foundation, The Danish Medical Research Council / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3488	Arnheim-Dahlstrom, 2013 (59)	Suecia, Dinamarca	Mujeres entre 10 - 17 años de edad procedentes de Suecia y Dinamarca	4VPH vs no vacunación	Grupo intervención: 296.826 Grupo control: 700.759	Eventos adversos autoinmunes, neurológicos, y venosos tromboembólicos	6 meses	Serio	Swedish Foundation for Strategic Research, Danish Medical Research Council / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3503	Sankaranarayanan, 2016 (64)	India	Mujeres sanas y solteras, entre 10 - 18 años de edad procedentes de 9 localidades en India, entre 2009 - 2010	4VPH	34.856 dosis	Eventos adversos observados	15 días	No es serio	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés

2VPH: vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano; **4VPH**: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; **HAB**: vacuna contra la hepatitis A; **vs**: versus

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio
3. Tiempo máximo de seguimiento desde la aplicación de la vacuna hasta la identificación del evento adverso
4. Riesgo de sesgo de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Estudios de casos y controles

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
2900	Mok, 2013 (79)	China	Mujeres de 18 a 35 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y mujeres sanas	4VPH	Casos: 50 mujeres con LES (estables) + VPH Controles: 50 mujeres sanas + VPH	Eventos adversos	12 meses	No es serio	Merck, Sharp & Dohme (MSD) Ltd Asia / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3479	Grimaldi-Bensouda, 2014 (76)	Francia	Mujeres entre 14 y 26 años con enfermedad autoinmune de seis tipos (diagnosticado entre 2006-2011): Púrpura trombocitopenica idiopática, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain Barre, desordenes del tejido conectivo (LES, artritis juvenil), diabetes mellitus tipo 1 y autoinmunotiroiditis. Como control se incluyeron mujeres sin enfermedad autoinmune	4VPH	Casos: 269 Controles: 1096	Cambio en el riesgo de enfermedad autoinmune	2 años	No es serio	LA-SER y Sanofi Pasteur MSD. / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3486	Geier, 2015 (77)	Estados Unidos	Mujeres entre 18 - 36 años de edad quienes reportaron eventos adversos posterior a la vacunación. Se consideraron casos eventos reportados por 4VPH, y controles eventos reportados por otra vacuna	4VPH	22.011 eventos adversos reportados	Eventos adversos reportados	No especificado	Serio	Instituto de enfermedades crónicas y Dwoskin Family Foundation / Los autores declararon no tener conflictos de interés
3523	Langer-Gould, 2014 (80)	Estados Unidos	Mujeres con diagnóstico de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, y mujeres sanas como control	4VPH vs no vacunación	Casos: 780 Controles: 3885	Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central	3 años	No es serio	Kaiser Permanente Direct Community Benefit Funds, National Institute of Neurological Disorders and Stroke / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3530	De La Hoz, 2015 (78)	Colombia	Niñas y adolescentes en entre 9 y 19 años de edad que residan en el municipio de El Carmen de Bolívar desde el primero de enero de 2014 y se encuentren matriculadas en una institución educativa pública o privada.	4VPH vs no vacunación	Casos: 137 Controles: 437	Eventos adversos observados posterior es a la vacunación. Se definió como caso la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: cefalea persistente, parestesias en extremidades, disminución de la fuerza en extremidades, dolor articular y muscular, sensación de dificultad respiratoria, dolor torácico opresivo, dolor abdominal recurrente, náuseas, vómito, constipación y pérdida de peso, y desmayos.	4 meses	Serio	Instituto Nacional de Salud / Los autores no realizaron declaración de conflictos de interés

4VPH: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; **LES**: lupus eritematoso sistémico**; vs**: versus

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio
3. Tiempo máximo de seguimiento desde la aplicación de la vacuna hasta la identificación del evento adverso
4. Riesgo de sesgo de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Series de casos autocontroladas

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
109	Yih, 2016 (105)	Estados Unidos	Mujeres entre 9 - 26 años de edad que recibieron la 4VPH, entre 2006 - 2013	4VPH	1.423.399 dosis	Tromboembolismo venoso en los intervalos de riesgo de 1 - 7, y 1 - 28 días luego de la vacunación: Embolismo pulmonar Infarto Tromboflebitis Trombosis Otro embolismos venosos	70 días	Serio	Food and Drug Administration / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
208	Naleway, 2016 (103)	Estados Unidos	Hombres y mujeres entre 9 y 26 años de edad, con tromboembolismo confirmado y quienes recibieron al menos una dosis de la 4VPH, entre 2008 - 2011	4VPH. Se comparó el riesgo del evento en los intervalos de riesgo definidos, con el resto de tiempo de observación	156 pacientes	Tromboembolismo venoso: Tromboembolismo venoso profundo Tromboembolismo pulmonar	4 años	Serio	Food and Drug Administration / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
313	Donegan, 2013 (104)	Reino Unido	Mujeres con síndrome de fatiga y quienes recibieron al menos una dosis de alguna vacuna contra el VPH, entre 2008 - 2011	Vacuna contra el VPH. Se comparó el riesgo del evento en el año siguiente a la primera dosis de la vacuna, con el riesgo en el resto de tiempo de observación	187 pacientes	Síndrome de fatiga: Síndrome de fatiga crónica/encefalopatía miálgica Síndrome de fatiga crónica postviral Síntomas, referencia o diagnóstico de fatiga: Síndrome de fatiga crónica/encefalopatía miálgica Síndrome de fatiga crónica postviral Fibromialgia Neurastenia	4 años	Serio	No reportado.

4VPH: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; VPH: virus del papiloma humano; vs: versus

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio
3. Tiempo máximo de seguimiento desde la aplicación de la vacuna hasta la identificación del evento adverso
4. Riesgo de sesgo de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Estudios de corte transversal

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
570	Jain, 2013 (102)	Estados Unidos	Mujeres quienes recibieron al menos una dosis de la 2VPH o 4VPH, en Uganda o Vietnam	2VPH / 4VPH	1.264 mujeres	Eventos adversos reportados luego de la vacunación	7 - 9 meses	Serio	Bill & Melinda Gates Foundation. / Los autores hicieron declaración de conflictos de interés
2427	Martinez-Lavin, 2015 (101)	México	Personas quienes reportaron el inicio de una enfermedad crónica durante los primeros tres meses luego de la aplicación de la vacuna contra el VPH	Vacuna contra el VPH	45 pacientes	Fibromialgia Dolor neuropático	3 meses	Serio	No reportado
2845	Torrecilla, 2011 (100)	España	Mujeres quienes recibieron la vacuna contra el VPH, en Andalucía - España	2VPH	1.207 mujeres	Eventos adversos reportados luego de la vacunación	No reportado	Serio	No reportado / Los autores hicieron declaración de conflictos de interés

2VPH: vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano **4VPH**: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; **VPH**: virus del papiloma humano

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio
3. Tiempo máximo de seguimiento desde la aplicación de la vacuna hasta la identificación del evento adverso
4. Riesgo de sesgo de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Estudios observacionales descriptivos

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
276	Harris, 2014 (83)	Canadá	Mujeres entre 12 - 15 años de edad quienes recibieron la 4VPH en Ontario (Canadá), entre 2007 - 2011	4VPH	700.000 dosis	Eventos adversos reportados luego de la vacunación	1 - 5 años	Serio	No reportada / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
284	Goss, 2015 (90)	Estados Unidos	Mujeres embarazadas quienes recibieron la vacuna contra el VPH entre 2006 - 2012 en Estados Unidos	Vacuna contra el VPH	2.942 mujeres	Eventos adversos relacionados con el embarazo	No especificado	Serio	Laboratorios Merck / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
1155	Crawford, 2011 (99)	Australia	Personas quienes recibieron la vacuna contra el VPH en Victoria (Canadá) de 2007 - 2009	4VPH	1.200.000 dosis	Síncope Convulsiones con síncope	2 años	Serio	National Health and Medical Research Council / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
1242	Wong, 2010 (92)	Estados Unidos	Mujeres que recibieron la vacuna contra el VPH en Estados Unidos y reportaron cáncer de cuello uterino como evento adverso	Vacuna contra el VPH	4 mujeres	Cáncer de cuello uterino	No especificado	Serio	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
1252	Naleway, 2012 (96)	Estados Unidos	Mujeres entre 11 y 26 años quienes recibieron la primera dosis de la 4VPH en dos estados de Estados Unidos	4VPH	899 mujeres	Eventos adversos reportados luego de la vacunación	1 semana	Serio	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
1788	Slade, 2009 (95)	Estados Unidos	Personas que recibieron la 4VPH en Estados Unidos entre 2006 y 2008	4VPH	23.051.336 dosis	Se estimó la proporción de eventos adversos reportados sobre el total de dosis distribuidas en el periodo estudiado	No especificado	Serio	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Food and Drug Administration (FDA) / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
2210	Subelj, 2016 (84)	Eslovenia	Mujeres entre 11 - 14 años de edad quienes recibieron la 4VPH en Eslovenia entre 2009 - 2013	4VPH	59.520 dosis	Se estimó la proporción de eventos adversos reportados sobre el total de dosis distribuidas en el periodo estudiado	No especificado	Serio	No reportada / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
2285	Huygen, 2015 (93)	Multinacional	Mujeres que recibieron la 2VPH en todo el mundo y reportaron un evento adverso	2VPH	221.220 reportes	Síndrome de dolor regional complejo La población en riesgo se estimó con base en las dosis vendidas	30 días	Serio	GlaxoSmithKline Biologicals SA / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
2412	Brotherton, 2008 (86)	Australia	Mujeres de 12 - 26 años de edad quienes recibieron la 4VPH en el estado de New South Wales (Australia) en 2007	4VPH	269.680 dosis	Anafilaxis	48 horas	Serio	New South Wales Department of Health / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3280	Rodríguez, 2014 (85)	España	Mujeres entre 13 - 15 años de edad quienes recibieron la 4VPH entre 2007 - 2011 en Valencia (España)	4VPH	187.385 dosis	Síncope Convulsiones	No especificado	Serio	No reportada / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3428	Schluterman, 2014 (81)	Estados Unidos	Mujeres de 9 - 13 años de edad quienes recibieron la 4VPH en Bamako (Mali)	4VPH	300 mujeres	Eventos adversos observados	No especificado	Serio	Malian Ministry of Health / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3456	Souayah, 2011 (91)	Estados Unidos	Personas que recibieron la 4VPH en Estados Unidos entre 2006 - 2009	4VPH	8.600.000 personas	Síndrome de Guillain-Barré	6 semanas	Serio	No reportada / Los autores no realizaron declaración de conflictos de interés
3473	Brinth, 2015 (94)	Dinamarca	Pacientes con diagnóstico de intolerancia ortostática como evento adverso sospechado, secundario a la 4VPH	4VPH	35 pacientes	Síndrome de taquicardia postural ortostática	No especificado	Serio	Recursos propios / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
3482	Pellegrino, 2015 (89)	Italia	Personas que recibieron la vacuna contra el VPH en Estados Unidos entre 2006 - 2013	Vacuna contra el VPH	57.000.000 dosis	Síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes	No especificado	Serio	Ministerio de Salud Italiano, Agenzia Italiana del Farmaco / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3491	Liu, 2016 (82)	Canadá	Mujeres quienes recibieron al menos una dosis de la 4VPH en Alberta (Canadá), entre 2006 - 2014	4VPH	195.270 mujeres	Eventos adversos reportados luego de la vacunación	No especificado	Serio	Alberta Ministry of Health / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3514	Brinth, 2015 (98)	Dinamarca	Mujeres con diagnóstico de intolerancia ortostática y síntomas compatibles con disfunción autonómica como	4VPH	75 pacientes	Síndrome de taquicardia postural ortostática	No especificado	Serio	Recursos propios / Los autores realizar on declaración de conflictos de interés

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
			efecto adverso sospechado de la 4VPH						
3528	Brinth, 2015 (87)	Dinamarca	Pacientes con historia de síncope sospechado como evento adverso de la 4VPH	4VPH	90 pacientes	Síndrome de taquicardia postural ortostática Síndrome de fatiga crónica / encefalopatía miálgica	No especificado	Serio	No reportada / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés
3529	Martínez, 2014 (88)	Colombia	Niños, adolescentes y adultos jóvenes residentes en el municipio de El Carmen de Bolívar (Colombia)	Aplicación de la vacuna contra el VPH	17.885 personas	Posibles eventos adversos descritos luego de la aplicación de la vacuna	5 meses	Serio	Instituto Nacional de Salud / Los autores no realizaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Tiempo[3]	Sesgo[4]	Financiación / Conflictos de interés
216	Moro, 2015 (97)	Estados Unidos	Mujeres embarazadas quienes recibieron la 4VPH entre 2006 y 2013 en Estados Unidos	4VPH	147 mujeres	Eventos adversos no relacionados con el embarazo Eventos adversos específicos del embarazo Desenlaces en el recien nacido	1 año	Serio	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Food and Drug Administration (FDA) / Los autores realizaron declaración de conflictos de interés

2VPH: vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano **4VPH**: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; **VPH**: virus del papiloma humano

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio
3. Tiempo máximo de seguimiento desde la aplicación de la vacuna hasta la identificación del evento adverso
4. Riesgo de sesgo de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Series de casos

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Financiación / Conflictos de interés
200	Ojaimi, 2009 (114)	Australia	Mujeres con lipoatrofia posterior a la aplicación de la 4VPH, en Victoria (Australia)	4VPH	2 mujeres	Lipoatrofia en el sitio de la inyección	Department of Human Services, Victoria, Australia / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés
2302	Tuccori, 2012 (115)	Italia	Pacientes con efluvio telógeno posterior a recibir la 2VPH	2VPH	2 pacientes	Efluvio telógeno	No reportada / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
2430	Gatto, 2013 (111)	Israel, Italia	Pacientes con lupus eritematoso sistémico posterior a recibir la 4VPH	4VPH	6 pacientes	Lupus eritematoso sistémico	No reportada / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
2886	Richards, 2012 (108)	Australia	Pacientes con diagnóstico de síndrome de dolor regional complejo posterior a la vacunación por VPH	Vacuna contra el VPH	5 pacientes	Síndrome de dolor regional complejo	No reportada / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3458	Tomljenovic, 2012 (109)	Canadá	Pacientes con síntomas de vasculitis cerebral quienes fallecieron posterior a recibir la 4VPH	4VPH	2 pacientes	Muerte por vasculitis cerebral	Lotus and Katlyn Fox Family Foundations / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés
3461	Sutton, 2009 (107)	Australia	Pacientes con desmielinización del sistema nervioso central posterior a la vacunación contra VPH	4VPH	5 pacientes	Desmielinización del sistema nervioso central	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Número de incluidos	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Financiación / Conflictos de interés
3464	Kinoshita, 2014 (112)	Japón	Pacientes con síntomas de disfunción del nervio simpático periférico posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna contra el VPH	40 pacientes	Síndrome de dolor regional complejo Desregulación ortostática Hipotensión ortostática Síndrome de taquicardia ortostática postural	Neuroimmunological Disease Division, Ministry of Public Health, Labour and Welfare, Japan / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3472	Colafrancesco, 2013 (110)	Multinacional	Pacientes con diagnóstico de falla ovárica primaria posterior a la vacunación contra VPH	4VPH	3 pacientes	Falla ovárica primaria	Dwoskin Family Foundation / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3485	Blitshteyn, 2014 (113)	Estados Unidos	Pacientes con diagnóstico de síndrome de taquicardia ortostática postural posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	6 pacientes	Síndrome de taquicardia ortostática postural	No reportada / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3487	Anaya, 2015 (106)	Colombia	Pacientes con diagnóstico de síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes posterior a la vacunación contra VPH	4VPH	3 pacientes	Síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes	No reportada / Los autores no declararon conflictos de interés

2VPH: vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano **4VPH**: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; **VPH**: virus del papiloma humano

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Reportes de caso

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Financiación / Conflictos de interés
331	Corte, 2011 (119)	Italia	Paciente con diagnóstico de hepatitis autoinmune tipo 2 posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Hepatitis autoinmune tipo 2	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés
399	Chen, 2014 (125)	Taiwán	Paciente con diagnóstico de panuveitis posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Panuveitis	No reportada / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
650	Yamamoto, 2015 (122)	Japón	Paciente con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial posterior a la vacunación contra el VPH	2VPH	Enfermedad pulmonar intersticial	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés
935	Laschinger, 2015 (123)	Estados Unidos	Paciente con diagnóstico de erupción liquenoide farmacológica posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna contra el VPH	Erupción liquenoide farmacológica	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés
962	Dansingani, 2015 (126)	Estados Unidos	Paciente con diagnóstico de panuveitis posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Panuveitis	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés
2303	Perez-Carmona, 2010 (128)	España	Paciente con diagnóstico de eritema multiforme posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Eritema multiforme	No reportada / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Financiación / Conflictos de interés
2304	Katoulis, 2010 (120)	Grecia	Paciente con diagnóstico de eritema multiforme posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Eritema multiforme	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés
2503	Ogino, 2014 (124)	Japón	Paciente con diagnóstico de síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes posterior a la vacunación contra el VPH	2VPH	Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés
2672	Little, 2012 (127)	Australia	Paciente con diagnóstico de falla ovárica prematura posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Falla ovárica prematura	National health and Medical Research Council / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3029	Marsee, 2008 (117)	Estados Unidos	Paciente con diagnóstico de granuloma por aluminio posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Granuloma por aluminio	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés
3040	Badiu, 2012 (121)	Italia	Paciente con reacción de hipersensibilidad posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Reacción de hipersensibilidad	No reportada / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3459	Yonee, 2013 (118)	Japón	Paciente con diagnóstico de ataxia cerebelar aguda posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Ataxia cerebelar aguda	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Id[1]	Autor / Año	País	Población	Tecnología evaluada	Desenlaces de seguridad evaluados[2]	Financiación / Conflictos de interés
3460	Wildemann, 2009 (116)	Alemania	Paciente con diagnóstico de encefalomielitis aguda diseminada posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Encefalomielitis aguda diseminada	No reportada / Los autores reportaron declaración de conflictos de interés
3467	Chang, 2016 (129)	Corea del Sur	Paciente con diagnóstico de neuritis óptica recurrente posterior a la vacunación contra el VPH	4VPH	Neuritis óptica recurrente	No reportada / Los autores no reportaron declaración de conflictos de interés

2VPH: vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano **4VPH**: vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; **VPH**: virus del papiloma humano

1. Número identificador interno del estudio
2. Desenlaces de seguridad objeto del estudio

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Anexo 6. Listado de referencias excluidas

No es una revisión sistemática, ensayo clínico, estudio observacional, serie de casos o reporte de caso

Revisiones narrativas de la literatura

1. Schiller JT, Castellsague X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. Vaccine. 2008 19 Aug;26(SUPPL. 10):K53-K61. PubMed PMID: 2008420134.

2. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. Vaccine. 2012;30(SUPPL.5):F123-F38. PubMed PMID: 2013285960.

3. Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P, Barnabas R, Dillner J, Paavonen J, et al. Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. Vaccine. 2006 21 Aug;24(SUPPL. 3):S233-S41. PubMed PMID: 2006413744.

4. Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JML, Garland SM. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: A review of the international experience so far. Vaccine. 2009 09 Dec;27(52):7270-81. PubMed PMID: 2009612274.

5. Paavonen J. Efficacy of a prophylactic human papillomavirus vaccine against high-grade vulval and vaginal intraepithelial neoplasia. Therapy. 2008 May;5(3):325-8. PubMed PMID: 2008270376.

6. Harper DM. Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: Review of the Phase II and III trials. Therapy. 2008 May;5(3):313-24. PubMed PMID: 2008270375.

7. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. Pediatric Infectious Disease Journal. 2015 26 Sep;34(9):983-91. PubMed PMID: 2015332129.

8. Hendrix SL. Assessing human papillomavirus vaccine efficacy and safety. Journal of the American Osteopathic Association. 2008 April;108(4 SUPPL 2):S8-S12. PubMed PMID: 2008274266.

9. Brotherton JML. Human papillomavirus vaccination: Where are we now? Journal of Paediatrics and Child Health. 2014 01 Dec;50(12):959-65. PubMed PMID: 2014743931.

10. Zonfrillo NJ, Hackley B. The Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Potential Factors in Effectiveness. Journal of Midwifery and Women's Health. 2008 May 2008/June;53(3):188-94. PubMed PMID: 2008208384.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

11. Pomfret TC, Gagnon Jr JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: A review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2011 February;36(1):1-9. PubMed PMID: 2011016789.

12. Hawkes D, Lea CE, Berryman MJ. Answering human papillomavirus vaccine concerns; A matter of science and time. Infectious Agents and Cancer. 2013;8 (1) (no pagination)(22). PubMed PMID: 2013405157.

13. Anonymous. Benefits and risks of vaccination against papillomavirus human. Ginecologia y Obstetricia de Mexico. 2011 December;79(12):803-7. PubMed PMID: 2012155624.

14. Chatterjee A, Okeefe C. Current controversies in the USA regarding vaccine safety. Expert Review of Vaccines. 2010 May;9(5):497-502. PubMed PMID: 2010273001.

15. Stillo M, Carrillo Santisteve P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: A review. Expert Opinion on Drug Safety. 2015 01 May;14(5):697-712. PubMed PMID: 2015968901.

16. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsague X. Human papillomavirus vaccine. Efficacy and safety. Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica. 2015 01 May;33(5):342-54. PubMed PMID: 2015007454.

17. Orbach H, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G. Vaccines and autoimmune diseases of the adult. Discovery medicine. 2010 Feb;9(45):90-7. PubMed PMID: 20193633.

18. Tomljenovic L, Spinosa JP, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (How) effective and safe? Current Pharmaceutical Design. 2013;19(8):1466-87. PubMed PMID: 2013266167.

19. Elfstrom KM, Herweijer E, Sundstrom K, Arnheim-Dahlstrom L. Current cervical cancer prevention strategies including cervical screening and prophylactic human papillomavirus vaccination: A review. Current Opinion in Oncology. 2014 January;26(1):120-9. PubMed PMID: 2013799190.

20. Harper DM. Current prophylactic HPV vaccines and gynecologic premalignancies. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2009 Dec;21(6):457-64. PubMed PMID: 19923989.

21. Martinez-Lavin M. Hypothesis: Human papillomavirus vaccination syndrome-small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis. Clinical Rheumatology. 2015 23 Jul;34(7):1165-9. PubMed PMID: 2015067299.

22. Yancey AM, Pitlick JM, Forinash AB. The prophylactic role for the human papillomavirus quadrivalent vaccine in males. Annals of Pharmacotherapy. 2010 July-August;44(7-8):1314-8. PubMed PMID: 2010388849.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

23. Schmiedeskamp MR, Kockler DR. Human papillomavirus vaccines. Annals of Pharmacotherapy. 2006 July/August;40(7-8):1344-52. PubMed PMID: 2006384715.

24. Forinash AB, Yancey AM, Pitlick JM, Myles TD. Safety of the HPV Bivalent and Quadrivalent Vaccines During Pregnancy. The Annals of pharmacotherapy. 2011 01 Feb;45(2):258-62. PubMed PMID: 21285408.

25. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsague X. Human papillomavirus vaccine. Efficacy and safety. Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica. 2015 01 May;33(5):342-54. PubMed PMID: 2015007454.

26. González-Mariño MA. Is it time to vaccinate against human papilloma virus in Colombia? Rev Colomb Obstet Ginecol. 2010/06PY - 2010;61(2):136-45.

27. Anaya J-M. Vacunación contra el virus del papiloma humano y autoinmunidad Revista Medicina. 2014;36(3):264-8.

28. Nicol AF, Andrade CV, Russomano FB, Rodrigues LL, Oliveira NS, Provance DW, Jr. HPV vaccines: a controversial issue? Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]. 2016;49(5):e5060. PubMed PMID: 27074168. Pubmed Central PMCID: PMC4830027. Epub 2016/04/14.

29. Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? Ann Med. 2013 Mar;45(2):182-93. PubMed PMID: 22188159. Epub 2011/12/23.

30. Muñoz N, Bravo LE. Epidemiology of cervical cancer in Colombia. Salud publica de Mexico. 2014;56(5):431-9.

31. Tomljenovic L, Shaw CA. Too fast or not too fast: the FDA's approval of Merck's HPV vaccine Gardasil. The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics. 2012 Fall;40(3):673-81. PubMed PMID: 23061593. Epub 2012/10/16.

32. Bailey HH, Chuang LT, duPont NC, Eng C, Foxhall LE, Merrill JK, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. J Clin Oncol. 2016 May 20;34(15):1803-12. PubMed PMID: 27069078. Epub 2016/04/14.

33. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and US safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2016 Mar 30:1-12. PubMed PMID: 27029786. Epub 2016/04/01.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

34. Chao C, Jacobsen SJ. Evaluation of autoimmune safety signal in observational vaccine safety studies. Hum Vaccin Immunother. 2012 Sep;8(9):1302-4. PubMed PMID: 22871958. Pubmed Central PMCID: PMC3579911. Epub 2012/08/09.

35. Herrero R, Gonzalez P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. The Lancet Oncology. 2015;16(5):e206-e16. PubMed PMID: 2015169578.

36. Kash N, Lee MA, Kollipara R, Downing C, Guidry J, Tyring SK. Safety and Efficacy Data on Vaccines and Immunization to Human Papillomavirus. Journal of clinical medicine. 2015;4(4):614-33. PubMed PMID: 26239350. Pubmed Central PMCID: PMC4470159. Epub 2015/08/05.

37. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2015;33(5):342-54.

38. Bonanni P, Cohet C, Kjaer SK, Latham NB, Lambert PH, Reisinger K, et al. A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD. Vaccine. 2010 Jul 5;28(30):4719-30. PubMed PMID: 20451636. Epub 2010/05/11.

Artículos de opinión

1. Reina JC, Munoz N. Vaccine against human papilloma virus. Vacuna contra el virus del papiloma humano. Colombia Medica. 2014 01 Jul;45(3):94-5. PubMed PMID: 2015074193.

2. Anaya JM. Acceso a la atención en salud: En busca de la medicina personalizada y el sistema P5. Revista Medicina. 2014;36(1):9-12.

3. Anonymous. Committee Opinion No. 641: Human Papillomavirus Vaccination. Obstetrics and gynecology. 2015 01 Sep;126(3):e38-e43. PubMed PMID: 26287792.

4. Committee Opinion No. 661: Integrating Immunizations Into Practice. Obstet Gynecol. 2016 Apr;127(4):e104-7. PubMed PMID: 27008235. Epub 2016/03/24.

5. Sankaranarayanan R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2015 Oct;131 Suppl 1:S33-5. PubMed PMID: 26433502. Epub 2015/10/05.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Informes técnicos

1. Centers for Disease C, Prevention. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013 - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013 Jul 26;62(29):591-5. PubMed PMID: 23884346.

2. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, Cano M, Gee J, Roark J, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014--United States. Mmwr. 2014 25 Jul;Morbidity and mortality weekly report. 63(29):620-4. PubMed PMID: 25055185.

Protocolo de revisión sistemática

1. Sun V, Chang L, Rutherford GW. Human papillomavirus (HPV) vaccine for individuals with HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013 (5). PubMed PMID: 00075320-100000000-08841.

Descripción de experiencia

1. Lee CC, Chen TS, Wu TZ, Huang LM. A human papillomavirus public vaccination program in Taiwan: The Kinmen County experience. Journal of the Formosan Medical Association. 2012 December;111(12):682-5. PubMed PMID: 2012756259.

Artículo metodológico

1. Lieu TA, Kulldorff M, Davis RL, Lewis EM, Weintraub E, Yih K, et al. Real-time vaccine safety surveillance for the early detection of adverse events. Med Care. 2007 Oct;45(10 Supl 2):S89-95. PubMed PMID: 17909389. Epub 2007/10/25.

Análisis secundario de encuestas

1. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. Pediatrics. 2016 March;137 (3) (no pagination)(e20151968). PubMed PMID: 20160205588.

Reportes no estructurado de casos

1. Centers for Disease C, Prevention. Syncope after vaccination--United States, January 2005-July 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 May 2;57(17):457-60. PubMed PMID: 18451756.

2. Douglas RJ. Quadrivalent HPV vaccination reactions--more hype than harm. Australian family physician. 2009 Mar;38(3):139-42. PubMed PMID: 19283255.

Resumen de política

1. Committee on Infectious D. HPV vaccine recommendations. Pediatrics. 2012 Mar;129(3):602-5. PubMed PMID: 22371460.

Es un resumen, poster, ponencia, comentario, carta al editor o editorial

1. Pugnet G, Ysebaert L, Bagheri H, Montastruc JL, Laurent G. Immune thrombocytopenic purpura following human papillomavirus vaccination. Vaccine. 2009 08 Jun;27(28):3690. PubMed PMID: 2009230601.

2. Paavonen J. A community-randomised phase IV human papillomavirus (HPV) vaccination trial of vaccination strategy. Sexually Transmitted Infections Conference: STI and AIDS World Congress. 2013;89(no pagination). PubMed PMID: 71442170.

3. Saah A. An evaluation of the long-term effectiveness, immunogenicity, and safety of gardasil in previously vaccinated women. Sexually Transmitted Infections. 2011 July;87:A357-A8. PubMed PMID: 70729096.

4. Schurink-van 't Klooster TM, De Ridder MAJ, Kemmeren JM, Van Der Lei J, Dekker F, Sturkenboom M, et al. Determination of a possible association between human papillomavirus (HPV) vaccination and migraine. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2014 October;23:151. PubMed PMID: 71635981.

5. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Mahr A, Lambert PH, Benichou J, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young females. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2013 October;22:203-4. PubMed PMID: 71244399.

6. Galindo CM, Rosillon D, Holick CN, Rodgers K, Quinlan S, Adler J, et al. Post-marketing study of autoimmune diseases following vaccination with human papillomavirus bivalent (types 16 and 18) recombinant vaccine in females in the US: Rationale and design. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2011 August;20:S359. PubMed PMID: 70665662.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

7. Broder K, Haber P, Miller E, DeStefano F, Vellozzi C. Detecting signals in the vaccine adverse event reporting system. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2011 August;20:S358. PubMed PMID: 70665659.

8. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurologic, and venous thromboembolic adverse events following administration of a quadrivalent HPV vaccine to adolescent girls in Denmark and Sweden. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2013 October;22:445. PubMed PMID: 71244861.

9. Heijstek MW, Groot N, Scherpenisse M, Tacke C, Berbers G, Van Der Klis F, et al. Safety and immunogenicity of human papillomavirus vaccination in juvenile patients with rheumatic diseases. Pediatric Rheumatology Conference: 18th Pediatric Rheumatology European Society, PReS Congress Bruges Belgium Conference Start. 2011;9(no pagination). PubMed PMID: 70985354.

10. Menge T, Cree B, Saleh A, Waterboer T, Berthele A, Kalluri SR, et al. Neuromyelitis optica following human papillomavirus vaccination. Neurology. 2012 17 Jul;79(3):285-7. PubMed PMID: 2012534299.

11. Mendoza Plasencia Z, Gonzalez Lopez M, Fernandez Sanfiel ML, Muniz Montes JR. Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus. . Neurologia. 2010 January;25(1):58-9. PubMed PMID: 2010401138.

12. Das A, Chang D, Biankin AV, Merrett ND. Pancreatitis following human papillomavirus vaccination. Medical Journal of Australia. 2008 04 Aug;189(3):178. PubMed PMID: 2008405046.

13. Davlin S, Rupp R, Berenson A. Comparison of post-licensure vaccine adverse event reporting system (VAERS) reports involving quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasilc) and meningococcal conjugate vaccine (menactrac) in females aged 11-26 years. Journal of Women's Health. 2014 April;23 (4):4-5. PubMed PMID: 71438306.

14. Kojic EM, Cespedes M, Umbleja T, Kang M, Aberg J, Allen R, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-positive women. Journal of the International AIDS Society. 2012 24 Oct;15:49. PubMed PMID: 71247872.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

15. Stephan F, Korkomaz J, Abadjian G, Okais J, Tomb R. A case of lipoatrophy following quadrivalent human papillomavirus vaccine administration. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 01 Jun;70(6):e132-e4. PubMed PMID: 24831333.

16. Kreuter A, Wieland U. Lack of efficacy in treating condyloma acuminata and preventing recurrences with the recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine in a case series of immunocompetent patients. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013 January;68(1):179-80. PubMed PMID: 2012727975.

17. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Wulffraat NM, Van Der Klis FRM. Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis. Journal of Rheumatology. 2013 September;40(9):1626-7. PubMed PMID: 2013554246.

18. Omer SB. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine. Journal of Internal Medicine. 2012 February;271(2):177-8. PubMed PMID: 2012041043.

19. Scheller NM, Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2014;312(2):187-8. PubMed PMID: 2014456581.

20. Debold V, Hurwitz E. Adverse events and quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2009 30 Dec;302(24):2657. PubMed PMID: 2010086414.

21. Hossain F. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus vaccine in adolescent girls of Bangladesh. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2012 October;119:S371-S2. PubMed PMID: 70905648.

22. Denny L, Hendricks B, Gordon C, Herve C, Thomas F, Hezareh M, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 as04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa up to 12 months after vaccination. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2012 October;119:S323-S4. PubMed PMID: 70905513.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

23. Hanley SJ, Pollock KG, Cuschieri K. Peripheral Sympathetic Nerve Dysfunction in Adolescent Japanese Girls Following Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2015;54(15):1953. PubMed PMID: 26234247.

24. Castle P, Konno R, Bosch X. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Just the Facts. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2015;54(14):1829. PubMed PMID: 26179547.

25. Brotherton JML, Macartney KK, Miyagi E, Buttery JP. Human papillomavirus (HPV) vaccination safety assessment: The methods matter. Internal Medicine. 2015 01 Oct;54(19):2531. PubMed PMID: 2015427643.

26. Cada D. Quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine and VAERS reporting: Gardasil. Hospital Pharmacy. 2007 September;42(9):786. PubMed PMID: 2007476120.

27. Tricotel A, Fagot J, Tubert-Bitter P, Escolano S, Weill A, Castot A. Human papillomavirus vaccine and autoimmune disorders: A cohort study of 5.8 millions of adolescents and young women. Two years follow-up results. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2011 April;25:101. PubMed PMID: 70653180.

28. Perkins RB, Christiansen CL. Cohort study: The human papillomavirus vaccination is not associated with risk of multiple sclerosis or other demyelinating diseases. Evidence-Based Medicine. 2015 01 Jun;20(3):116. PubMed PMID: 2015074106.

29. Merckx M, Weyers S, Benoy I, Arbyn M, Van Den Broeck D. Surveillance of the effects of vaccination against HPV. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 2014 May;19:S36. PubMed PMID: 71462204.

30. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Salvati D, Gentili M, Antoniazzi S, et al. Human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. Epidemiology. 2014 January;25(1):155-6. PubMed PMID: 2013780815.

31. Hawkes D, Buttery JP. Human papillomavirus vaccination and primary ovarian insufficiency: An association based on ideology rather than evidence. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2016;28(1):70-2. PubMed PMID: 20151016645.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

32. Kim Y, Shin D, Lee S, Oh J, Han J, Lee N, et al. Immunogenicity and tolerability of novel human papillomavirus-16/18 vaccine in healthy male volunteers. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2015 February;97:S82-S3. PubMed PMID: 71771484.

33. Palefsky J. Human papillomavirus vaccines in females and males. Cancer Research Conference: 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR. 2011;71(8 SUPPL. 1). PubMed PMID: 70688742.

34. Mok CC, Chan PT, Ho LY, Yu KL, To CH. Safety of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism Conference: Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and Association of Rheumatology Health Professionals. 2011;63(10 SUPPL. 1). PubMed PMID: 70786690.

35. Lamiae GB, Rossignol M, Aubrun E, Leighton P, Guillemot D, Mahr A, et al. Human papillomavirus vaccine [types 6, 11, 16, 18] (gardasil+) and autoimmune disorders: Safety assessment using the pharmacoepidemiologic general research extension system. Arthritis and Rheumatism. 2012 October;64:S774. PubMed PMID: 70999816.

36. Borja-Hart NL, Benavides S, Christensen C. Human papillomavirus vaccine safety in pediatric patients: An evaluation of the vaccine adverse event reporting system. Annals of Pharmacotherapy. 2009 February;43(2):356-9. PubMed PMID: 2009081021.

37. Granwehr BMDMSF, Bruno G. Quadrivalent HPV vaccination was not linked to multiple sclerosis or other demyelinating diseases. ACP Journal Club. 2015 April;162(8)(JC13). PubMed PMID: 00021607-201504000-00012. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015;313:54-61.

38. Bender BSMD, Bender BS. Quadrivalent HPV vaccine prevented HPV infection and external genital lesions in boys and men 16 to 26 years of age. ACP Journal Club. 2011 May;154(1)(JC5-10). PubMed PMID: 00021607-201105000-00009. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Engl J Med. 2011;364:401-11.

39. Andrews J. A quadrivalent vaccine against human papillomavirus prevented anogenital diseases in young women. ACP Journal Club. 2007 November/December;147(3)(71). PubMed PMID:

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

00021607-200711000-00018. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med. 2007;356:1928-43.

40. Batalla Martínez C. Safety of the papilloma virus vaccine. Aten Primaria. 2011/01PY - 2011;43(1):9-10.

41. Bruni I, Castellsagué X, Bosch FX. Vacunas frente al VPH. Med prev. 2014/12PY - 2014;20(2/4):122-41.

42. American Academy of P. HPV Vaccine: Postlicensure Safety Data. AAP Grand Rounds. 2009;22(5):51-.

43. Block SL, editor 9-Valent HPV Vaccine Immunogenicity and Safety in Pre-Adolescents/Young Adolescents2015: American Academy of Pediatrics.

44. Eggertson L. Adverse events reported for HPV vaccine. Canadian Medical Association Journal. 2007;177(10):1169-70.

45. Pérez JE. Los efectos adversos sistémicos de las vacunas contra el virus del papiloma humano y la evidencia científica de su asociación con dicha vacuna. Biosalud. 2014;13(1):5-6.

46. Piñol JAE. La vacuna contra los virus del papiloma humano 16 y 18 mantiene su eficacia contra estos tipos y sus lesiones cervicales a los 4, 5 años de seguimiento, sin que se presenten efectos adversos significativos. FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2006;13(8):504.

47. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia-like illness in 2 girls after human papillomavirus vaccination. Journal of Clinical Rheumatology. 2014 10 Oct;20(7):392-3. PubMed PMID: 2014961383.

48. Brotherton JM. HPV vaccines: so much learnt, so many more lessons to come. The Lancet Oncology. 2016 Jan;17(1):8-9. PubMed PMID: 26652796. Epub 2015/12/15.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

49. Smith LM, Brassard P, Whitaker HJ, Farrington P, Kwong JC, Levesque LE. The risk of juvenile arthritis following quadrivalent HPV vaccination: The ontario grade 8 HPV vaccine cohort study. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2012 August;21:358. PubMed PMID: 70935936.

No evalúa la vacuna profiláctica contra el VPH

1. Callreus T, Svanstrom H, Nielsen NM, Poulsen S, Valentiner-Branth P, Hviid A. Human papillomavirus immunisation of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. Vaccine. 2009 14 May;27(22):2954-8. PubMed PMID: 2009196380.

2. Arguedas A, Soley C, Loaiza C, Rincon G, Guevara S, Perez A, et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. Vaccine. 2010 19 Apr;28(18):3171-9. PubMed PMID: 2010180088.

3. van Ganse E, Letrilliart L, Borne H, Morand F, Robain M, Siegrist CA. Health problems most commonly diagnosed among young female patients during visits to general practitioners and gynecologists in France before the initiation of the human papillomavirus vaccination program. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2012 March;21(3):261-8. PubMed PMID: 2012153478.

4. Moulis G, Sommet A, Sailler L, Adoue D, Montastruc J. Drug-induced immune thrombocytopenic purpura in the French Pharmacovigilance database. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2011 April;25:101. PubMed PMID: 70653181.

5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518-27. PubMed PMID: 12571259. Epub 2003/02/07.

6. Clothier HJ, Lee KJ, Sundararajan V, Buttery JP, Crawford NW. Human papillomavirus vaccine in boys: Background rates of potential adverse events. Medical Journal of Australia. 2013 June;198(10):554-8. PubMed PMID: 2013355975.

No reporta resultados específicos de desenlaces de seguridad

1. Gonzalez Pascual JL, Reguilon Aguado D. Factors affecting non-completion of human papillomavirus vaccination in adolescents in Madrid. Vacunas. 2010 October-December;11(4):135-9. PubMed PMID: 2011170135.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

2. Petras M, Adamkova V. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: Population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years. Vaccine. 2015 17 Nov;33(46):6264-7. PubMed PMID: 2015487216.

3. Mollers M, King AJ, Knol MJ, Scherpenisse M, Meijer CJLM, Van Der Klis FRM, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccine against incident and persistent infections among young girls: Results from a longitudinal Dutch cohort study. Vaccine. 2015 28 May;33(23):2678-83. PubMed PMID: 2015925499.

4. Lehtinen M, Apter D, Baussano I, Eriksson T, Natunen K, Paavonen J, et al. Characteristics of a cluster-randomized phase IV human papillomavirus vaccination effectiveness trial. Vaccine. 2015 03 Mar;33(10):1284-90. PubMed PMID: 2015739204.

5. Velicer C, Zhu X, Vuocolo S, Liaw KL, Saah A. Prevalence and incidence of HPV genital infection in women. Sexually Transmitted Diseases. 2009;36(11):696-703. PubMed PMID: 2009580317.

6. Miltz A, Price H, Shahmanesh M, Copas A, Gilson R. Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. PloS one. 2014;9(3):e90348. PubMed PMID: 24595046.

7. Brotherton JML, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia. Papillomavirus Research. 2015 December 01;1:59-73. PubMed PMID: 2015536126.

8. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: A randomized controlled trial. Obstetrics and Gynecology. 2006 January;107(1):18-27. PubMed PMID: 2006242041.

9. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: A swedish national cohort study. Journal of the National Cancer Institute. 2013 03 Apr;105(7):469-74. PubMed PMID: 2013227618.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

10. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: A randomized trial. Journal of the American Medical Association. 2007 15 Aug;298(7):743-53. PubMed PMID: 2007404097.

11. Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, Balduzzi S, D'Amico R, Magrini N. Are the Two Human Papillomavirus Vaccines Really Similar? A Systematic Review of Available Evidence: Efficacy of the Two Vaccines against HPV. Journal of Immunology Research. 2015;2015 (no pagination)(435141). PubMed PMID: 2015364871.

12. Lehtinen M, Idanpaan-Heikkila I, Lunnas T, Palmroth J, Barr E, Cacciatore R, et al. Population-based enrolment of adolescents in a long-term follow-up trial of human papillomavirus vaccine efficacy. International Journal of STD and AIDS. 2006 April;17(4):237-46. PubMed PMID: 2006164605.

13. Jenson HB. Human papillomavirus vaccine: A paradigm shift for pediatricians. Current Opinion in Pediatrics. 2009 February;21(1):112-21. PubMed PMID: 2009141748.

14. Araujo SCFd, Caetano R, Braga JU, Costa e Silva FV. Efficacy of commercially available vaccines against HPV infection in women: a systematic review and meta-analysis. Cad Saude Publica. 2013/11PY - 2013;29(supl.1):s32-s44.

15. Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis. Arch Argent Pediatr. 2012/12PY - 2012;110(6):483-9.

16. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. J Infect Dis. 2004 Dec 15;190(12):2077-87. PubMed PMID: 15551205. Epub 2004/11/20.

17. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsague X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. Clinical and vaccine immunology : CVI. 2015 Apr;22(4):361-73. PubMed PMID: 25651922. Pubmed Central PMCID: PMC4375348. Epub 2015/02/06.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

18. Group FIIS, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. Bmj. 3493;341. PubMed PMID: CN-00749113 UPDATE.

19. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kruger Kjaer S, Meijer CJLM, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. Vaccine. 2016 03 Feb;34(6):757-61. PubMed PMID: 20160041334.

20. Sangar VC, Ghongane BB, Chowdhary A. Post-marketing passive surveillance ofbivalent and Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant vaccines. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015;7(4):393-7. PubMed PMID: 2015998335.

21. Cameron RL, Ahmed S, Pollock KGJ. Adverse event monitoring of the human papillomavirus vaccines in Scotland. Internal Medicine Journal. 2016 01 Apr;46(4):452-7. PubMed PMID: 20160292885.

22. Mahajan D, Dey A, Cook J, Harvey B, Menzies R, Macartney K. Surveillance of adverse events following immunisation in Australia annual report, 2013. Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report. 2015 Sep;39(3):E369-86. PubMed PMID: 26620351.

Es un análisis parcial un análisis parcial de un estudio incluido

1. GlaxoSmithKline Vaccine HPVSG, Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet (London, England). 2009 Dec 12;374(9706):1975-85. PubMed PMID: CN-00728812 UPDATE.

2. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of CervarixTM and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. Human Vaccines. 2009;5(10):705-19. PubMed PMID: 2010038778.

3. Lawrence G, Gold MS, Hill R, Deeks S, Glasswell A, McIntyre PB. Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2007. Communicable diseases intelligence. 2008 Dec;32(4):371-87. PubMed PMID: 19374268.

4. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12–24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18–45 years. Human vaccines. 2011;7(12):1343-58.

5. Medina DMR, Valencia A, de Velasquez A, Huang L-M, Prymula R, García-Sicilia J, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. Journal of Adolescent Health. 2010;46(5):414-21.

6. Schwarz TF, Huang L-M, Medina DMR, Valencia A, Lin T-Y, Behre U, et al. Four-year follow-up of the immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10–14 years. Journal of Adolescent Health. 2012;50(2):187-94.

7. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011 Oct 27;365(17):1576-85. PubMed PMID: 22029979. Epub 2011/10/28.

Está incluido en una revisión sistemática seleccionada

1. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. Vaccine. 2006 07 Jul;24(27-28):5571-83. PubMed PMID: 2006373098.

2. Li R, Li Y, Radley D, Liu Y, Huang T, Sings HL, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females. Vaccine. 2012 13 Jun;30(28):4284-91. PubMed PMID: 2012314758.

3. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics. 2006 November;118(5):2135-45. PubMed PMID: 2007128432.

4. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. New England Journal of Medicine. 2007 10 May;356(19):1928-43. PubMed PMID: 2007235405.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

5. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006 15 Apr;367(9518):1247-55. PubMed PMID: 2006194861.

6. Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim JH, Song YS, Shin SH, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. International Journal of Gynecological Cancer. 2008 September/October;18(5):1013-9. PubMed PMID: 2008437190.

7. Ngan HY, Cheung AN, Tam KF, Chan KK, Tang HW, Bi D, et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong. Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine. 2010 01 Jun;16(3):171-9. PubMed PMID: 20519752.

8. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10–18 years. Journal of Adolescent Health. 2009;44(1):33-40.

9. Munoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2009 Jun 6;373(9679):1949-57. PubMed PMID: 19493565. Epub 2009/06/06.

10. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2007 Mar;26(3):201-9. PubMed PMID: 17484215. Epub 2007/05/09.

Es un análisis combinado de ensayos clínicos

1. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: A combined analysis of five randomized controlled trials. Obstetrics and Gynecology. 2009 December;114(6):1179-88. PubMed PMID: 2010021416.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

2. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: Pooled analysis of two randomised controlled trials. BMJ (Online). 2010 27 Mar;340(7748):696. PubMed PMID: 2010199167.

3. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet. 2007 May 19;369(9574):1693-702. PubMed PMID: 17512854. Epub 2007/05/22.

4. Zhu F, Li J, Hu Y, Zhang X, Yang X, Zhao H, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese girls and women aged 9 to 45 years: Results from 2 randomized controlled trials. Human vaccines & immunotherapeutics. 2014;10(7):1795-806.

5. Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) l1 virus-like particle vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2010 Feb;29(2):95-101. PubMed PMID: 19952863. Epub 2009/12/03.

Es un ensayo clínico fase I

1. Nelson EAS, Lam HS, Choi KC, Ho WCS, Fung LWE, Cheng FWT, et al. A pilot randomized study to assess immunogenicity, reactogenicity, safety and tolerability of two human papillomavirus vaccines administered intramuscularly and intradermally to females aged 18-26 years. Vaccine. 2013 25 Jul;31(34):3452-60. PubMed PMID: 2013458916.

2. Solares AM, Baladron I, Ramos T, Valenzuela C, Borbon Z, Fanjull S, et al. Safety and immunogenicity of a human papillomavirus peptide vaccine (CIGB-228) in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia: First-in-human, proof-of-concept trial. ISRN Obstetrics and Gynecology. 2011;(no pagination)(292951). PubMed PMID: 2012187444.

Es una revisión sistemática de baja calidad

1. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. Vaccine. 2015 09 Jul;33(30):3444-9. PubMed PMID: 2015094532.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

2. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. Vaccine. 2014 13 May;32(23):2670-4. PubMed PMID: 2014300742.

3. Nakalembe M, Mirembe FM, Banura C. Vaccines against human papillomavirus in low and middle income countries: A review of safety, immunogenicity and efficacy. Infectious Agents and Cancer. 2015 12 Jun;10 (1) (no pagination)(17). PubMed PMID: 2015121552.

4. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JML. Safety of human papillomavirus vaccines: A review. Drug Safety. 2013 June;36(6):393-412. PubMed PMID: 2013361100.

5. Belalcazar Bernal AX. Impacto de la vacuna del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil: revisión sistemática de literatura. 2014.

6. Gonzalez Pascual JL, Reguilon Aguado D. Factors affecting non-completion of human papillomavirus vaccination in adolescents in Madrid. Vacunas. 2010 October-December;11(4):135-9. PubMed PMID: 2011170135.

7. Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perrone V, Salvati D, et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. Autoimmunity reviews. 2014 Jul;13(7):736-41. PubMed PMID: 24468416. Epub 2014/01/29.

Es una revisión sistemática en que todos los estudios incluidos hacen parte de una revisión seleccionada más reciente

1. Medeiros LR, Rosa DD, Da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines a systematic quantitative review. International Journal of Gynecological Cancer. 2009 October;19(7):1166-76. PubMed PMID: 2010033379.

2. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: A systematic review of randomized controlled trials. Cmaj. 2007 28 Aug;177(5):469-79. PubMed PMID: 2007434563

No está disponible en texto completo

1. Jiménez-Cendales B. Descripción de eventos adversos relacionados con aplicación de vacuna contra el virus de papiloma humano en Bogotá. 2015.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

No está disponible en idioma inglés o español

1. Oliveira SF, Rodrigues J, Pais IP, Rodrigues L, Vila Real M, Santos F. Transverse myelitis - Complication of human papillomavirus vaccination?. Sinapse. 2010 November;10(2):28-31. PubMed PMID: 2011050513.

2. Coelho PLS, Da Silva Calestini GL, Alvo FS, De Moura Freitas JM, Castro PMV, Konstantyner T. Safety of human papillomavirus 6, 11, 16 and 18 (recombinant): Systematic review and meta-analysis. Revista Paulista de Pediatria. 2015 01 Dec;33(4):474-82. PubMed PMID: 20160219345.

3. Spila-Alegiani S, Da Cas R, Giambi C, Raschetti R, Salmaso S. Human papillomavirus vaccine register. . Recenti Progressi in Medicina. 2013 July;104(6):262-6. PubMed PMID: 2013395984.

4. van der Maas NA, Kemmeren JM, de Melker HE. Safety of the bivalent human papillomavirus vaccine--results following administration of more than 192,000 doses. . Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2009;153:A964. PubMed PMID: 19930738.

5. Ikeya S, Urano S, Tokura Y. Linear IgA bullous dermatosis following human papillomavirus vaccination. European Journal of Dermatology. 2012 December;22(6):787-8. PubMed PMID: 2013282047.

6. Spila Alegiani S, Da Cas R, Giambi C, Raschetti R, Salmaso S. The Italian surveillance of HPV vaccination. Drug Safety. 2011 October;34 (10):888-9. PubMed PMID: 71702330.

7. Ikeda S. Neurologic Complications in HPV Vaccination. . Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo. 2015 01 Jul;67(7):835-43. PubMed PMID: 26160812.

8. Schnarr S, Goser C. Arthralgien und Arthritiden nach Impfungen: Case Report und Literaturubersicht. . Aktuelle Rheumatologie. 2015 28 Apr;40(3):219-22. PubMed PMID: 2015003353.

9. Song Y-h, Zhou Z-g. Efficacy and safety of a bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in prevention of cervical cancer and HPV-related infection: a meta analysis [J]. Journal of Shanxi Medical University. 2012;5:017.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

No pudo ser recuperado después de usar todos los recursos disponibles

1. Anonymous. Adverse effects of human papillomavirus vaccines: Data available in 2011. Prescrire International. 2012 June;21(128):156-7. PubMed PMID: 2012391280.

2. Anonymous. Adverse effects of papillomavirus vaccination: 2009 Data. Prescrire International. 2010 June;19(107):124. PubMed PMID: 2010600610.

3. Anonymous. Adverse effects of papillomavirus vaccines: pharmacovigilance data in 2008. Prescrire international. 2009 Aug;18(102):163. PubMed PMID: 19743577.

4. Bosch FX, Castellsague X, de Sanjose S. Prophylactic human papillomavirus vaccines. Cancer and Chemotherapy Reviews. 2008 January/March;3(1):23-34. PubMed PMID: 2008178732.

5. Bayés García ME, Gil Valero E, Gutiérrez Herance MS, Martín Zafra A, Valverde Caballero I, Aizpurua Galdeano MP. Papillomavirus vaccines: adverse effects. Rev Enferm. 2011/11PY - 2011;34(11):758-61.

6. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Human Vaccines. 2009;5(5):332-40.

7. Lim WT. The Use and Neurological Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: The Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. 2012.

8. Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus de papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello uterino: revisión sistemática y metaanálisis. Archivos argentinos de pediatría. 2012;110(6):483-9.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Anexo 7. Resultados de evaluación de calidad de los estudios

Revisiones sistemáticas

Criterio / Estudio	Angioli, 2016 (3466[1]) (130)	Tan, 2015 (648[1]) (18)	Goncalves, 2014 (2660[1]) (20)	Pellegrino, 2015 (194[1]) (131)	Nakalembe, 2015 (1943[1]) (132)	Lu, 2011 (3495[1]) (19)
1. ¿Fue un diseño "a priori"?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	Sí	Sí	Sí	No responde	No responde	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?	No	No	No	No	No	No
6. ¿Se entregan las características de los estudios?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	No	No	Sí	No	No	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	No	No	No	No	No	Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	No aplica	Sí	Sí	No aplica	No aplica	Sí
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	No	Sí	No	No	No	Sí
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Puntaje general	**6/10**	**8/11**	**8/11**	**3/10**	**5/10**	**10/11**

Calificación mediante la aplicación de la herramienta AMSTAR

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Revisiones sistemáticas (continuación)

Criterio / Estudio	Medeiros, 2009 (1873[1]) (133)	Belalcazar, 2014 (3338[1]) (134)	Pellegrino, 2014 (3470[1]) (135)	Macartney, 2013 (2293[1]) (4)	Rambout, 2007 (2400[1]) (136)	Noronha, 2014 (204[1]) (137)
1. ¿Fue un diseño "a priori"?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	Sí	No responde	No responde	No responde	Sí	No responde
3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	Sí	Sí	No	No	Sí	No responde
4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No responde
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?	Sí	No	No	No	No	No
6. ¿Se entregan las características de los estudios?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	Sí	No	No	No	Sí	No
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	Sí	No	No	No	Sí	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	Sí	No aplica	No aplica	No aplica	Sí	No aplica
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	No	Sí	No	No	No	No
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
Puntaje general	10/11	6/10	1/10	3/10	9/11	3/10

Calificación mediante la aplicación de la herramienta AMSTAR

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Ensayos clínicos fase III

Dominio	Ferris, 2014 (901[1]) (33)	Wheeler, 2011 (925[1]) (29)	Vesikari, 2015 (929[1]) (36)	Villa, 2007 (1047[1]) (35)	Joura, 2015 (1053[1]) (21)
Sesgo de selección					
Generación de la secuencia de aleatorización	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ocultación de la asignación	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Sesgo de realización					
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	No es claro	Bajo	No claro	Bajo	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	No es claro	Alto	No claro	Bajo	Bajo
Sesgo de detección					
Cegamiento de los evaluadores (DO)	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Cegamiento de los evaluadores (DS)	No es claro	Alto	Bajo	No es claro	No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	No es claro	Alto	Bajo	No es claro	No es claro
Sesgo de desgaste					
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Sesgo de notificación					
Notificación selectiva de resultados	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Otros sesgos					
Otras fuentes de sesgo	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Evaluación mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane; **DO**: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Ensayos clínicos fase Ⅲ (continuación)

Dominio	Lehtinen, 2012 (1187[1]) (34)	Skinner, 2014 (1208[1]) (26)	Sow, 2013 (1522[1]) (38)	Castellsagué, 2011 (2657[1]) (27)	Castellsagué, 2015 (3349[1]) (30)
Sesgo de selección					
Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Ocultación de la asignación	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Sesgo de realización					
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo	No es claro
Sesgo de detección					
Cegamiento de los evaluadores (DO)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro
Cegamiento de los evaluadores (DS)	No es claro	No es claro	Bajo	No es claro	No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	No es claro	No es claro	Bajo	No es claro	No es claro
Sesgo de desgaste					
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	No es claro
Sesgo de notificación					
Notificación selectiva de resultados	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Otros sesgos					
Otras fuentes de sesgo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo

Evaluación mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane; **DO**: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Ensayos clínicos fase Ⅲ (continuación)

Dominio	Einstein, 2014 (3368[1]) (30)	Garland, 2015 (3373[1]) (37)	Leung, 2015 (3398[1]) (22)	Naud, 2014 (3406[1]) (39)	Schwarz, 2014 (3430[1]) (32)
Sesgo de selección					
Generación de la secuencia de aleatorización	No es claro	Bajo	Bajo	No es claro	No es claro
Ocultación de la asignación	No es claro	Bajo	Bajo	No es claro	Alto
Sesgo de realización					
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo	Alto
Sesgo de detección					
Cegamiento de los evaluadores (DO)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Cegamiento de los evaluadores (DS)	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo	Alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo	Alto
Sesgo de desgaste					
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Sesgo de notificación					
Notificación selectiva de resultados	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Otros sesgos					
Otras fuentes de sesgo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alto

Evaluación mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane; **DO**: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Ensayos clínicos fase Ⅲ (continuación)

Dominio	Van Damme, 2015 (3446[1]) (28)	Zhu, 2014 (3454[1]) (25)	Luna, 2013 (3507[1]) (31)	Giuliano, 2011 (3522[1]) (24)
Sesgo de selección				
Generación de la secuencia de aleatorización	Alto	Bajo	No es claro	No es claro
Ocultación de la asignación	Alto	Bajo	No es claro	No es claro
Sesgo de realización				
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
Sesgo de detección				
Cegamiento de los evaluadores (DO)	Bajo	Bajo	No es claro	Bajo
Cegamiento de los evaluadores (DS)	Bajo	No es claro	Alto	No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	Bajo	Bajo	No es claro	Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	Bajo	No es claro	Alto	No es claro
Sesgo de desgaste				
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Sesgo de notificación				
Notificación selectiva de resultados	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Otros sesgos				
Otras fuentes de sesgo	No es claro	Alto	Bajo	No es claro

Evaluación mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane; **DO**: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Ensayos clínicos fase II

Dominio	Giuliano, 2015 (287[1]) (44)	Vesikari, 2010 (928[1]) (48)	Senders, 2016 (930[1]) (46)	Kosalaraksa, 2015 (933[1]) (47)	Toft, 2014 (1519[1]) (40)	Levin, 2010 (1758[1]) (49)
Sesgo de selección						
Generación de la secuencia de aleatorización	Alto	No es claro	No es claro	No es claro	Bajo	No es claro
Ocultación de la asignación	Alto	No es claro	No es claro	No es claro	No es claro	Alto
Sesgo de realización						
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	Alto	Alto	Bajo	Alto	Bajo	No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro
Sesgo de detección						
Cegamiento de los evaluadores (DO)	No es claro	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro
Cegamiento de los evaluadores (DS)		Alto	Bajo	Alto	Bajo	No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	No es claro	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)		Alto	Bajo	Alto	Bajo	Alto
Sesgo de desgaste						
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro
Sesgo de notificación						
Notificación selectiva de resultados	Bajo	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo
Otros sesgos						
Otras fuentes de sesgo	Bajo	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo

Evaluación mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane; **DO**: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Ensayos clínicos fase II (continuación)

Dominio	Akram, 2012 (1777[1]) (51)	Denny, 2012 (1880[1]) (50)	Mugo, 2015 (1979[1]) (43)	Levi, 2013 (1982[1]) (42)	Yoshikawa, 2013 (2505[1]) (41)	Romanowski, 2011 (3425[1]) (45)
Sesgo de selección						
Generación de la secuencia de aleatorización	No es claro	Bajo	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo
Ocultación de la asignación	No es claro	No es claro	No es claro	Alto	Bajo	Alto
Sesgo de realización						
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	No es claro	No es claro	Alto	Alto	Bajo	Alto
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	No es claro	No es claro	Alto	Alto	Bajo	Alto
Sesgo de detección						
Cegamiento de los evaluadores (DO)	No es claro	No es claro	Alto	Alto	Bajo	No es claro
Cegamiento de los evaluadores (DS)	No es claro	no es claro	Alto	Alto	Bajo	No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	No es claro	no es claro	Alto	Alto	Bajo	No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	No es claro	no es claro	Alto	Alto	Bajo	No es claro
Sesgo de desgaste						
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	No es claro	No es claro	no es claro	No es claro	Bajo	No es claro
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	No es claro	No es claro	no es claro	No es claro	Bajo	No es claro
Sesgo de notificación						
Notificación selectiva de resultados	No es claro	No es claro	no es claro	No es claro	Bajo	No es claro
Otros sesgos						
Otras fuentes de sesgo	No es claro	No es claro	no es claro	No es claro	Bajo	Bajo

Evaluación mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane; **DO**: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Ensayos clínicos no controlados

Dominio	Giacomet, 2014 (290[1]) (55)	Schilling, 2015 (880[1]) (52)	Wilkin, 2010 (1513[1]) (56)	Jacobson, 2013 (1934[1]) (53)	Esposito, 2014 (2180[1]) (54)	Reisinger, 2010 (882[1]) (57)
Sesgo de selección						
Generación de la secuencia de aleatorización	Alto	No es claro	No es claro	Alto	Alto	No es claro
Ocultación de la asignación	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Sesgo de realización						
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Sesgo de detección						
Cegamiento de los evaluadores (DO)	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Cegamiento de los evaluadores (DS)	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Sesgo de desgaste						
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	No es claro	No es claro	No es claro	Alto	Alto	No es claro
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	No es claro	No es claro	No es claro	Alto	Alto	No es claro
Sesgo de notificación						
Notificación selectiva de resultados	No es claro	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Otros sesgos						
Otras fuentes de sesgo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Evaluación mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane; **DO**: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Estudios de cohortes

Dominio	Posso, 2013 (95[1]) (70)	Verstraeten, 2008 (127[1]) (58)	Klooster, 2011 (246[1]) (68)	Gee, 2011 (291[1]) (66)	Kim, 2010 (1496[1]) (75)
Sección 1: validez interna					
1.1. El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada	Bien abarcado	Bien abarcado	Adecuadamente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.2. Los dos grupos bajo estudio son seleccionados de poblaciones fuente que son comparables en todos los aspectos distintos al factor bajo investigación	Adecuadamente tratado	No tratado	No aplicable	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.3. El estudio indica cuántas de las personas convocadas a participar en cada uno de los grupos en estudio, aceptaron participar	Pobremente tratado	No aplicable	Adecuadamente tratado	No tratado	No reportado
1.4. La probabilidad de que algunos sujetos elegibles podrían tener el desenlace en el momento del enrolamiento es evaluada y tenida en cuenta en el análisis	Adecuadamente tratado	No tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.5. ¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo del estudio abandonaron el estudio antes de la finalización del mismo?	43%	No se menciona	70%	No se menciona	25% grupo intervención, 20% grupo control
1.6. Se hace una comparación entre todos los participantes completos y aquellos que se perdieron durante el seguimiento, por categoría de exposición.	No reportado	No reportado	Adecuadamente tratado	No reportado	No tratado
1.7. Los desenlaces están claramente definidos	Adecuadamente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.8. La evaluación de los resultados se hace ciego a la condición de exposición.	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	Bien abarcado

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Dominio	Posso, 2013 (95[1]) (70)	Verstraeten, 2008 (127[1]) (58)	Klooster, 2011 (246[1]) (68)	Gee, 2011 (291[1]) (66)	Kim, 2010 (1496[1]) (75)
1.9. Cuando el cegamiento no fue posible, hay cierto reconocimiento de que el conocimiento del estado de exposición podría haber influido en la evaluación del desenlace	No tratado	No tratado	No tratado	No tratado	No reportado
1.10. La medida de evaluación de la exposición es confiable	Pobremente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado	
1.11. La evidencia de otras fuentes es utilizada para demostrar que el método de la evaluación del desenlace es válido y confiable	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.12. El nivel de exposición o el factor pronóstico es evaluado más de una vez	No tratado	No tratado	No tratado	No tratado	No tratado
1.13. Los principales confusores potenciales son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis	No tratado	Pobremente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.14. ¿Han sido provistos los intervalos de confianza?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Sección 2: Evaluación global del estudio					
2.1. ¿Qué tan bien se llevó a cabo el estudio para minimizar el sesgo o la confusión, y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique ++, +, o -	+	+	-	+	+
2.2. Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación sobre la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está usted seguro que el efecto global es debido a la intervención en estudio?	No	Sí	No	Sí	Sí

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Dominio	Posso, 2013 (95[1]) (70)	Verstraeten, 2008 (127[1]) (58)	Klooster, 2011 (246[1]) (68)	Gee, 2011 (291[1]) (66)	Kim, 2010 (1496[1]) (75)
2.3. ¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2.4. Resuma las conclusiones de los autores. Adicione cualquier comentario sobre su propia evaluación del estudio, y la medida en que responde la pregunta.	No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la incidencia de eventos adversos leves y moderados entre los grupos que recibieron VPH vs VPH+HAB	No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos intervención (Vacuna con AS04) y control (vacuna sin AS04) en relación a la presencia de enfermedades autoinmunes en general y por subgrupos de enfermedades.	Se evidencia que los EA más frecuentemente reportados fueron el dolor en el sitio de aplicación y las mialgias. La frecuencia de EA se redujo a medida que se aumentaban las dosis. Por otro lado la incidencia de EA tiene relación con el aumento de la edad de las participantes. En este estudio no se puede determinar asociación entre los EA y la vacuna	Con una análisis de más de 600.000 dosis administradas y su seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de síndrome de Guillain Barré, Trombosis venosa (TV), apendicitis, anafilaxis, convulsiones, sincope, o reacciones alérgicas. Para los casos identificados de TV las mujeres tenían otros factores de riesgo asociados.	El grupo de intervención (VPH) reporto eventos adversos locales más frecuentes que el grupo control, y de ellos es más frecuente fue dolor en el sitio de la inyección. La incidencia de EA sistémicos fue comparable entre los grupos con excepción de mialgia que fue más frecuente en el grupo de intervención. Otros eventos adversos no deseados fueron reportados con frecuencias similar en los dos grupos, y fueron reportados por el investigador como posiblemente relacionados con la vacuna (resfrió, rinitis)

Evaluación mediante la herramienta de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), para la evaluación de estudios de cohortes

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Estudios de cohortes (continuación)

Dominio	Chao, 2012 (1512[1]) (72)	Sangar, 2015 (1837[1]) (60)	Ojha, 2014 (1978[1]) (62)	Panagiotou, 2015 (2698[1]) (61)	Kang, 2008 (2705[1]) (63)
Sección 1: validez interna					
1.1. El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada	Bien abarcado	Adecuadamente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.2. Los dos grupos bajo estudio son seleccionados de poblaciones fuente que son comparables en todos los aspectos distintos al factor bajo investigación	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Pobremente tratado	Adecuadamente tratado	No aplicable
1.3. El estudio indica cuántas de las personas convocadas a participar en cada uno de los grupos en estudio, aceptaron participar	No reportado	No reportado	No aplicable	No reportado	Adecuadamente tratado
1.4. La probabilidad de que algunos sujetos elegibles podrían tener el desenlace en el momento del enrolamiento es evaluada y tenida en cuenta en el análisis	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	No tratado	Adecuadamente tratado	No aplicable
1.5. ¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo del estudio abandonaron el estudio antes de la finalización del mismo?	No se informa	36%	No aplicable	25% en el grupo intervención y grupo control	24%
1.6. Se hace una comparación entre todos los participantes completos y aquellos que se perdieron durante el seguimiento, por categoría de exposición.	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	Adecuadamente tratado
1.7. Los desenlaces están claramente definidos	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.8. La evaluación de los resultados se hace ciego a la condición de exposición.	Adecuadamente tratado	No reportado	No reportado	No tratado	No aplicable

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Dominio	Chao, 2012 (1512[1]) (72)	Sangar, 2015 (1837[1]) (60)	Ojha, 2014 (1978[1]) (62)	Panagiotou, 2015 (2698[1]) (61)	Kang, 2008 (2705[1]) (63)
1.9. Cuando el cegamiento no fue posible, hay cierto reconocimiento de que el conocimiento del estado de exposición podría haber influido en la evaluación del desenlace	Adecuadamente tratado	No reportado	No reportado	No tratado	No aplicable
1.10. La medida de evaluación de la exposición es confiable	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.11. La evidencia de otras fuentes es utilizada para demostrar que el método de la evaluación del desenlace es válido y confiable	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Pobremente tratado	Pobremente tratado	No tratado
1.12. El nivel de exposición o el factor pronóstico es evaluado más de una vez	No tratado	No tratado	No tratado	No tratado	No tratado
1.13. Los principales confusores potenciales son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	No tratado	No tratado	Pobremente tratado
1.14. ¿Han sido provistos los intervalos de confianza?	Sí	No	Sí	Sí	No
Sección 2: Evaluación global del estudio					
2.1. ¿Qué tan bien se llevó a cabo el estudio para minimizar el sesgo o la confusión, y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique ++, +, o -	++	-	+	+	+
2.2. Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación sobre la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está usted seguro que el efecto global es debido a la intervención en estudio?	Sí	No	Sí	Sí	Sí

Dominio	Chao, 2012 (1512[1]) (72)	Sangar, 2015 (1837[1]) (60)	Ojha, 2014 (1978[1]) (62)	Panagiotou, 2015 (2698[1]) (61)	Kang, 2008 (2705[1]) (63)
2.3. ¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2.4. Resuma las conclusiones de los autores. Adicione cualquier comentario sobre su propia evaluación del estudio, y la medida en que responde la pregunta.	Después del seguimiento 180 días post vacunación no se encontró evidencia que demuestre una relación entre la aplicación de la vacuna y la presencia o comienzo de enfermedades autoinmunes. Ninguna de las estimaciones tuvo significancia estadística excepto la Enfermedad de Hashimoto.	Se concluye que el estudio evidencia que las vacunas tienen un perfil de seguridad aceptable. La frecuencia de eventos adversos fue mayor en el grupo de HPV2 relacionado con evento en el sitio de la inyección, exponen que quizá sea relacionado con el uso de AS04.	En el análisis realizado se evidencia que el síndrome de Guillain Barré fue reportado en menor frecuencia posterior a la aplicación de la vacuna VPH en comparación a la aplicación de otras vacunas.	No se evidenció que la vacunación con VPH sea un factor asociado a la presencia de aborto	Este estudio evaluó reacciones posibles de hipersensibilidad a la vacuna a través de pruebas dérmicas. Se encontró que tan solo 3/25 casos sospechosos tuvieron un reporte positivo de hipersensibilidad.

Evaluación mediante la herramienta de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), para la evaluación de estudios de cohortes

1. Número identificador interno.

Estudios de cohortes (continuación)

Dominio	Brabin, 2008 (2716[1]) (73)	Klein, 2012 (2877[1]) (71)	Gasparini, 2011 (3374[1]) (69)	Heijstek, 2013 (3383[1]) (65)	Smith, 2015 (3433[1]) (74)
Sección 1: validez interna					
1.1. El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada	Bien abarcado	Adecuadamente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.2. Los dos grupos bajo estudio son seleccionados de poblaciones fuente que son comparables en todos los aspectos distintos al factor bajo investigación	No aplicable	No aplicable	No aplicable	Pobremente tratado	Adecuadamente tratado
1.3. El estudio indica cuántas de las personas convocadas a participar en cada uno de los grupos en estudio, aceptaron participar	Adecuadamente tratado	No aplicable	Bien abarcado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.4. La probabilidad de que algunos sujetos elegibles podrían tener el desenlace en el momento del enrolamiento es evaluada y tenida en cuenta en el análisis	No aplicable	Pobremente tratado	No reportado	Adecuadamente tratado	No tratado
1.5. ¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo del estudio abandonaron el estudio antes de la finalización del mismo?	31%	No aplicable	No aplicable	Control 19% Intervención 31%	15%
1.6. Se hace una comparación entre todos los participantes completos y aquellos que se perdieron durante el seguimiento, por categoría de exposición.	No tratado	No tratado	No aplicable	No tratado	No tratado
1.7. Los desenlaces están claramente definidos	Pobremente tratado	Bien abarcado	Pobremente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.8. La evaluación de los resultados se hace ciego a la condición de exposición.	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No tratado	No tratado

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Dominio	Brabin, 2008 (2716[1]) (73)	Klein, 2012 (2877[1]) (71)	Gasparini, 2011 (3374[1]) (69)	Heijstek, 2013 (3383[1]) (65)	Smith, 2015 (3433[1]) (74)
1.9. Cuando el cegamiento no fue posible, hay cierto reconocimiento de que el conocimiento del estado de exposición podría haber influido en la evaluación del desenlace	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No tratado	No tratado
1.10. La medida de evaluación de la exposición es confiable	No aplicable	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.11. La evidencia de otras fuentes es utilizada para demostrar que el método de la evaluación del desenlace es válido y confiable	No tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.12. El nivel de exposición o el factor pronóstico es evaluado más de una vez	No aplicable	No tratado	No tratado	No tratado	No tratado
1.13. Los principales confusores potenciales son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis	No tratado	No tratado	No tratado	Adecuadamente tratado	No tratado
1.14. ¿Han sido provistos los intervalos de confianza?	No	Sí	Sí	No	Sí
Sección 2: Evaluación global del estudio					
2.1. ¿Qué tan bien se llevó a cabo el estudio para minimizar el sesgo o la confusión, y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique ++, +, o -	-	+	+	+	+
2.2. Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación sobre la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está usted seguro que el efecto global es debido a la intervención en estudio?	No	Sí	Sí	Sí	No
2.3. ¿Los resultados de este estudio son directamente	No	Sí	Sí	Sí	Sí

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Dominio	Brabin, 2008 (2716[1]) (73)	Klein, 2012 (2877[1]) (71)	Gasparini, 2011 (3374[1]) (69)	Heijstek, 2013 (3383[1]) (65)	Smith, 2015 (3433[1]) (74)
aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?					
2.4. Resuma las conclusiones de los autores. Adicione cualquier comentario sobre su propia evaluación del estudio, y la medida en que responde la pregunta.	Este estudio identifica la factibilidad de aplicación de vacuna VPH en niñas escolarizadas. Refiere que no se presentó o reporto ningún evento adverso serio.	Este estudio evalúa una cohorte de mujeres con al menos una dosis de vacuna de manera retrospectiva, identifica posibles eventos adversos y los categoriza. En la evaluación de eventos en el día 0 el comité evaluador considero que los eventos como convulsión y alergia o anafilaxia no fue asociado a la vacuna, pero si se consideró que el sincope y las infecciones en piel pueden ser asociadas a la vacuna en el día 0. Se reportaron 14 muertes el comité considero que ninguna era asociada a la vacuna.	Este estudio evalúa los posibles eventos adversos reportados, se identifican como los más frecuentes locales el dolor y el enrojecimiento en el sitio de la aplicación, el evento sistémico más frecuente fue cansancio.	En relación a la seguridad no se presentaron diferencias entre el grupo intervención y control en relación a eventos adversos locales. La frecuencia de eventos adversos serios fue mayor en el grupo de pacientes con AIJ. La actividad de la enfermedad AIJ no se empeoro posterior a la vacunación.	En relación a la incidencia de enfermedades autoinmunes este estudio encontró un aumento del riesgo para la incidencia de artritis.

Evaluación mediante la herramienta de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), para la evaluación de estudios de cohortes

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Estudios de cohortes (continuación)

Dominio	Scheller, 2015 (3477[1]) (67)	Arnheim, 2013 (3488[1]) (59)	Sankaranarayanan, 2016 (3503[1]) (64)
Sección 1: validez interna			
1.1. El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.2. Los dos grupos bajo estudio son seleccionados de poblaciones fuente que son comparables en todos los aspectos distintos al factor bajo investigación	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.3. El estudio indica cuántas de las personas convocadas a participar en cada uno de los grupos en estudio, aceptaron participar	No aplicable	No aplicable	Bien abarcado
1.4. La probabilidad de que algunos sujetos elegibles podrían tener el desenlace en el momento del enrolamiento es evaluada y tenida en cuenta en el análisis	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.5. ¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo del estudio abandonaron el estudio antes de la finalización del mismo?	0%	0%	0%
1.6. Se hace una comparación entre todos los participantes completos y aquellos que se perdieron durante el seguimiento, por categoría de exposición.	No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.7. Los desenlaces están claramente definidos	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.8. La evaluación de los resultados se hace ciego a la condición de exposición.	No aplicable	No aplicable	No aplicable

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Dominio	Scheller, 2015 (3477[1]) (67)	Arnheim, 2013 (3488[1]) (59)	Sankaranarayanan, 2016 (3503[1]) (64)
1.9. Cuando el cegamiento no fue posible, hay cierto reconocimiento de que el conocimiento del estado de exposición podría haber influido en la evaluación del desenlace	No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.10. La medida de evaluación de la exposición es confiable	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.11. La evidencia de otras fuentes es utilizada para demostrar que el método de la evaluación del desenlace es válido y confiable	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.12. El nivel de exposición o el factor pronóstico es evaluado más de una vez	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.13. Los principales confusores potenciales son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis	No tratado	No tratado	No tratado
1.14. ¿Han sido provistos los intervalos de confianza?	Sí	Sí	Sí
Sección 2: Evaluación global del estudio			
2.1. ¿Qué tan bien se llevó a cabo el estudio para minimizar el sesgo o la confusión, y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique ++, +, o -	+	+	++
2.2. Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación sobre la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está usted seguro que el efecto global es debido a la intervención en estudio?	Sí	Sí	Sí
2.3. ¿Los resultados de este estudio son directamente	Sí	Sí	Sí

Dominio	Scheller, 2015 (3477[1]) (67)	Arnheim, 2013 (3488[1]) (59)	Sankaranarayanan, 2016 (3503[1]) (64)
aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?			
2.4. Resuma las conclusiones de los autores. Adicione cualquier comentario sobre su propia evaluación del estudio, y la medida en que responde la pregunta.	La vacuna cuadrivalente de VPH no estuvo asociada con el desarrollo de esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes en dos países escandinavos	Esta cohorte no encontró evidencia que soportará la asociación entre la exposición a la vacuna de VPH cuadrivalente y enfermedades autoinmunes, neurológicas y trombosis venosa profunda.	A pesar de la suspensión de la aplicación de la vacuna en India. Este estudio estableció la recomendación de la frecuencia de la vacunación por VPH mínimo dos dosis cada seis meses.

Evaluación mediante la herramienta de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), para la evaluación de estudios de cohortes

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Estudios de casos y controles

Dominio	Mok, 2013 (2900) (79)	Grimaldi-Bensouda, 2014 (3479) (76)	Langer-Gould, 2014 (3523) (80)
Sección 1: validez interna			
1.1. El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.2. Los casos y los controles son tomados de poblaciones comparables	Bien abarcado	Adecuadamente tratado	Bien abarcado
1.3. Se utilizaron los mismos criterios de exclusión tanto para casos como para controles	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.4. ¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) participó en el estudio?	Casos: 50, 50% Controles: 50, 50%	Casos: 269, 18.45% Controles: 1096, 81.54%	Casos: 780, 16.72% Controles: 3885, 83.27%
1.5. Se hace una comparación entre participantes y no participantes para establecer sus similitudes o diferencias	Sí	Sí	Sí
1.6. Los casos son claramente definidos y diferenciados de los controles	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.7. Está claramente establecido que los controles no son casos	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.8. Se tomarían medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influenciara la determinación de los casos	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.9. El estado de exposición es medido en una forma estándar, válida y confiable	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.10. Los principales confusores potenciales son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.11. ¿Han sido provistos los intervalos de confianza?	Sí	Sí	Sí
Sección 2: Evaluación global del estudio			
2.1. ¿Qué tan bien se llevó a cabo el estudio para minimizar el sesgo o la confusión? Codifique ++, +, o -	++	++	++

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Dominio	Mok, 2013 (2900) (79)	Grimaldi-Bensouda, 2014 (3479) (76)	Langer-Gould, 2014 (3523) (80)
2.2. Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación sobre la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está usted seguro que el efecto global es debido a la intervención en estudio?	Sí	Sí	Sí
2.3. ¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	No	Sí	Sí
2.4. Resuma las conclusiones de los autores. Adicione cualquier comentario sobre su propia evaluación del estudio, y la medida en que responde la pregunta.	La vacuna VPH es adecuadamente tolerada y tiene adecuadas seroconversión en pacientes con lupus eritematoso sistémico	No existe evidencia suficiente para establecer la asociación entre la vacuna de VPH y enfermedades autoinmunes	Se encontró una asociación en el corto plazo pero no a largo plazo de la vacuna con enfermedades autoinmunes en pacientes con condiciones sub clínicas previo a la aplicación de la vacuna

Evaluación mediante la herramienta de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), para la evaluación de estudios de casos y controles.

1. Número identificador interno.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Estudios de casos y controles (continuación)

Dominio	Geier, 2015 (3486)	De La Hoz, 2015 (3530)
Sección 1: validez interna		
1.1. El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Bien abarcado	Bien abarcado
1.2. Los casos y los controles son tomados de poblaciones comparables	Bien abarcado	Bien abarcado
1.3. Se utilizaron los mismos criterios de exclusión tanto para casos como para controles	Bien abarcado	Bien abarcado
1.4. ¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) participó en el estudio?	Casos: Controles:	Casos: 137, 23.86% Controles: 437, 76.13%
1.5. Se hace una comparación entre participantes y no participantes para establecer sus similitudes o diferencias	Sí	Sí
1.6. Los casos son claramente definidos y diferenciados de los controles	Adecuadamente tratado	Bien abarcado
1.7. Está claramente establecido que los controles no son casos	Bien abarcado	Bien abarcado
1.8. Se tomarían medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influenciara la determinación de los casos	Bien abarcado	Adecuadamente tratado
1.9. El estado de exposición es medido en una forma estándar, válida y confiable	Pobremente tratado	Adecuadamente tratado
1.10. Los principales confusores potenciales son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.11. ¿Han sido provistos los intervalos de confianza?	Sí	Sí
Sección 2: Evaluación global del estudio		
2.1. ¿Qué tan bien se llevó a cabo el estudio para minimizar el sesgo o la confusión? Codifique ++, +, o -	+	+

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Dominio	Geier, 2015 (3486)	De La Hoz, 2015 (3530)
2.2. Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación sobre la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está usted seguro que el efecto global es debido a la intervención en estudio?	No	No
2.3. ¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Sí	Sí
2.4. Resuma las conclusiones de los autores. Adicione cualquier comentario sobre su propia evaluación del estudio, y la medida en que responde la pregunta.	Existe una asociación entre la vacunación y la generación de gastritis, artritis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis y alopecia.	Se encontró asociación estadísticamente significativa al 5% para las variables: baja calidad del estado de salud (OR: 18,7, IC95%: 10–34,9); limitación de las actividades diarias (OR: 15,8, IC95%: 8,89–28,1), limitación de actividades sociales y familiares (OR: 10,1, IC95%: 6,37–15,9), percepción de dolor físico (OR: 6,84, IC95%: 4,39–10,6), sensación de ansiedad e irritabilidad (OR: 4,6, IC95%: 2,91–7,27) y alteración en el ciclo de sueño (OR: 6,03 IC95%: 3,96–9,20). Se observó diferencia estadística en la aplicación de la vacuna contra el VPH (OR: 10,8, IC95%: 1,4–80,2). Se observaron diferencias estadísticas, en las variables "alguna vez le han aplicado la vacuna del virus del papiloma humano" a favor de los casos (OR: 10,8, IC 95%: 1,4 – 80,2) y en la variable "Cuántas dosis de la vacuna le ha aplicado" (OR 1,95 IC 95% 1,02 – 3,74).

Evaluación mediante la herramienta de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), para la evaluación de estudios de casos y controles.

1. Número identificador interno.

Anexo 8. Informe de identificación y análisis de conflictos de intereses

El presente informe describe el procedimiento adelantado para la identificación y análisis de los intereses y los posibles conflictos declarados por el grupo de expertos temáticos, expertos metodológicos y el grupo de apoyo que trabajarán en la evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano – VPH-.

Esta actividad se desarrolla en el marco del contrato interadministrativo N° 261 de 2016, entre el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace:
http://www.iets.org.co/quienes-somos/Documents/FormatoConflicto.pdf.

En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo, se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos, la persona deberá enviar la hoja de vida actualizada.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación determina la participación de los actores en el proceso.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, disponible en el siguiente enlace:
http://www.iets.org.co/quienes-somos/Documents/Reglamento%20Conflicto.pdf.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100
www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

La clasificación dada por el comité corresponde a una de las siguientes categorías:

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

De acuerdo con lo anterior, el comité de conflictos de intereses del IETS se reunió en tres sesiones para evaluar intereses relacionados con este proyecto: los días 23 de mayo a las 11:00 a.m., 10 de junio a las 3:55 p.m. y 08 de julio a las 4:12 p.m. En estas sesiones se analizaron los intereses declarados por 27 personas que incluyeron profesionales y representantes de pacientes y cuidadores, que allegaron el formato de declaración de intereses y su hoja de vida actualizada. A partir del análisis efectuado, se definió el grado de participación de cada participante convocado.

Autopista Norte No. 118-30 | Of. 201 - 202.
Bogotá, D.C., Colombia | Conmutador: +571 3770100

www.iets.org.co
E-mail contacto@iets.org.co

Grupo de expertos metodológicos

Participante	Filiación	Especialidad	Intereses declarados	Categoría	Tipo participación
Ángela Viviana Pérez (AP)	IETS	Médica, magister en Epidemiologia Clínica, especialista en Epidemiología General, especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Esperanza Peña Torres	IETS	Enfermera, magister en epidemiología Clínica, magister en Administración de Salud.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Egdda Patricia Vanegas Escamilla	IETS	Química Farmacéutica, especialista en Gerencia de la Salud Pública, magíster en Diseño y Gestión de Procesos, doctora en Ingeniería ©.	Interés intelectual: "Estoy realizando investigación en cadenas de abastecimiento de medicamentos oncológicos".	A	Participación total en el proceso
Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)	IETS	Médico, magister en Salud y Seguridad en el Trabajo.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Carlos Eduardo Pinzón Flores	IETS	Médico, magister en epidemiologia clínica, doctor en Salud Pública con área de concentración en Sistemas de Salud	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Fabio Sierra Matamoros	IETS	Psicólogo, Magister en Epidemiología Clínica.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Julieth Carolina Castillo Cañón	IETS	Enfermera, especialista en epidemiología general	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Paola Astrid Avellaneda Lozada	IETS	Economista	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

Grupo de Expertos Temáticos

Participante	Filiación	Especialidad	Intereses declarados	Categoría	Tipo participación
Nubia Muñoz	Emeritus Professor at the National Cancer Institute of Colombia. Former Unit chief at the International Agency for Research on Cancer. Visiting Scientist at the Catalan Institute of Oncology, Spain.	Doctor of Medicine and Surgery, Board of Pathology, Fellow in the Department of Pathology, Master of Public Health cancer Epidemiology.	**Interés financiero:** "Los dos últimos años he recibido remuneración por participar en un meeting anual del Global HPV Advisory Board de Merck. El honorario ha sido 8.500.000 COP cada año". **Interés intelectual:** "Durante las últimas 3 décadas he realizado investigación epidemiológica sobre canceres ligados a agentes infecciosos como jefe de una de las unidades de Epidemiologia de la Agencia Internacional para Investigación del Cáncer (IARC) en Lyon, Francia. Una parte importante de mi investigación ha sido en cáncer del cuello uterino y Virus del Papiloma Humano (VPH). Mis estudios epidemiológicos en más de 30 países a través del mundo demostraron que el VPH es la causa principal y necesaria de este cáncer, por lo cual fui nominada al premio Nobel de Medicina en el 2008".	C	El Reglamento de inhabilidades, incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS refiere: En los casos donde el comité de conflicto de intereses determine que el experto o la persona sea de vital importancia para el desarrollo de las actividades y su remplazo no sea posible debido a su experiencia o conocimiento en el tema, se podrá permitir la participación en calidad de INVITADO, de manera que este exponga o realice sus aportes en un tema específico al grupo, sin que participe en el resto del proceso de toma de decisión o de votación.
Carolina Wiesner	Directora del Instituto Nacional de Cancerología	Médica, especialista en Filosofía de las Ciencias, magister en Salud Pública,	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

Participante	Filiación	Especialidad	Intereses declarados	Categoría	Tipo participación
		Doctorada en Estudios Sociales.			
Lina María Trujillo	Coordinadora del grupo de Ginecología y Oncología del Instituto Nacional de Cancerología.	Médica cirujana, especialista en Ginecología y Obstetricia, especialista en Ginecología Oncológica, especialista en Gerencia en Salud Pública, especialista en investigación en Oncología.	**Interés Financiero:** "Recibí honorarios como investigador de vacuna contra el virus del papiloma humano, me pagaba el INC". **Interés Intelectual:** "No entiendo este conflicto, soy ginecóloga oncóloga y este es mi tema más frecuente en la atención del paciente (cáncer de cuello uterino)". **Otra Circunstancia:** "Desde el año 2002 soy investigadora de proyecto de la vacuna VPH en el INC".	A	Participación total en el proceso
Benjamín Reyes	CREA Universidad del Rosario	Médico, especialista en Medicina Interna, especialista en Reumatología, Magister en Ciencias y Farmacología.	**Interés intelectual:** "Soy profesor de medicina de la Universidad del Rosario. Trabajo con el Centro de estudio de enfermedades autoinmunes CREA, de la misma universidad. En diferentes escenarios el CREA ha comunicado su posición al respecto de la seguridad de esta vacuna. Creemos que el riesgo de generar respuestas autoinmunes después de la aplicación de esta vacuna es elevado, particularmente en pacientes con riesgos previos para este tipo de enfermedades y se han realizado algunos escritos al respecto. Se promueve desde el CREA la personalización a la hora de decidir la aplicación de esta vacuna, evaluando muy bien riesgos y beneficios. El director del CREA, Dr. Juan Manuel Anaya Cabrera,	A	Participación total en el proceso

Participante	Filiación	Especialidad	Intereses declarados	Categoría	Tipo participación
			miembro correspondiente de la Academia Nacional de Medicina ha comunicado a esta la postura del CREA frente a esta vacuna. A su vez la Academia Nacional de Medicina ha realizado una solicitud escrita al ministro de salud y protección social en relación con esta vacuna (Radicado N° 201642300467362 del Ministerio de Salud y Protección Social, del 14 de marzo de 2016). Considero que el riesgo de esta vacuna está subestimado y que sobrepasa el potencial beneficio, este aun insuficientemente evaluado". Otra circunstancia: "Mi concepto manifiesto del desfavorable balance riesgo/beneficio de esta intervención".		
Ivette Maldonado	Jefe asociada del Departamento de Ginecología Obstetricia y Reproducción Humana Fundación Santa Fe de Bogotá.	Médica, especialista en Ginecología y Obstetricia.	Interés financiero: "Investigadora Principal por la Fundación Santa Fe de Bogotá en los estudios multicéntricos, mundiales de las vacunas cuadrivalente y nonavalente patrocinados por Merck".	A	Participación total en el proceso
Sandra Beltrán	Miembro del Comité Científico de la Asociación Colombiana de Infectología.	Médica, especialista en Pediatría, especialista en Infectología Pediátrica.	Interés financiero: "Recibí dinero por viáticos en Conferencias educación continuada dirigida a Vacunadores, pediatras en eventos organizados en forma conjunto con Sociedad Colombiana de pediatría, Asociación Colombiana de Infectología (ACIN)". Otra Circunstancia:	A	Participación total en el proceso

Participante	Filiación	Especialidad	Intereses declarados	Categoría	Tipo participación
			"Soy Miembro del Comité Nacional de Practicas de Inmunización (CNPI) que da soporte técnico al Ministerio de la protección social hace ya varios años en representación ACIN".		
Mauricio González	Ginecólogo Colposcopista en la Clínica Country.	Médico, especialista en Ginecología y obstetricia, master en Ginecología Oncológica.	**Interés financiero:** "Investigador principal en el Instituto Nacional de Cancerología de la Vacuna Gardasil, protocolo V-501, para evaluar la seguridad, eficacia de la vacuna en mujeres adultas". **Interés intelectual:** "Participación en artículos científicos". **Otra circunstancia:** "Asesor del ministerio de salud, subdirección de enfermedades no transmisibles en el componente de cáncer".	A	Participación total en el proceso
Jorge Marín	Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana.	Médico, especialista en Toxicología Clínica.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Bibiana Cortés	Paciente		No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Adriana Garzón	Presidente de la Fundación Simmon Cáncer.		No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Alfonso Peña	Presidente de la Sociedad Colombiana de Toxicología.	Médico Cirujano, Toxicólogo.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Cristina Mariño	Coordinadora de Infectología Pediátrica	Médica Cirujana, Infectóloga Pediatra.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

Participante	Filiación	Especialidad	Intereses declarados	Categoría	Tipo participación
	del Hospital Militar Central.				
María Fernanda Lengua	Presidente de la Asociación Colombiana de Neurología Infantil.	Médica, especialista en Neurología Infantil, especialista en Bioética.	**Interés intelectual:** "Si, trabajo en Bolívar, y es un problema de salud pública en Colombia y en el mundo":	A	Participación total en el proceso

Grupo de apoyo

Participante	Filiación	Especialidad	Intereses Declarados	Categoría	Tipo Participación
Leidy Luis	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Administradora Financiera y de Sistemas, especialista en Gestión Administrativa.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Hernán Jaramillo	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Médico, especialista en Gerencia en Servicios de Salud, magister Economía de la Salud y del Medicamento ©.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
John López	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Comunicador social y periodista.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Claudia Díaz	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Profesional en Relaciones Internacionales y Estudios Políticos, especialista en Comunicación Corporativa.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso
Alejandro Gavilán	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Comunicador social y periodista.	No declara conflictos	A	Participación total en el proceso

Anexo 9. Informe del proceso participativo y de comunicaciones

En el presente informe, se describe el proceso llevado a cabo con el propósito de garantizar la adecuada participación de expertos, pacientes y comunidad interesada, en el desarrollo de la evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV), llevada a cabo en el marco del contrato interadministrativo N° 261 de 2016, suscrito entre el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Objetivo

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.

Métodos

Se implementó una estrategia de participación y comunicaciones integrada por cuatro elementos:

5. Identificación de actores clave: mediante consulta con el Ministerio de la Protección Social, sociedades científicas, y consulta con expertos metodológicos de la subdirección de producción de guías de práctica clínica y la subdirección de participación, deliberación y comunicaciones del IETS, se identificaron actores clave representantes de la comunidad interesada, expertos temáticos y representantes de pacientes y cuidadores.

6. Comunicación e información a la comunidad interesada: mediante un espacio en la página web del IETS, de libre acceso para la comunidad general, se socializó la información relevante del avance del proceso, se solicitó retroalimentación de documentos preliminares y remisión de evidencia pertinente para la evaluación. De forma complementaria, todos los actores clave identificados fueron informados vía correo electrónico, acerca del inicio del proceso, la publicación de cada uno de los documentos, y los momentos de la apertura y cierre de los canales para la retroalimentación y el envío de evidencia.

7. Participación de expertos temáticos: se convocaron a participar como miembros del grupo desarrollador de la evaluación, expertos temáticos representantes de las áreas del conocimiento relevantes para la identificación y evaluación de los eventos adversos de la vacuna contra el VPH, previa declaración de intereses, de acuerdo con la política de transparencia del IETS. La participación de los expertos temáticos estuvo orientada a contribuir en la discusión y acuerdo (a partir de su conocimiento y experiencia), en los siguientes puntos del proceso:

- Definición de alcance y objetivos de la revisión
- Definición de la pregunta en estructura PICO[1]
- Priorización de desenlaces
- Validación de la estrategia de búsqueda
- Remisión de evidencia pertinente para la evaluación
- Análisis y discusión de los resultados de la evidencia identificada
- Revisión de los documentos parciales y del informe final de la evaluación

8. Participación de representantes de pacientes y cuidadores: se convocaron a participar como miembros del grupo desarrollador de la evaluación, representantes de mujeres vacunadas contra el VPH y pacientes con cáncer de cuello uterino, y sus cuidadores. Su participación estuvo orientada a contribuir a la discusión y el acuerdo (a partir de su conocimiento, vivencias, valores y preferencias) en los siguientes puntos del proceso:

    - Definición de alcance y objetivos de la revisión
    - Priorización de desenlaces
    - Remisión de evidencia pertinente para la evaluación
    - Análisis y discusión de los resultados de la evidencia identificada
    - Revisión de los documentos parciales y del informe final de la evaluación

Identificación de actores clave

Comunidad interesada

Se llevó a cabo la identificación de instituciones potencialmente interesadas en aportar información y contribuir mediante retroalimentación, a la evaluación de seguridad de la vacuna contra el VPH. Las instituciones incluidas correspondieron a entidades territoriales de salud, academia, sociedades científicas, sociedades de pacientes, laboratorios farmacéuticos que producen vacunas contra el VPH, entidades aseguradoras de planes de beneficios (EAPB) e instituciones prestadores de servicios de salud (IPS). Se incluyeron en el proceso 120 instituciones de la comunidad interesada que se presentan a continuación:

Tipo Entidad	Nombre Completo	Entidad	Cargo
Academia	Alba Nidia Triana Ramírez	Universidad Pedagógica Y Tecnológica De Colombia	Decana Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Alberto Herney Campo González	Unidad Central Del Valle Del Cauca	Decano Facultad de Ciencias de la Salud

[1] P: población, I: intervención, C: comparador, O: desenlace

Tipo Entidad	Nombre Completo	Entidad	Cargo
Academia	Alejandra Salcedo Monsalve	Universidad Antonio Nariño	Decana Facultad de Medicina
Academia	Alfonso María Valencia Caicedo	Universidad Libre, Cali	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Álvaro Bustos González	Universidad Del Sinú	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Álvaro Eduardo Granados Calixto	Fundación Universitaria De Ciencias De La Salud	Decano Facultad de Medicina
Academia	Antonio Duque Quintero	Universidad De Manizales	Director Programa de Medicina
Academia	Arcadio Maya Elajalde	Corporación Universitaria Remington	Decano Escuela de Ciencias de la Salud
Academia	Carlos Alberto Palacio Acosta	Universidad De Antioquia	Decano Facultad de Medicina
Academia	Carlos Quintero Vidal	Universidad Libre, Barranquilla	Decana (E) Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Claudia Patricia Jaramillo Ángel	Universidad De Caldas	Decana Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Diego A. Forero	Universidad Antonio Nariño	Director
Academia	Diva Stella Díaz	Universidad Cooperativa De Colombia	Decana Facultad de Medicina
Academia	Enrique Gómez Marín	Universidad Del Quindío	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Ernesto José Piedrahita	Universidad del Valle	Director
Academia	Fabio Bolívar Grimaldos	Universidad Industrial De Santander	Decano Facultad de Salud
Academia	Gerardo Campo Cabal	Universidad Del Valle	Decano Facultad de Salud
Academia	Gladys Ariza	Universidad CES	Coordinador, Doctorado en Salud Pública
Academia	Gloria Eugenia Camargo Villalba	Universidad De Boyacá	Decana Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Gloria Molina Marín	Universidad de Antioquia	Coordinadora Académica del Doctorado
Academia	Gustavo Adolfo Quintero Hernández	Universidad Del Rosario	Decano Facultad de Medicina
Academia	Herman Esguerra Villamizar	Academia Nacional de Medicina	Presidente

Tipo Entidad	Nombre Completo	Entidad	Cargo
Academia	Hernando Baquero Latorre	Universidad Del Norte	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Hugo Cárdenas López	Universidad El Bosque	Decano Facultad de Medicina
Academia	Jaime Alberto Castro Díaz	Universidad Del Sinú	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Javier Antonio Gutiérrez Rodas	Universidad Cooperativa De Colombia	Decano Facultad de Medicina
Academia	Johanna Osorio Pinzón	Fundación Universitaria Navarra - Uninavarra	Decana Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	John Pablo Meza	Universidad Cooperativa De Colombia	Decano (E) Facultad de Medicina
Academia	Jorge Eliecer Bolaño Barrios	Universidad Metropolitana	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Jorge Enrique Luque Suárez	Universidad Militar Nueva Granada	Decano Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Academia	José Domingo Alarcón	Universidad Surcolombiana	Decano Facultad de Salud
Academia	José Luis Diago Franco	Universidad Del Cauca	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	José Rafael Consuegra Machado	Universidad Simón Bolívar	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Juan Carlos Ferrero Otero	Universidad Del Tolima	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Juan Carlos Lozano Pineda	Corporación Universitaria Rafael Núñez	Decano Facultad Ciencias de la Salud
Academia	Juan De Francisco Zambrano	Fundación Universitaria Sanitas	Decano Facultad de Medicina
Academia	Juan José Rey Serrano	Universidad Autónoma De Bucaramanga	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Juliana Buitrago Jaramillo	Universidad Tecnológica De Pereira	Decana (e) Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Luis Andrés Sarmiento Rodríguez	Universidad De Los Andes	Decano Facultad de Medicina
Academia	Luis Jorge Hernández	Universidad de los Andes	Coordinador de Salud Pública
Academia	Mario Hernández Álvarez	Universidad Nacional	Coordinador, Doctorado Interfacultades en Salud Pública

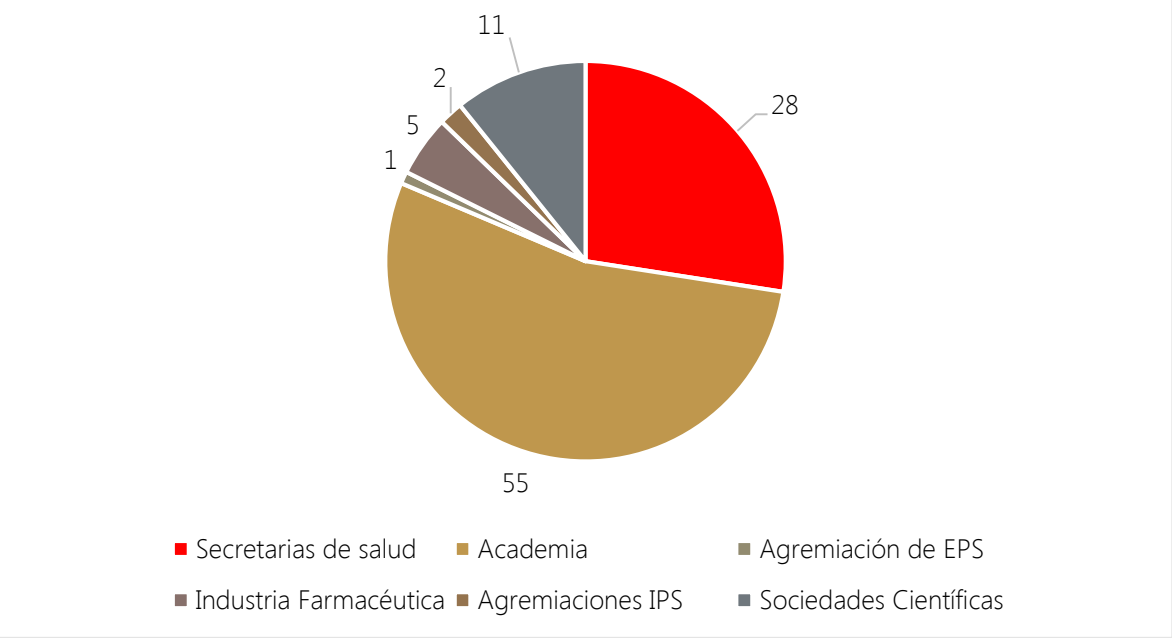
Tipo Entidad	Nombre Completo	Entidad	Cargo
Academia	Mary Bermúdez Gómez	Pontificia Universidad Javeriana	Decana Facultad de Medicina
Academia	Miguel Cotte Menéndez	Universidad Nacional	Coordinador, Programa de Toxicología
Academia	Mónica Uribe Ríos	Universidad Pontificia Bolivariana	Decana Escuela de Ciencias de la Salud
Academia	Pedro José Villamizar Beltrán	Pontificia Universidad Javeriana	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Rafael Carrillo Flórez	Universidad De La Sabana	Decano Facultad de Medicina
Academia	Ramses Hakim Murad	Universidad De Ciencias Aplicadas Y Ambientales- UDCA	Decana Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Ricardo Humberto Rozo Uribe	ASCOFAME	Director Ejecutivo
Academia	Ricardo Jiménez Mejía	Fundación Universitaria Autónoma De Las Américas	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Ricardo Posada Saldarriaga	Universidad Ces	Decano Facultad de Medicina
Academia	Rosa Isabel Milanés Pérez	Universidad De Cartagena	Decana Facultad de Medicina
Academia	Salín Ramón Touchié Meza	Universidad Cooperativa De Colombia	Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	Sol Flórez Gil	Universidad de Antioquia	Coordinadora de Posgrados Facultad Nacional de Salud Pública
Academia	Sonia María Gómez Erazo	Universidad De Nariño	Decana Facultad de Ciencias de la Salud
Academia	William Reyes Serpa	Universidad De Santander - UDES	Decano Facultad de Medicina
EPS	Juan Gonzalo López	ACEMI	Vicepresidente de Salud
Industria Farmacéutica	Alberto Bravo Borda	ASINFAR	Director Ejecutivo
Industria Farmacéutica	Andrés Felipe Ruiz	GSK	Medical Direction Pharma
Industria Farmacéutica	Carlos Fernando Torres Sandoval	Merck	Kam Acceso -Oncología
Industria Farmacéutica	Galo R. Salvador	Merck	Medical Director
Industria Farmacéutica	Jairo Andrés Camacho R.	AFIDRO	Director Médico

Tipo Entidad	Nombre Completo	Entidad	Cargo
IPS	Juan Carlos Giraldo	ACHC	Director General
IPS	Olga Lucía Zuluaga Rodríguez	ACESI	Directora Ejecutiva
Sociedad Científica	Alfonso Peña Martínez	Sociedad Colombiana de Toxicología	Presidente
Sociedad Científica	Carlos Enrique Toro Gutiérrez	Asociación Colombiana de Reumatología	Presidente
Sociedad Científica	Carmen Rosales Oliveros	Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología	Presidente
Sociedad Científica	Heli Hernández Ayazo	Asociación Colombiana de Medicina Interna - ACMI	Presidente
Sociedad Científica	Hugo Mario Galindo Salom	Sociedad de Medicina Preventiva	Presidente
Sociedad Científica	Jaime Calderón Herrera	Asociación Colombiana de Sociedades Científicas	Presidente
Sociedad Científica	Jorge Alonso Marín Cárdenas	Asociación de Toxicología Clínica Colombiana	Presidente
Sociedad Científica	Margarita Olivares Gómez	Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología	Presidente
Sociedad Científica	María Fernanda Lengua	Asociación Colombiana de Neurología Infantil	Presidente
Sociedad Científica	Nicolás Ignacio Ramos Rodríguez	Sociedad Colombiana de Pediatría	Presidente
Sociedad Científica	Pío López	Asociación Colombiana de Infectología	Presidente

Entidad	Municipio	Departamento
Secretaría de Salud del Amazonas	Leticia	Amazonas
Secretaría Seccional de Salud de Antioquia	Medellín	Antioquia
Unidad Administrativa Especial de Salud de Arauca	Arauca	Arauca
Secretaría de Salud del Atlántico	Barranquilla	Atlántico
Secretaría de Salud de Bolívar	Cartagena	Bolívar

Entidad	Municipio	Departamento
Secretaría de Salud de Boyacá	Tunja	Boyacá
Dirección Territorial de Salud de Caldas	Manizales	Caldas
Secretaria Departamental de Salud del Caquetá	Florencia	Caquetá
Secretaría de Salud de Casanare	Yopal	Casanare
Secretaría de Salud del Cauca	Popayán	Cauca
Secretaría de Salud del Cesar	Valledupar	Cesar
Secretaría Departamental de Salud	Quibdó	Chocó
Secretaría de Desarrollo de la Salud de Córdoba	Montería	Córdoba
Secretaría de Salud de Cundinamarca	Bogotá D.C.	Cundinamarca
Secretaría de Salud del Guainía	Puerto Inírida	Guainía
Secretaría de Salud del Guaviare	San José del Guaviare	Guaviare
Secretaría de Salud del Huila	Neiva	Huila
Secretaría de Salud de La Guajira	Riohacha	La Guajira
Secretaría de Desarrollo de Salud del Magdalena	Santa Marta D.T.C e H.	Magdalena
Secretaría de Salud del Meta	Villavicencio	Meta
Instituto Departamental de Salud de Nariño	Pasto	Nariño
Instituto Departamental de Salud de Norte de Santander	Cúcuta	Norte de Santander
Secretaría Departamental de Salud de Putumayo	Mocoa	Putumayo
Secretaría de Salud de Risaralda	Pereira	Risaralda
Secretaría de Salud de San Andrés	San Andrés	Archipiélago de San Andrés, Providencia y Santa Catalina
Secretaría de Salud de Sucre	Sincelejo	Sucre
Secretaría de Salud del Tolima	Ibagué	Tolima
Secretaría de Salud del Valle del Cauca	Santiago de Cali	Valle del Cauca

Distribución de los actores de la comunidad general incluidos



Expertos temáticos

El Ministerio de Salud y Protección Social, la subdirección de producción de guías de práctica clínica y la subdirección de participación, deliberación y comunicaciones del IETS, realizaron la identificación de expertos temáticos convocados para participar en el desarrollo de la evaluación, los cuales se presentan a continuación.

Expertos temáticos convocados incluidos en el grupo desarrollador

Nombre	Entidad	Cargo	Especialidad[1]
Carolina Wiesner Ceballos	Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.	Directora general	Especialista en filosofía de las ciencias, magister en salud pública, PhD en estudios sociales
María Fernanda Lengua	Asociación Colombiana de Neurología Infantil	Presidente	Especialista en neurología infantil, especialista en bioética
Cristina Mariño Drew	Hospital Militar	Coordinadora de infectología pediátrica	Especialista en infectología pediátrica
Jorge Alonso Marín Cárdenas	Asociación de Toxicología Clínica Colombiana	Presidente	Especialista en toxicología clínica

Nombre	Entidad	Cargo	Especialidad[1]
Lina Trujillo	Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.	Coordinadora del Grupo de Ginecología Oncología	Especialista en ginecología y obstetricia, especialista en ginecología oncológica, especialista en gerencia en salud pública, especialista en investigación en oncología
Alfonso Peña Martínez	Sociedad Colombiana de Toxicología	Presidente	Especialista en toxicología
Benjamín Reyes[2]	CREA, Universidad del Rosario/Hospital Central de la Policía Nacional	Médico Especialista	Especialista en medicina interna, especialista en reumatología, candidato a magister en ciencias y farmacología
Ivette Cristina Maldonado	Fundación Santa Fe de Bogotá	Jefe asociada del Departamento de Ginecología Obstetricia y Reproducción Humana	Especialista en ginecología y obstetricia
Sandra Beltrán Higuera	Asociación Colombiana de Infectología	Comité Científico	Médico, especialista en pediatría, especialista en infectología pediátrica.
Mauricio González Castañeda	Clínica el Country	Ginecólogo oncólogo	Especialista ginecología, magister en ginecología oncológica
Felipe Camilo González Malaver	Asociación Colombiana de Reumatología	Reumatólogo	Especialista en medicina interna, Fellow en reumatología, especialista en epidemiología clínica.

E.S.E: Empresa Social del Estado; CREA: Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes

1. La profesión de todos los expertos participantes es medicina
2. En correo electrónico remitido el 06 de Junio, el doctor Benjamín Reyes, reumatólogo del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) de la Universidad del Rosario, comunicó su decisión de no continuar haciendo parte del grupo de expertos, razón por la cual se solicitó nuevamente a la Sociedad Colombiana de Reumatología la delegación de un experto para participar en el proceso, razón por la cual, desde esa fecha, fue incluido el doctor Felipe Camilo González Malaver, médico reumatólogo de la Universidad El Bosque

Expertos temáticos convocados no incluidos en el grupo desarrollador

Nombre	Entidad	Cargo	Especialidad[1]
Pilar Julieta Acosta González[2]	Asociación de Toxicología Clínica Colombiana	Vicepresidente	Especialista en administración en salud ocupacional, especialista en docencia universitaria, especialista en toxicología clínica.
Edgar Iván Ortiz[2]	FECOLSOG	Presidente	Especialista en ginecología y obstetricia - Laparoscopia

Nombre	Entidad	Cargo	Especialidad[1]
Carlos Enrique Toro Gutiérrez[3]	Asociación Colombiana de Reumatología	Presidente	Especialista en medicina interna, especialista en reumatología.
Ángela María Ruiz-Sternberg[2]	Universidad del Rosario	Profesora Titular	Especialista en epidemiología clínica, especialista médico - quirúrgica en ginecología y obstetricia, magister en epidemiologia, fellowship en *Reproductive Immunology and Surgery.*
Jenny Paola Varela[2]	Ninguna	No aplica	Especialista en medicina interna, especialista en reumatología.
Nubia Muñoz[4]	Ninguna	No aplica	Especialista en epidemiología, subespecialista en patología y virología
Juan Manuel Anaya Cabrera[5]	CREA, Universidad del Rosario	Director	Especialista en medicina interna y reumatología, PhD en biología, *Postdoctoral Research Fellow*

FECOLSOG: Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología; **CREA:** Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes

1. La profesión de todos los expertos participantes es medicina
2. Manifestó que por razones personales no le es posible participar en el proceso
3. Delegó un representante de la Asociación Colombiana de Reumatología para participar en el proceso
4. El comité de conflictos de interés le otorgó nivel de participación C, lo que implica su inhabilidad para participar como experto temático en el proceso
5. Manifestó que por razones personales y por desacuerdos con el alcance del proceso su decisión es no hacer parte de la evaluación

Representantes de pacientes y cuidadores

Se convocaron a participar pacientes, cuidadores y asociaciones de pacientes que representan pacientes con cáncer de cuello uterino o mujeres que han recibido la vacuna contra el VPH, incluyendo aquellas que presentaron posibles eventos adversos. Los pacientes y cuidadores convocados se presentan a continuación:

Nombre	Entidad	Rol
Fabiola Mejía Garnica	Ninguna	Paciente
Mónica León del Rio[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Cuidadora
Andri Julieth Hurtado[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Paciente
María Paula Escobar[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Paciente
María del Pilar Pomar	Fundación SIMMON Cáncer	Paciente
Bibiana Cortés Zabala	Fundación SIMMON Cáncer	Paciente

Nombre	Entidad	Rol
Dulia Molina González	Fundación SIMMON Cáncer	Paciente
Rocío Domínguez[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Cuidadora
Fredy Alberto Escobar[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Cuidador
Luzmila Muñoz[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Cuidadora

1. Los representantes de la Asociación Reconstruyendo Esperanza asistieron a la reunión de representantes de pacientes y cuidadores, luego de lo cual manifestaron su decisión de no participar en el proceso, dado que el objetivo y la metodología de la evaluación no son acordes con sus expectativas y necesidades, por no incluir el análisis de los casos individuales de los pacientes con posibles eventos adversos en Colombia.

Comunicación e información a la comunidad interesada

Socialización de documentos y solicitud de información

Se diseñó un mini sitio en el portal web del IETS, con el propósito de socializar los documentos preliminares de la evaluación, solicitar retroalimentación de los mismos, solicitar la remisión de evidencia relevante para la evaluación y socializar los documentos finales. La información publicada puede ser consultada en el siguiente enlace: http://www.iets.org.co/Paginas/evaluacion_seguridad_vph.aspx

A continuación se describen los documentos publicados y las solicitudes de información realizadas mediante el portal web del IETS; los tiempos de recepción de comentarios de retroalimentación y de remisión de evidencia:

Nombre del documento	Fecha de publicación	Fecha límite recepción comentarios	Observaciones
Invitación a la comunidad en general	17 de mayo de 2016	No aplica	El objetivo de esta publicación fue informar a la comunidad científica, miembros de la academia, representantes de la industria de la salud, representantes de pacientes y comunidad en general, el inicio a una evaluación de la seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH).
Protocolo preliminar	17 de mayo de 2016	23 de mayo de 2016	La información presentada y publicada en el protocolo preliminar de la evaluación se publicó con el fin de ser consultada y comentada hasta el día 23 de mayo de 2016.
Protocolo de la evaluación de seguridad de la vacuna	25 de mayo de 2016	No aplica	En este documento se describe la metodología, el objetivo y el alcance de la evaluación, y la pregunta que especifica: la población de interés, la intervención en evaluación, el comparador de

Nombre del documento	Fecha de publicación	Fecha límite recepción comentarios	Observaciones
contra el virus del papiloma humano			esta intervención, y los desenlaces en salud evaluados.
Recepción de estudios epidemiológicos	25 de mayo de 2016	29 de mayo de 2016	Hasta el 29 de mayo de 2016, se recibieron estudios epidemiológicos que presentaran información respecto a la seguridad de la vacuna contra el VPH, mediante el diligenciamiento de un formulario, en el que se solicitó adjuntar los archivos correspondientes en formato PDF.
Informe de la primera reunión de expertos	27 de mayo de 2016	No aplica	Documento en donde se documenta la primera reunión de expertos de la evaluación de seguridad de la vacuna contra el VPH, la cual tuvo como objetivo definir los aspectos metodológicos clave para ajustar el protocolo de la evaluación. Los puntos discutidos y los ajustes acordados son presentados en este informe.
Informe de identificación y análisis de conflictos de intereses	Junio 8 de 2016	No aplica	En el documento publicado el miércoles 8 de junio se presenta el informe donde se describe el procedimiento adelantado para la identificación y análisis de los intereses declarados por el grupo de expertos temáticos, expertos metodológicos y el grupo de apoyo y sus posibles conflictos relacionados con la evaluación de seguridad y efectividad de la vacuna contra el virus del papiloma humano – VPH-.

Como producto de la solicitud de evidencia a los diferentes actores clave identificados, luego de la eliminación de cuatro duplicados, se obtuvieron 62 referencias (9, 19, 21, 27, 28, 31, 59, 61, 64, 67, 76-78, 82, 88, 89, 91, 94, 98, 103, 106, 107, 109, 110, 112, 113, 116, 118, 126, 129-132, 135, 138-165) que fueron incluidas en el proceso de selección, y las cuales incluyen tres estudios observacionales que reportan posibles eventos adversos de la vacuna contra el VPH en población colombiana (78, 88, 106).

Comunicación con los actores clave

Mediante comunicación vía correo electrónico, se envió información oportuna a todos los actores clave identificados, previamente descritos, acerca de los siguientes puntos:

- Inicio del proceso de evaluación
- Publicación de documentos en el sitio web del IETS

- Procedimientos, canales, y fechas de inicio y finalización de la recepción de comentarios de retroalimentación de documentos publicados
- Procedimientos, canales, y fechas de inicio y finalización de la recepción de evidencia pertinente para la evaluación

Información no recibida

De los 28 correos electrónicos enviados a las secretarías o entidades gubernamentales de salud, los siguientes ocho no fueron aceptados por los buzones electrónicos y por tanto, la información no pudo ser recibida por sus destinatarios:

Entidad	Municipio	Dpto.	Correo	Fecha de devolución
Secretaría de Salud del Atlántico	Barranquilla	Atlántico	dpelaez@atlantico.gov.co	17/05/2016 1:28 p.m.
Secretaría de Salud de Bolívar	Cartagena	Bolívar	w.jaimes@secsaludbolivar.gov.co	17/05/2016 1:28 p.m.
Secretaría de Salud del Cauca	Popayán	Cauca	oospina@cauca.gov.co	17/05/2016 1:28 p.m.
Secretaría de Salud de La Guajira	Riohacha	Guajira	guajirasalud@yahoo.com	17/05/2016 1:28 p.m.
Secretaría de Desarrollo de Salud del Magdalena	Santa Marta	Magdalena	ycharris123@latinmail.com	17/05/2016 2:14 p.m.
Secretaría de Salud del Meta	Villavicencio	Meta	jorgeboshell@saludmeta.gov.co	17/05/2016 2:14 p.m.
Instituto Departamental de Salud de Nariño	Pasto	Nariño	sgomez@idsn.gov.co	17/05/2016 2:14 p.m.
Instituto Departamental de Salud de Norte de Santander	Cúcuta	Norte de Santander	Asesores_secsalud@hotmail.com	17/05/2016 2:14 p.m.

Depto: Departamento

De los 55 correos electrónicos enviados a la academia, tres no fueron aceptados por los buzones electrónicos:

Nombre	Entidad	Cargo	Correo	Fecha de devolución
Carlos Quintero Vidal	Universidad Libre, Barranquilla	Decano	equintero@unilibrebaq.edu.co	Mar 17/05/2016 9:11 a.m.
John Pablo Meza	Universidad Cooperativa De Colombia	Decano	pablo.meza@ucc.edu.co	Mar 17/05/2016 9:14 a.m.

Nombre	Entidad	Cargo	Correo	Fecha de devolución
Jaime Alberto Castro Díaz	Universidad Del Sinú	Decano	secrec@unicartagena.edu.co	Mar 17/05/2016 9:18 a.m.

Participación de expertos temáticos, y representantes de pacientes y cuidadores

Con el propósito de garantizar la adecuada participación de los expertos temáticos, y de los representantes de pacientes y cuidadores en el desarrollo de la evaluación de seguridad de la vacuna contra el VPH, se envió a todos los expertos y representantes incluidos información técnica relevante, además de la información previamente descrita para todos los actores clave, y se llevaron a cabo momentos de participación de acuerdo con los objetivos de participación de cada tipo de actor.

Remisión de información técnica

Con el fin de proporcionar a los expertos temáticos y los representantes de pacientes y cuidadores la información requerida para su adecuada participación en el proceso, se remitieron, vía correo electrónico, los siguientes documentos:

Documento enviado	Destinatario	Fecha de envío	Observaciones
Carta de invitación y lista de chequeo de la guía del grupo Care Reports CARE	Actores generales Expertos Pacientes	16, 17 y 18 de mayo de 2016	El objetivo de esta publicación fue informar a la comunidad científica, miembros de la academia, representantes de la industria de la salud, representantes de pacientes y comunidad en general, los avances del proceso, la posibilidad de enviar sus comentarios a los documentos preliminares y remitir estudios epidemiológicos que reporten eventos adversos relacionados con el uso de la vacuna a través del mini sitio disponible en la página web del IETS.
Documento preliminar	Expertos Pacientes	18 de mayo	Se envió el documento preliminar a los expertos y pacientes invitados a la reunión del 23 de mayo para su revisión y aportes previos.
Solicitud de componente ético	Expertos Pacientes	20 de mayo	Se solicitó el componente ético dando cumplimiento a la política de trasparencia previo a la realización de reuniones concernientes a un proyecto adelantado por el IETS.
Envío de link para la conexión Webex	Expertos Pacientes	23 de mayo	Se remitió link para conexión Webex, con el fin de que los expertos y pacientes que no pudieran asistir presencialmente a la reunión programada el 23 de mayo pudieran participar.

Documento enviado	Destinatario	Fecha de envío	Observaciones
Carta informando los ajustes al documento preliminar y lista de chequeo de la guía del grupo Care Reports CARE.	Actores generales Expertos Pacientes	25 de mayo de 2016	Se informó a la comunidad en general acerca de los ajustes realizados al documento preliminar disponible para consulta de los interesados, la fecha límite de recepción de evidencia y comentarios acerca de este documento.
Documento preliminar	Expertos Pacientes	27 de mayo de 2016	Envío del documento preliminar a expertos que participaron en el proceso.
Invitación a la reunión con representantes de pacientes y cuidadores	Pacientes	7 de junio de 2016	Se invitó a los pacientes a la socialización del proceso de evaluación de seguridad y efectividad de la vacuna contra el virus – VPH-.

Primera reunión del grupo desarrollador

El día 23 de mayo del año en curso, se llevó a cabo una reunión con los miembros del grupo desarrollador de la evaluación, que incluyó dos expertos metodológicos del IETS, siete expertos temáticos, dos representantes de pacientes y un observador. Se utilizó la metodología de consenso informal para moderar la discusión y el desarrollo de los siguientes puntos:

1. Presentación general del proceso de la evaluación y puntualización del papel de los expertos temáticos y representantes de pacientes.
2. Discusión y ajuste del objetivo de la evaluación.
3. Discusión y ajuste del alcance de la evaluación.
4. Discusión y ajuste de la pregunta PICO.
5. Observaciones generales acerca del documento del protocolo preliminar.
6. Priorización de desenlaces.
7. Discusión y ajuste de la estrategia de búsqueda.

Todos los participantes 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.
La información de los participantes de la reunión es presentada a continuación:

Nombre	Entidad	Cargo	Especialidad[1]	Nivel de participación[2]
Carolina Wiesner Ceballos	Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.	Directora general	Especialista en filosofía de las ciencias, magister en	A

Nombre	Entidad	Cargo	Especialidad[1]	Nivel de participación[2]
			salud pública, PhD en estudios sociales	
María Fernanda Lengua	Asociación Colombiana de Neurología Infantil	Presidente	Especialista en neurología infantil, especialista en bioética	A
Cristina Mariño Drew	Hospital Militar	Coordinadora de infectología pediátrica	Especialista en infectología pediátrica	A
Jorge Alonso Marín Cárdenas	Asociación de Toxicología Clínica Colombiana	Presidente	Especialista en toxicología clínica	A
Lina Trujillo	Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.	Coordinadora del Grupo de Ginecología Oncología	Especialista en ginecología y obstetricia, especialista en ginecología oncológica, especialista en gerencia en salud pública, especialista en investigación en oncología	A
Alfonso Peña Martínez	Sociedad Colombiana de Toxicología	Presidente	Especialista en toxicología	A
Benjamín Reyes	CREA Universidad del Rosario/Hospital Central de la Policía Nacional	Médico Especialista	Especialista en medicina interna, especialista en reumatología, magister en ciencias y farmacología	A
Ivette Cristina Maldonado	Fundación Santa Fe de Bogotá	Jefe asociada del Departamento de Ginecología Obstetricia y Reproducción Humana	Especialista en ginecología y obstetricia	A
Ángela Viviana Pérez	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica	Magister en epidemiologia clínica, especialista en epidemiología general, especialista en gestión de salud pública y seguridad social	A
Juan Camilo Fuentes	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Epidemiólogo Junior	Magister en salud y seguridad en el trabajo	A

Nombre	Entidad	Cargo	Especialidad[1]	Nivel de participación[2]
Bibiana Cortés Zabala	Fundación SIMMON Cáncer	Representantes de pacientes	No aplica	A
Dulia Molina González	Fundación SIMMON Cáncer	Representantes de pacientes	No aplica	A
Adriana Garzón[3]	Fundación SIMMON Cáncer	Presidente	No aplica	A

1. La profesión de todos los expertos participantes es medicina
2. Categoría definida por el comité de conflictos de interés, de acuerdo con la metodología establecida para este propósito por el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, La categoría A implica que no existe ningún conflicto de interés que límite la participación de una persona en el proceso.
3. Participante en calidad de observadora

Reunión con representantes de pacientes y cuidadores

El día 10 de junio del año en curso se llevó a cabo una reunión con representantes de pacientes y cuidadores con el propósito de socializar los avances en el proceso, aclarar sus dudas acerca de éste, y conocer sus expectativas y opiniones, a partir de sus vivencias, valores y preferencias.

Todos los participantes 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.

La información de los participantes de la reunión es presentada a continuación:

Nombre	Entidad	Rol
Fabiola Mejía Garnica	Ninguna	Paciente
Mónica León del Rio[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Cuidadora
Andri Julieth Hurtado[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Paciente
María Paula Escobar[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Paciente
Rocío Domínguez[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Observadora
Fredy Alberto Escobar[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Observador
Luzmila Muñoz[1]	Asociación Reconstruyendo Esperanza	Observadora

1. Los representantes de la Asociación Reconstruyendo Esperanza asistieron a la reunión de representantes de pacientes y cuidadores, luego de lo cual manifestaron su decisión de no participar en el proceso, dado que el objetivo y la metodología de la evaluación no son acordes con sus expectativas y necesidades, por no incluir el análisis de los casos individuales de los pacientes con posibles eventos adversos en Colombia.

Segunda reunión del grupo desarrollador

El día 14 de julio del año en curso, se llevó a cabo una reunión con los miembros del grupo desarrollador de la evaluación, que incluyó dos expertos metodológicos del IETS y cinco expertos

temáticos. Se utilizó la metodología de consenso informal para moderar la discusión y lograr acuerdo respecto a los puntos clave del análisis de los resultados obtenidos en la revisión sistemática de la literatura.

Todos los participantes 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.

La información de los participantes de la reunión es presentada a continuación:

Nombre	Entidad	Cargo	Especialidad[1]	Nivel de participación[2]
María Fernanda Lengua	Asociación Colombiana de Neurología Infantil	Presidente	Especialista en neurología infantil, especialista en bioética	A
Cristina Mariño Drew	Hospital Militar	Coordinadora de infectología pediátrica	Especialista en infectología pediátrica	A
Jorge Alonso Marín Cárdenas	Asociación de Toxicología Clínica Colombiana	Presidente	Especialista en toxicología clínica	A
Lina Trujillo	Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.	Coordinadora del Grupo de Ginecología Oncología	Especialista en ginecología y obstetricia, especialista en ginecología oncológica, especialista en gerencia en salud pública, especialista en investigación en oncología	A
Ivette Cristina Maldonado	Fundación Santa Fe de Bogotá	Jefe asociada del Departamento de Ginecología Obstetricia y Reproducción Humana	Especialista en ginecología y obstetricia	A
Ángela Viviana Pérez	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica	Magister en epidemiologia clínica, especialista en epidemiología general, especialista en gestión de salud pública y seguridad social	A

Nombre	Entidad	Cargo	Especialidad[1]	Nivel de participación[2]
Juan Camilo Fuentes	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Epidemiólogo Junior	Magister en salud y seguridad en el trabajo	A

Anexo 10. Perfiles GRADE de la evidencia de seguridad de la vacuna contra el VPH

Alteraciones autoinmunes sistémicas

Lupus eritematoso sistémico

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Lupus eritematoso sistémico

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Lupus eritematoso sistémico (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	11/230005 (0.0%)	74/2374231 (0.0%)	**RR 1.35** (0.69 a 2.67)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Lupus eritematoso sistémico (Chao, 2012) (1512*) (72)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	10/87771	58/561050	**Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 1.07** (0.69 a 1.60)	**-- por 1000 paciente(s) por years** (de -- a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Lupus eritematoso sistémico (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 2.39** (0.25 a 30.86)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Lupus eritematoso sistémico (Geier, 2015) (3486*) (77)												
1		serio [1]	no es serio		no es serio	fuerte asociación	13 casos 22011 Controles			-		CRÍTICO

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
	estudios observacionales			no es serio			-	-	OR 5.3 (1.5 a 20.5)	0 menos por 1.000	⊕⊕◯◯ BAJA	

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Síndrome de Behcet

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síndrome de Behcet (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	fuerte asociación	5/230.025 (2.2%)	13/2374231 (0.0%)	**RR 3.37** (1.05 a 10.80)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **I:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95 % es significativamente amplio

Alteraciones de los vasos sanguíneos

Fenómeno de Raynaud

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedad de Raynaud

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedad de Raynaud (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Vacuna bivalente contra el VPH=n:0 (0.00% IC:0.00-0.02) Control: n=2 (0.01% IC:0.00-0.04)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Enfermedad de Raynaud (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	37/229939 (0.0%)	218/2373798 (0.0%)	**RR 1.67** (1.14 a 2.44)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Vasculitis no especificada

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Vasculitis no especificada

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Vasculitis (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 1.00** (0.13 a 7.47)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 7 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Vasculitis (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	14/229959 (0.0%)	89/2373826 (0.0%)	**RR 1.55** (0.83 a 2.88)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Vasculitis (Geier, 2015) (3486*) (77)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [3]	fuerte asociación	11 casos 16892 Controles		**OR 4.00** (1.01 a 16.40)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
							-	-		**0 menos por 1.000**		

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable
3. Intervalo de confianza significativamente alto

Enfermedades no especificadas del sistema circulatorio

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedades no especificadas del sistema circulatorio

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedades no especificadas del sistema circulatorio (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	449/189629 (0.2%)	442/189629 (0.2%)	**OR 1.1** (1.0 a 1.3)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 1 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Alteraciones del sistema auditivo

Alteraciones no específicas del sistema auditivo

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Alteraciones no especificadas del sistema auditivo

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Alteraciones no especificadas del sistema auditivo (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	282/189629 (0.1%)	230/189629 (0.1%)	**OR 1.2** (1.0 a 1.5)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 1 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Otitis media

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Otitis media

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Otitis media (Wheeler, 2011) (925*) (29)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I: 0.9% - 3.3%				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo

Tinnitus

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Tinnitus

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tinnitus (Wilkin, 2010) (1513*) (56)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.92 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Alteraciones del sistema cardio – respiratorio

Alteraciones cardiacas no especificadas

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Alteraciones cardiacas no especificadas

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedades cardiacas (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	375/189629 (0.2%)	333/189629 (0.2%)	**OR 1.1** (0.1 a 1.3)	**0 menos por 1.000** (de 1 más a 2 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	62/189629 (0.0%)	42/189629 (0.0%)	OR 1.5 (1.0 a 2.2)	0 menos por 1.000	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Hipertensión arterial

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Hipertensión arterial

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Hipertensión arterial (Naud, 2014) (3406*) (39)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Vacuna bivalente contra el VPH: n = 5 (2.2%; IC 95%: 0.7-5.1) Placebo: n = 2 (0.9%; IC 95%: 0.1-3.4)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo

Alteraciones sistema endocrino

Bocio

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Bocio

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Bocio (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno			**RR 0.85** (0.40 a 1.70)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 2 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Enfermedad de Graves

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedad de Graves

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedad de Graves (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	27/229914 (0.0%)	237/2373554 (0.0%)	**RR 1.05** (0.69 a 1.61)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Enfermedad de Graves-Basedow (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [3]	ninguno			**RR 2.24** (0.41 a 15.15)	**2 menos por 1.000** (de 0 menos a 15 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Enfermedad de Graves (Chao, 2012) (1512*) (72)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	16/87771	145/561050	**Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.72** (0.50 a 1.01)	**-- por 1000 paciente(s) por years** (de -- a --)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Enfermedad de Hashimoto

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedad de Hashimoto

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedad de Hashimoto (Chao, 2012) (1512*) (72)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	92/87771	452/561050	**Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 1.29** (1.08 a 1.56)	**-- por 1000 paciente(s) por years** (de -- a --)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Enfermedad de Hashimoto (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	50/229751 (0.0%)	560/2371866 (0.0%)	**RR 1.12** (0.82 a 1.52)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Hipertiroidismo

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Hipertiroidismo

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipertiroidismo (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 0.74** (0.19 a 2.46)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 2 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Otro hipertiroidismo (No tiroiditis de Hashimoto) (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	23/229946 (0.0%)	250/2373629 (0.0%)	**RR 0.99** (0.63 a 1.55)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Hipotiroidismo

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Hipotiroidismo

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hipotiroidismo (Naud, 2014) (3406*) (39)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Vacuna bivalente contra el VPH: 2 (0.9%; IC 95%: 0.1-3.4) Placebo: 1 (0.5 %; IC 95%: 0.0-2.6)				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Hipotiroidismo (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno			**RR 0.74** (0.39 a 1.37)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 1 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Hipotiroidismo (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [2]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	79/229563 (0.0%)	1018/2368919 (0.0%)	**RR 0.90** (0.71 a 1.14)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. Riesgo moderado de sesgo
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Tiroiditis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Tiroiditis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tiroiditis (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 1.75** (0.44 a 8.14)	**2 menos por 1.000** (de 0 menos a 8 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Diabetes mellitus

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Diabetes mellitus

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Diabetes mellitus (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 0.53** (0.01 a 7.32)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 7 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Diabetes mellitus (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	26/189629 (0.0%)	12/189629 (0.0%)	**OR 2.2** (1.1 a 4.4)	**0 menos por 1.000**	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Diabetes mellitus tipo 1 (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	99/228965 (0.0%)	975/2363153 (0.0%)	**RR 1.29** (1.03 a 1.62)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Diabetes mellitus tipo 1 (Grimaldi-Bensouda, 2014) (3479*) (76)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	50 casos 240 Controles		**OR 1.2** (0.4 a 3.6)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		**0 menos por 1.000**		
Diabetes Mellitus (Chao, 2012) (1512*) (72)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/87771	101/561050	**Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.57** (0.47 a 0.73)	**-- por 1000 paciente(s) por years** (de -- a --)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Enfermedad de Adisson

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedad de Adisson

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Enfermedad de Adisson (Verstraeten, 2008) (127*) (58)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Vacuna bivalente contra el VPH: n = 0 (0.00% IC:0.00-0.02) Control: n = 1 (0.01% IC:0.00-0.03)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Alteraciones del sistema gastrointestinal

Colitis ulcerativa

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Colitis ulcerativa

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Colitis ulcerativa (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 1.43** (0.18 a 11.41)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 11 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Colitis ulcerativa (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	35/229889 (0.0%)	350/2373288 (0.0%)	**RR 0.71** (0.49 a 1.03)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Enfermedad celiaca

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedad celiaca

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedad celiaca (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	107/228820 (0.0%)	1413/2358918 (0.1%)	**RR 1.10** (0.90 a 1.36)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Enfermedad de colon irritable

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedad de colon irritable

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedad de colon irritable (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 1.00** (0.08 a 7.49)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 7 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Enfermedad de Crohn

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedad de Crohn

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedad de Crohn (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 0.60** (0.05 a 4.61)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 5 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Enfermedad de Crohn (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	47/229825 (0.0%)	539/2372337 (0.0%)	**RR 0.85** (0.62 a 1.17)	**0 menos por 1.000**	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Gastritis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Gastritis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Gastritis (Naud, 2014) (3406*) (39)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Vacuna bivalente contra el VPH: 5 (2.2%; IC 95%: 0.7-5.1) Placebo: 2 (0.9%; IC 95%: 0.1-3.4)				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo alto de sesgo

Proctitis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Proctitis

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Proctitis (Verstraeten, 2008) (127*) (58)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Vacuna bivalente contra el VPH: n = 1 (0.01% IC:0.00-0.03 Control: n = 0 (0.01% IC:0.00-0.02)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Alteraciones no especificadas del sistema nervioso

Enfermedades no especificadas del sistema nervioso y órganos de los sentidos

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedades no especificadas del sistema nervioso y órganos de los sentidos

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Enfermedades del sistema nervioso y órganos de los sentidos (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1036/189629 (0.5%)	1012/189629 (0.5%)	**OR 1.0** (0.9 a 1.1)	**0 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Parálisis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Parálisis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Parálisis (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20/229574 (0.0%)	302/2367206 (0.0%)	**RR 0.56** (0.35 a 0.90)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo alto de sesgo

Alteraciones del sistema nervioso central

Esclerosis múltiple

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo

Fecha: 08 / 07 /2016

Pregunta: Esclerosis múltiple

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Esclerosis múltiple (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 1.00** (0.10 a 78.59)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 79 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Esclerosis múltiple (Scheller, 2015) (3477*) (67)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	73/789082 (0.0%)	4208/3194742 (0.1%)	**RR 0.90** (0.70 a 1.15)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Esclerosis múltiple (Langer-Gould, 2014) (3523*) (80)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	0 casos 0 Controles		**OR 1.60** (0.79 a 3.25)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		**0 menos por 1.000**		
Esclerosis múltiple (Chao, 2012) (1512*) (72)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	3/87771	14/561050	**Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 1.37** (0.74 a 3.20)	**-- por 1000 paciente(s) por years** (de -- a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Otras enfermedades desmielinizantes (No esclerosis múltiple)

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Otras enfermedades desmielinizantes (No esclerosis múltiple)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Otras enfermedades desmielinizantes (No esclerosis múltiple) (Scheller, 2015) (3477*) (67)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	90/789082 (0.0%)	3154/3194742 (0.1%)	**OR 1.00** (0.80 a 1.26)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Otras enfermedades desmielinizantes (Chao, 2012) (1512*) (72)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	1/87771	9/561050	**Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.71** (0.38 a 2.13)	**-- por 1000 paciente(s) por years** (de -- a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Desmielinización central (Grimaldi-Bensouda, 2014) (3479*) (76)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	52 casos 338 Controles		**OR 0.3** (0.1 a 0.9)	-	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		**0 menos por 1.000**		
Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (Langer-Gould, 2014) (3523*) (80)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	0 casos 0 Controles		**OR 1.05** (0.62 a 1.78)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	-		**0 menos por 1.000**		

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Epilepsia

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Epilepsia

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Epilepsia (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	116/227897 (0.1%)	1701/2351894 (0.1%)	**RR 0.66** (0.54 a 0.80)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Eventos cerebrovasculares

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Eventos cerebrovasculares

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Eventos cerebrovasculares en mujeres entre 9-17 años (Gee, 2011) (291*) (66)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 2.656 / personas año	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos cerebrovasculares en mujeres entre 18-26 años (Gee, 2011) (291*) (66)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 7.454 / personas año	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Síndrome clínico aislado

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Síndrome clínico aislado

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síndrome clínico aislado (Langer-Gould, 2014) (3523*) (80)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [1]	ninguno	0 casos 0 Controles		OR 0.52 (0.21 a 1.26)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		0 menos por 1.000		

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Enfermedades no especificadas del sistema nervioso central

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedades no especificadas del sistema nervioso central

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Condiciones del sistema nervioso central (Geier, 2015) (3486*) (77)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	75 casos 21936 Controles		**OR 1.80** (1.04 a 2.90)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	-		**0 menos por 1.000**		

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. Intervalo de confianza significativamente amplio

Desordenes del sistema nervioso periférico

Síndrome de Guillain-Barré

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Síndrome de Guillain-Barré

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sindrome Guillain–Barré en mujeres entre 9-10 años (Gee, 2011) (291*) (66)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.945 / personas año				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Sindrome Guillain–Barré en mujeres entre 11-14 años (Gee, 2011) (291*) (66)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 1.257 / personas año				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Sindrome Guillain–Barré en mujeres entre 15-17 años (Gee, 2011) (291*) (66)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 2.130 / personas año				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Sindrome Guillain–Barré en mujeres entre 18-26 años (Gee, 2011) (291*) (66)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 2.251 / personas año				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Síndrome de Guillain-Barré (Ojha, 2014) (1978*) (62)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/4670 (0.2%)	36/10152 (0.4%)	**RR 0.54** (0.26 a 1.10)	**2 menos por 1.000** (de 0 menos a 3 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síndrome de Guillain-Barré (Geier, 2015) (3486*) (77)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	97 casos 16887 Controles		RR 0.75 (0.42 a 1.30)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		0 menos por 1.000		
Síndrome de Guillain-Barré (Grimaldi-Bensouda, 2014) (3479*) (76)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Casos expuestos: n = 0 (0%) Controles expuestos: n = 7 (7.7 %)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Parálisis de Bell

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Parálisis de Bell

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Parálisis de Bell (Ferris, 2014) (901*) (33)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 60.2 / 100.000 personas				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Parálisis de Bell (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	41/229675 (0.0%)	480/2370195 (0.0%)	**RR 1.02** (0.72 a 1.43)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Desordenes no especificado del sistema nervioso periférico

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Desordenes del sistema nervioso periférico

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Alteraciones del sistema nervioso periférico (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	24/189629 (0.0%)	12/189629 (0.0%)	OR 2.1 (1.0 a 4.2)	0 menos por 1.000	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Síntomas sistémicos inespecíficos

Artralgia

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Artralgia

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Artralgia (Posso, 2013) (95*) (70)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 40,0 % (16,2- 63,8)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Artralgia (Sow, 2013) (1522*) (38)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (Vacuna bivalente): 1.1% I (Placebo): 0.9%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Artralgia (Gasparini, 2011) (3374*) (69)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (IC 95 %): 10.00 % (9.30–10.70)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Artralgia (Leung, 2015) (3398*) (22)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (Vacuna cuadrivalente contra el VPH): n = 67 (18.8%; IC 95%: 14.9-23.3)				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Artralgia (Klooster, 2011) (246*) (68)												
1	estudios observacionales	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 8,8%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Artralgia grado 3 (Kim, 20109) (1496*) (75)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (Vacuna contra el VPH): 0 I (Grupo Control): 0				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Artralgia (Goncalves, 2014) (2660*) (20)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [5]	441/3968 (11.1%)	310/3751 (8.3%)	**OR 1.40** (1.20 a 1.64)	**29 más por 1.000** (de 15 más a 46 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. Intervalo de confianza significativamente amplio
3. Riesgo alto de sesgo
4. No se reportaron intervalos de confianza
5. No se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación

Mialgia

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Mialgia

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mialgia (Kim, 2010) (1496*) (75)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I: Grupo VPH: 0 Grupo Control: 0				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mialgia (Sow, 2013) (1522*) (38)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	Vacuna bivalente: 2.8% Placebo: 1.9%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mialgia (Gasparini, 2011) (3374*) (69)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (IC 95 %): 16.16 % (15.30–17.02)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mialgia (Leung, 2015) (3398*) (22)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4VPH: 136 (38.2%; IC 95%: 33.1-43.5)				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Mialgia (Klooster, 2011) (246*) (68)												
1	estudios observacionales	muy serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	I: 64,9%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mialgia (Goncalves, 2014) (2660*) (68)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
12	ensayos aleatorios	no es serio	serio [4]	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [5]	1195/4116 (29.0%)	652/3897 (16.7%)	**OR 1.97** (1.77 a 2.20)	**116 más por 1.000** (de 95 más a 139 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. Riesgo alto de sesgo
3. No se reportaron intervalos de confianza
4. Se evidenció heterogeneidad importante
5. No se evaluó probabilidad de sesgo de publicación

Uso reducido del brazo

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Uso reducido del brazo

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mialgia (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 10,5%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Fiebre

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Fiebre

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Fiebre (Posso, 2013) (95*) (70)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 10,0% (–4,6-24,6)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Giuliano, 2015) (287*) (44)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 1.38 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Joura, 2015) (1053*) (21)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	Vacuna nonavalente: 357 (5 %) Vacuna cuadrivalente: 301 (4.3 %)				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Fiebre mayor de 39°C (Kim, 2010) (1496*) (75)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (Grupo vacuna contra el VPH): 1 (0,2%) (IC 0,0-1,2%) I (Grupo Control): 0				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Sow, 2013) (1522*) (38)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (Vacuna bivalente): 13.4% I (Placebo): 13.4%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Jacobson, 2013) (1934*) (53)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Gasparini, 2011) (3374*) (69)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (IC 95 %): 3.32 % (2.90–3.74)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Leung, 2015) (3398*) (22)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Vacuna bivalente contra el VPH: 47 (13.2%; IC 95%: 9.9-17.2)				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Fiebre (Van Damme, 2015) (3446*) (28)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	Niñas de 9 a 15 años: 128 (6,7%) Niños de 9 a 15 años: 57 (8,6 %) Mujeres de 16 a 26 años: 32 (6,9 %)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Giacomet, 2014) (290*) (79)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (pacientes con VIH -): 0 (0 %) I (pacientes con VIH +): 4(2,8 %)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (< 5 dias) (Schilling, 2015) (880*) (52)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo concomitante (VPH + meningococo (Menactra) y DPT (Adacel): 621 vs Grupo no concomitante Meningococo (Menactra) y DPT (Adacel): 620. Diferencia de riesgo: -0,4 (-3,5 a -2,7)				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Akram Hussain, 2012) (1777*) (51)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (2VPH): 44 % I (Control): N/R				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Sangar, 2015) (1837*) (60)												
1	estudios observacionales	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	Grupo VPH bivalente: n=0 Grupo VPH tetravalente: n=1				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Mugo, 2015) (1979*) (43)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (4VPH): 10.57 % I (Placebo): 26.3 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Fiebre (Levi, 2013) (1982*) (42)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 14.87 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Esposito, 2014) (2180*) (54)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (Mujeres sanas): 0 % I (Mujeres con artritis): 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [5]	ninguno	136/189629 (0.1%)	121/189629 (0.1%)	OR 1.1 (0.9 a 1.4)	0 menos por 1.000	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Castellsagué, 2015) (3349*) (30)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	Hombres: 33 (2.4%) Mujeres: 40 (3.7%)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Garland, 2015) (3373*) (37)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	9VPH: 31 (5,1%) Placebo: 5 (1,6%)				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Sankaranarayanan, 2016) (3503*) (64)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 0.84 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Klooster, 2011) (246*) (68)												
1	estudios observacionales	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 3,6%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fiebre (Goncalves, 2014) (2660*) (20)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [6]	347/4499 (7.7%)	290/4289 (6.8%)	**OR 1.21** (1.03 a 1.42)	**13 más por 1.000** (de 2 más a 26 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. Intervalo de confianza significativamente amplio
3. Riesgo alto de sesgo
4. No se reportaron intervalos de confianza
5. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable
6. No se evaluó sesgo de publicación

Fatiga

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Fatiga

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Fatiga (Posso, 2013) (95*) (70)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 45,0 % (20,9-69,1)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fatiga (Klooster, 2011) (246*) (68)												
1	estudios observacionales	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 28,1%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fatiga (Giuliano, 2015) (287*) (44)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 2.76 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fatiga (Joura, 2015) (1053*) (21)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	Vacuna nonavalente: 166 (2.3%) Vacuna cuadrivalente: 150 (2.1%)				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Fatiga grado 3 (Kim, 2010) (1496*) (75)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (Grupo vacuna contra el VPH): 1 (0,2%) (IC 0,0-1,2%) I: Grupo Control: 2 (0,4%) (IC 0,1-1,5%)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fatiga (Sow, 2013) (1522*) (38)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (Vacuna bivalente contra el VPH):4.0% I (Placebo): 2.8%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fatiga (Jacobson, 2013) (1934*) (53)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 5 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fatiga (Gasparini, 2011) (3374*) (69)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (IC 95 %): 26.46 % (25.43–27.49)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fatiga (Leung, 2015) (3398*) (22)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Vacuna bivalente contra el VPH: 193 (54.2%; IC 95%: 48.9-59.5)				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Fatiga (Van Damme, 2015) (3446*) (28)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	Niñas de 9 a 15 años: 19 (1,0%) Niños de 9 a 15 años: 3 (0,5 %) Mujeres de 16 a 26 años: 12 (2,6 %)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Fatiga (Goncalves, 2014) (2660*) (20)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	serio [5]	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [6]	1566/4647 (33.7%)	1242/4435 (28.0%)	**OR 1.29** (1.18 a 1.42)	**54 más por 1.000** (de 35 más a 76 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. Intervalo de confianza significativamente amplio
3. Riesgo alto de sesgo
4. No se reportaron intervalos de confianza
5. Se evidenció heterogeneidad importante
6. No se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación

Congestión nasal

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Congestión nasal

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Congestión nasal (Giuliano, 2015) (287*) (44)												
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 6.89 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se presentaron intervalos de confianza

Escalofrio

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Escalofrio

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Dolor torácico (Giuliano, 2015) (287*) (44)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (IC 95 %): 20,0 % (0,6-39,4)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. Intervalo de confianza significativamente amplio

Astenia

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Astenia

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Astenia (Giacomet, 2014) (290*) (55)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (pacientes con VIH -): 2 (1,4 %) I (pacientes con VIH +): 10 (7,1 %)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Astenia (Esposito, 2014) (2180*) (54)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (Mujeres sanas): 4.76 % I (Mujeres con artritis): 6.35 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se presentaron intervalos de confianza

Adinamia

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Adinamia

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Adinamia (Klooster, 2011) (246*) (68)												
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 15.9%				⨁◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **MD:** Mean difference

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se presentaron intervalos de confianza

Dolor torácico

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Dolor torácico

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Dolor torácico (Giuliano, 2015) (287*) (44)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.69 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Lagrimeo

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Lagrimeo

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Lagrimeo (Giuliano, 2015) (287*) (44)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.69 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Linfadenitis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Linfadenitis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Linfadenitis (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	27/189629 (0.0%)	26/189629 (0.0%)	**OR 1.0** (0.6 a 1.8)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Llanto

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Llanto

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Llanto (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 4%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Mareo

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Mareo

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mareo (Giuliano, 2015) (287*) (44)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 4.83 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mareo (Joura, 2015) (1053*) (21)												
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna nonavalente: 211 (3%) Vacuna cuadrivalente: 197 (2.8%)				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Mareo (Jacobson, 2013) (1934*) (53)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mareo (Sangar, 2015) (1837*) (60)												
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Grupo VPH bivalente: n=2 Grupo VPH tetravalente: n=0				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mareo (Garland, 2015) (3373*) (37)												
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	9VPH: 18 (3%) Placebo: 5 (1,6%)				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Mareo (Sankaranarayanan, 2016) (3503*) (64)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.18 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mareo (Klooster, 2011) (246*) (68)												
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 14,7%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; CI: Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo moderado de sesgo

Síndrome Gripal

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Síndrome gripal

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Síndrome gripal (Giuliano, 2015) (287*) (44)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 19,3%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síndrome gripal (Toft, 2014) (1519*) (40)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 4.48 % I (2VPH): 4.48 %	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Síndrome gripal (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 14,7%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Dolor abdominal

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Dolor abdominal

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Dolor abdominal (Mugo, 2015) (1979*) (43)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 4.88 % I (Placebo): 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Dolor abdominal (Sankaranarayanan, 2016) (3503*) (64)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.04 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Dolor abdominal (Klooster, 2011) (246*) (68)												
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 14,2%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cólico (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [3]	no es serio	no es serio	muy serio [4]	ninguno			RR 0.66 (0.06 a 5.80)	1 menos por 1.000 (de 0 menos a 6 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Dolor abdominal (Schwarz, 2014) (3430*) (32)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 6 (0,6%)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

3. Riesgo moderado de sesgo
4. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Diarrea

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Diarrea

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Diarrea (Giuliano, 2015) (287*) (44)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 4,3%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Diarrea (Akram Hussain, 2012) (1777*) (51)												
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (2VPH): 2 % I (Control): N/R				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Diarrea (Esposito, 2014) (2180*) (54)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (Mujeres sanas): 1.59 % I (Mujeres con artritis): 1.59 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Diarrea (Klooster, 2011) (246*) (68)												
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 3,6%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Diarrea (Geier, 2015) (3486*) (77)												
1	estudios observacionales	serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles		**OR 1.01** (0.83 a 1.22)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
							-	0.0%		**0 menos por 1.000**		
Diarrea (Sankaranarayanan, 2016) (3503*) (64)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.04 %				⨁◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo moderado de sesgo

Síntomas gastrointestinales no especificados

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Eventos gastrointestinales no especificados

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos gastrointestinales (Leung, 2015) (3398*) (22)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4VPH: 69 (19.4%; IC 95%: 15.4-23.9)				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos gastrointestinales (Gasparini, 2011) (3374*) (69)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (IC 95 %): 3.92 % (3.47–4.37)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas gastrointestinales (Sow, 2013) (1522*) (38)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	Vacuna bivalente: 5.3% Placebo: 5.4%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas gastrointestinales (Goncalves, 2014) (2660*) (20)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	serio [4]	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [5]	659/4499 (14.6%)	568/4289 (13.2%)	**OR 1.13** (1.00 a 1.28)	**15 más por 1.000** (de 0 menos a 31 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. Riesgo alto de sesgo
3. No se reportaron intervalos de confianza
4. Se evidenció heterogeneidad importante
5. No se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación

Nausea

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Náusea

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Náusea (Giuliano, 2015) (287*) (44)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 2.76 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Náusea (Joura, 2015) (1053*) (21)									
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna nonavalente: 311 (4.4%) Vacuna cuadrivalente: 261 (3.7%)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Náusea (Jacobson, 2013) (1934*) (53)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 4 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Náusea (Castellsagué, 2015) (3349*) (30)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Hombres: 14 (1%) Mujeres: 31 (2.9%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Náusea (Garland, 2015) (3373*) (37)									
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	9VPH: 24 (3,9%) Placebo: 6 (2%)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Náusea (Sankaranarayanan, 2016) (3503*) (64)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.09 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Náusea (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 12,2%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Náusea (Toft, 2014) (1519*) (40)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 1.49 % I (2VPH): 2.17 %	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Náusea (Mok, 2013) (2900*) (79)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Grupo LES: n=1 (2%) Grupo control: n=0 (0%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo moderado de sesgo

Vómito

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Vómito

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Vómito (Akram Hussain, 2012) (1777*) (51)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (2VPH): 8 % I (Control): N/R	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Vómito (Esposito, 2014) (2180*) (54)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (Mujeres sanas): 1.59 % I (Mujeres con artritis): 1.59 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Vómito (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 1,4%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo alto de sesgo

Cefalea

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Cefalea

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cefalea (Posso, 2013) (95*) (70)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 50,0 % (25,7-74,3)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Giuliano, 2015) (287*) (44)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 9.65 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Joura, 2015) (1053*) (21)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	Vacuna nonavalente: 1031 (14.6%) Vacuna cuadrivalente: 969 (13.7%)				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Sow, 2013) (1522*) (38)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4(53)]	ninguno	Vacuna bivalente: 14.7 % Placebo: 17.0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Jacobson, 2013) (1934*) (53)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 8 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Gasparini, 2011) (3374*) (69)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (IC 95 %): 16.61 % (15.74–17.48)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Leung, 2015) (3398*) (22)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4VPH: 151 (42.4%; IC 95%: 37.2-47.7)				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Cefalea (Van Damme, 2015) (3446*) (28)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	Niñas de 9 a 15 años: 183 (29,5 %) Niños de 9 a 15 años: 60 (9,1 5 %) Mujeres de 16 a 26 años: 46 (9,9 %)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Giacomet, 2014) (290*) (55)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (pacientes con VIH -): 3 (2,2 %) I (pacientes con VIH +): 19 (13,5 %)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Mugo, 2015) (1979*) (43)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (4VPH): 24.8 % I (Placebo): 21.1 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Esposito, 2014) (2180*) (54)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (Mujeres sanas): 0 % I (Mujeres con artritis): 1.59 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Castellsagué, 2015) (3349*) (30)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	Hombres: 102 (7.3%) Mujeres: 138 (12.8%)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Garland, 2015) (3373*) (37)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	9VPH: 119 (19,6%) Placebo: 55 (18%)				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Sankaranarayanan, 2016) (3503*) (64)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 0.14 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Klooster, 2011) (246*) (68)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 24,3 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Senders, 2016) (930*) (46)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 4 - 6 %				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Kim, 2010) (1496*) (75)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I: Grupo VPH: 0 Grupo Control: 1 (0,2%) IC(0,0-1,1%)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Toft, 2014) (1519*) (40)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (4VPH): 3.73 % I (2VPH): 0.75 %				⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Cefalea (Denny, 2012) (1880 (50))												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I (VIH +): 19.7 % I (VIH -): 13.3 %				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Mok, 2013) (2900*) (79)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	Grupo LES: n=1 (2%) Grupo control: n=1 (2%)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cefalea (Goncalves, 2014) (2660*) (20)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	serio [5]	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [6]	1411/4499 (31.4%)	1226/4289 (28.6%)	OR 1.17 (1.06 a 1.28)	33 más por 1.000 (de 12 más a 53 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

2. Intervalo de confianza significativamente amplio
3. Riesgo alto de sesgo
4. No se reportaron intervalos de confianza
5. Se evidenció heterogeneidad importante
6. No se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación

Tos

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Tos

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Tos (Giuliano, 2015) (287*) (44)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 3.45 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Tos (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 9,9 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Disnea

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Disnea

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Disnea (Jacobson, 2013) (1934*) (53)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Disnea (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 6,1 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Síntomas sistémicos no especificados

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Síntomas generales solicitados relacionados con la vacuna

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síntomas generales solicitados relacionados con la vacuna (Skinner, 2014) (1208*) (26)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna bivalente: 1181 (41%) Placebo: 1025 (36%)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas generales (Goncalves, 2014) (2660*) (20)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [3]	523/702 (74.5%)	523/712 (73.5%)	**OR 1.07** (0.82 a 1.41)	**13 más por 1.000** (de 40 menos a 61 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. No se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación

Sudoración

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Sudoración

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sudoración (Posso, 2013) (95*) (70)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 25,0 % (4,0-46,0)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sudoración (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 3,7 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. Intervalo de confianza significativamente amplio
3. Riesgo alto de sesgo
4. No se reportaron intervalos de confianza

Alteraciones del tejido conectivo

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Desorden del tejido conectivo

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desorden del tejido conectivo (Grimaldi-Bensouda, 2014) (3479*) (76)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [1]	ninguno	43 casos 206 Controles		OR 0.8 (0.3 a 2.4)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	-		0 menos por 1.000		

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Alteraciones del sueño

Desordenes no especificados del sueño

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Desordenes no especificados del sueño

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Problemas de sueño (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 10,8%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Narcolepsia

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Narcolepsia

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Narcolepsia (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	6/230018 (0.0%)	43/2374402 (0.0%)	**RR 0.71** (0.29 a 1.79)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Alteraciones dermatológicas

Alopecia

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Alopecia

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Alopecia (Geier, 2015) (3486*) (77)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	56 casos 21955 Controles		OR 8.3 (4.5 a 15.9)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		0 menos por 1.000		

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Alteraciones no especificadas de la piel

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Alteraciones no especificadas de la piel

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Alteraciones no especificadas de la piel (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	290/189629 (0.2%)	300/189629 (0.2%)	**RR 1.0** (0.8 a 1.1)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Psoriasis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Psoriasis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Psoriasis (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 3.00** (0.34 a 4.20)	**3 menos por 1.000** (de 0 menos a 4 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Psoriasis (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	80/229540 (0.0%)	1091/2368423 (0.0%)	**RR 1.01** (0.80 a 1.28)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Lupus eritematoso cutáneo

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Lupus eritematoso cutáneo

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Lupus eritematoso cutáneo (Verstraeten, 2008) (127*) (58)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: n = 0 (0.00% IC:0.00-0.02) Control: n = 1 (0.01% IC:0.00-0.03)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Esclerodermia localizada

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Esclerodermia localizada

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Esclerodermia localizada (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	6/229976 (0.0%)	88/2374016 (0.0%)	**RR 1.04** (0.44 a 2.48)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Eritema nodoso

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Eritema nodoso

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eritema nodoso (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 1.73** (0.11 a 26.18)	**2 menos por 1.000** (de 0 menos a 26 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eritema nodoso (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	19/229935 (0.0%)	163/2373608 (0.0%)	**RR 1.05** (0.63 a 1.73)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Síndrome de Stevens Johnson

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Stevens Johnson

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Stevens Johnson (Verstraeten, 2008) (127*) (58)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: n = 1 (0.01% IC:0.00-0.03) Control: n = 0 (0.00% IC:0.00-0.02)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Vitíligo

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Vitíligo

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Vitíligo (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno			**RR 1.30** (0.73 a 1.74)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 2 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Vitíligo (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [3]	ninguno			**RR 1.00** (0.01 a 78.41)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 78 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Alteraciones hematológicas

Anemia

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Anemia

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Anemia (Naud, 2014) (3406*) (39)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 1 (0.5 %; IC 95%: 0.0-2.6) Placebo: 2 (0.9%; IC 95%: 0.1-3.4)				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo

Púrpura trombocitopénica

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Púrpura trombocitopénica

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Púrpura trombocitopénica (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: n = 2 (0.01% IC:0.00-0.04) Control: n = 0 (0.00% IC:0.00-0.02)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Púrpura trombocitopénica idiopática (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	14/229896 (0.0%)	107/2373040 (0.0%)	**RR 1.18** (0.65 a 2.17)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Púrpura trombocitopénica (Grimaldi-Bensouda, 2014) (3479*) (76)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	269 casos 1096 Controles		**OR 1.0** (0.4 a 2.6)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		**0 menos por 1.000**		

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Púrpura de Henoch-Schönlein

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Púrpura de Henoch-Schönlein

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Púrpura de Henoch-Schönlein (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	17/229365 (0.0%)	203/2369280 (0.0%)	**RR 0.89** (0.52 a 1.52)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Trombocitopenia

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Trombocitopenia

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Trombocitopenia (Geier, 2015) (3486*) (77)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	24 casos 21987 Controles		OR 1.3 (0.4 a 3.5)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		0 menos por 1.000		
Trombocitopenia inmune (Chao, 2012) (1512*) (72)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	6/87771	33/561050	Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 1.16 (0.85 a 1.83)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Alteraciones no especificadas del sistema inmunológico

Enfermedad autoinmune de nuevo inicio

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedad autoinmune de nuevo inicio

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Enfermedad autoinmune de nuevo inicio (Lehtinen, 2012) (1187*) (34)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna bivalente: 99 (1.1%) Placebo: 95 (1.0%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Enfermedad autoinmune de nuevo inicio (Skinner, 2014) (1208*) (26)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna bivalente: n = 6 Placebo: n = 7	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Enfermedad autoinmune de nuevo inicio (Sow, 2013) (1522*) (38)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Vacuna bivalente: 2 (0.4%; IC 95%: 0.1-1.6) Placebo: 2 (0.9%; IC 95%: 0.1-3.2)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Enfermedad autoinmune de nuevo inicio (Einstein, 2014) (3368*) (23)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 7 (1.3%; IC 95%: 0.5-2.6) 4VPH: 13 (2.4%; IC 95%: 1.3-4.0)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Enfermedad autoinmune de nuevo inicio (Romanowski, 2011) (3425*) (45)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (2VPH, dos dosis): 1.3 % I (2VPH, tres dosis): 1.3 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Enfermedad autoinmune de nuevo inicio (Zhu, 2014) (3454*) (25)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (intervención): 0.1 % I (control): 0.1 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo alto de sesgo

Alteraciones psicológicas y del comportamiento

Ansiedad

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Ansiedad

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Ansiedad (Giuliano, 2015) (287*) (71)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.69 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Desordenes de la atención

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Desordenes de la atención

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desórdenes de déficit de atención, conducta, y comportamiento disruptivo (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	127/189629 (0.1%)	84/189629 (0.0%)	**OR 1.5** (1.2 a 2.0)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Trastorno de déficit de atención (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	48/189629 (0.0%)	28/189629 (0.0%)	**OR 1.7** (1.1 a 2.8)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Depresión

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: **Fecha**: 08 / 07 /2016
Pregunta: Depresión

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Depresión (Naud, 2014) (3406*) (39)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 5 (2.2%; IC 95%: 0.7-5.1) Placebo: 1 (0.5 %; IC 95%: 0.0-2.6)				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo

Desordenes de la personalidad

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Desórdenes de la personalidad

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desórdenes de déficit de atención, conducta, y comportamiento disruptivo (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	26/189629 (0.0%)	15/189629 (0.0%)	**OR 1.8** (0.9 a 3.4)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Pánico

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Pánico

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Pánico (Naud, 2014) (3406*) (39)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 2 (0.9%; IC 95%: 0.1-3.4) Placebo: 1 (0.5 %; IC 95%: 0.0-2.6)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo

Alteraciones renales

Nefritis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Nefritis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Nefritis (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 0.53** (0.01 a 7.31)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 7 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Nefrolitiasis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Nefrolitiasis

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Nefrolitiasis (Naud, 2014) (3406*) (39)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 3 (1.3%; IC 95%: 0.3-3.9) Placebo: 0 (0%; IC 95%: 0.0-1.7)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo

Enfermedad crónica no especificada

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Enfermedad crónica de nuevo inicio

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Enfermedad crónica de nuevo inicio (Lehtinen, 2012) (1187*) (34)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna bivalente: 285 (3.1%) Placebo: 307 (3.3%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Enfermedad autoinmune de nuevo inicio (Skinner, 2014) (1208*) (26)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna bivalente: 142 (5%) Placebo: 162 (6%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Enfermedad autoinmune de nuevo inicio (Sow, 2013) (1522*) (38)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Vacuna bivalente: 11 (2.4%; IC 95%: 1.2-4.3) Placebo: 11 (4.9%; IC 95%: 2.5-8.5)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Enfermedad autoinmune de nuevo inicio (Einstein, 2014) (3368*) (23)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 39 (7.1%; IC 95%: 5.1-9.5) 4VPH: 43 (7.8%; IC 95%: 5.7-10.3)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Enfermedad autoinmune de nuevo inicio (Zhu, 2014) (3454*) (25)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (intervención): 0.3 % I (control): 0.4 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo alto de sesgo

Eventos adversos serios

Condiciones médicamente significativas

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Condiciones médicamente significativas

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Condiciones médicamente significativas (Einstein, 2014) (3368*) (23)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 259 (46.8%; IC 95%: 42.6-51.1) 4VPH: 226 (40.9%; IC 95%: 36.7-41.1)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo moderado de sesgo

Eventos adversos serios relacionados con la vacuna

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Eventos adversos serios relacionados con la vacuna

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Eventos adversos serios relacionados con la vacuna (Joura, 2015) (1053*) (21)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna nonavalente: 2 (0%) Vacuna cuadrivalente: 2 (0%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios relacionados con la vacuna (Castellsagué, 2015) (3349*) (30)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Hombres: 0 (0%) Mujeres: 0 (0%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios relacionados con la vacuna (Garland, 2015) (3373*) (37)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	9VPH: 1 (0,2%) Placebo: 1 (0,3%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios relacionados con la vacuna (Wheeler, 2011) (925*) (29)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 3 (0.2%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios relacionados con la vacuna (Lehtinen, 2012) (1187*) (34)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna bivalente: 10 (0.1%) Placebo: 5(0.1%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios relacionados con la vacuna (Skinner, 2014) (1208*) (26)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna bivalente: n = 5 Placebo: n = 8	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna (Castellsagué, 2011) (2657*) (27)									

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna cuadrivalente: 0 (0%) Placebo: 0 (0%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios relacionados con la vacuna (Einstein, 2014) (3368*) (23)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	2VPH: 1 4VPH: 1	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios relacionados con la vacuna (Ferris, 2014) (901*) (33)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 60.2 / 100.000 personas	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo alto de sesgo

Eventos adversos serios no especificados

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Eventos adversos serios no especificados

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos serios (Van Damme, 2015) (3446*) (28)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Niñas de 9 a 15 años: 17 (0,9%) Niños de 9 a 15 años: 11 (1,7) Mujeres de 16 a 26 años: 15 (3,2)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Schilling, 2015) (880*) (52)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Grupo concomitante (VPH+Meningococo+DPT): 3 (0,6%) Grupo no concomitante (Meningococo+DPT): 1 (0,2%)				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Akram Hussain, 2012) (1777*) (51)												
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (2VPH): 0 % I (Control): N/R				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Mugo, 2015) (1979*) (43)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 0 % I (Placebo): 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Esposito, 2014) (2180*) (54)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (Mujeres sanas): 0 % I (Mujeres con artritis): 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Sankaranarayanan, 2016) (3503*) (64)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Vesikari, 2010) (928*) (48)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Senders, 2016) (930*) (46)												
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.0 %				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Kosalaraksa, 2015) (933*) (47)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Wilkin, 2010) (1513*) (56)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Toft, 2014) (1519*) (40)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 0 % I (2VPH): 0 %				⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Yoshikawa, 2013) (2505*) (41)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 0 % I (Placebo): 0 %				⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Brabin, 2008) (2716*) (73)												
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Einstein, 2014) (3368*) (23)												
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 44 (8%; IC 95%: 5.8-10.5) 4VPH: 37 (6.7%; IC 95%: 4.8-9.1)				⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Heijstek, 2013) (3383*) (65)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (Mujeres con artritis idiopática juvenil): 0% I (Mujeres sanas): 0%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Schwarz, 2014) (3430*) (32)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	74 niñas reportaron 110 eventos adversos serios. Ninguno tuvo relación causal con la vacuna.				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Zhu, 2014) (3454*) (25)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (intervención): 1.0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Sankaranarayanan, 2016) (3503*) (64)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Luna, 2013) (3507*) (31)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Giuliano, 2011) (3522*) (24)												
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I: (Grupo intervención): 0 % I: (Grupo control): 0 % Diferencia de riego (IC 95 %): 0.0 (−0.2 - 0.2)				⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios (Lu, 2011) (3495*) (19)												
13	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	825/21916 (3.8%)	829/21940 (3.8%)	**RR 1.00** (0.91 a 1.09)	**0 menos por 1.000** (de 3 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo alto de sesgo

2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo moderado de sesgo

Eventos adversos serios en el sitio de la inyección

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Eventos adversos serios en el sitio de la inyección

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos serios en el sitio de la inyección (Villa, 2007) (1047*) (35)												
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3/6019 (0.0%)	2/6031 (0.0%)	**Diferencia de riesgos 0.0** (-0.1 a 0.2)	**-- por 1.000** (de -- a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en el sitio de la inyección (Lu, 2011) (3495*) (19)												
13	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	15/21916 (0.1%)	8/21940 (0.0%)	**RR 1.82** (0.79 a 4.20)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 1 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Muerte

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Muerte

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Muerte (Mugo, 2015) (1979*) (43)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 0 % I (Placebo): 0 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Muerte (Wheeler, 2011) (925*) (29)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0 (0%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Muerte (Vesikari, 2010) (928*) (48)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.0 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Muerte (Senders, 2016) (930*) (46)									
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.0 %	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Muerte (Kosalaraksa, 2015) (933*) (47)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Muerte (Yoshikawa, 2013) (2505*) (41)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 0 % I (Placebo): 0 %	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Muerte (Giuliano, 2011) (3522*) (24)									

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I: (Grupo intervención): 0.2 % I: (Grupo control): 0.5 % Diferencia de riego (IC 95 %): −0.4 (−0.8 - 0.01)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Muerte (Vesikari, 2015) (929*) (36)									
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna nonavalente: 0 (0%) Vacuna cuadrivalente: 0 (0%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Muerte (Villa, 2007) (1047*) (35)									
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna cuadrivalente: 7 (0.1 %) Placebo: 5 (0.1 %)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Muerte (Denny, 2012) (1880*) (50)									
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (VIH +): 0 % I (VIH -): 0 %	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Muerte (Romanowski, 2011) (3425*) (45)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (2VPH, dos dosis): 0 % I (2VPH, tres dosis): 0 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo moderado de sesgo

Eventos adversos sistémicos no especificados

Eventos adversos sistémicos

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Eventos adversos sistémicos no especificados

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos sistémicos (Mugo, 2015) (1979*) (43)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 38.62 % I (Placebo): 47.4 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos sistémicos (Vesikari, 2010) (928*) (48)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 22.0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos sistémicos (Kosalaraksa, 2015) (933*) (47)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 28.89 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos sistémicos (Yoshikawa, 2013) (2505*) (41)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 13.8 % I (Placebo): 11.3 %				⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos sistémicos (Giuliano, 2011) (3522*) (24)												
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I: (Grupo intervención): 14.1 % I: (Grupo control): 14.6 % Diferencia de riego (IC 95 %): −0.5 (−2.7 - 1.7)				⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos sistémicos (Denny, 2012) (1880*) (50)												
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (VIH +): 0.6 % I (VIH -): 0.6 %				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos sistémicos (Levin, 2010) (1758*) (49)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (4VPH): 2 % I (placebo): 3 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos sistémicos (De La Hoz, 2015) (3530*) (78)												
1	estudios observacionales	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	asociación muy fuerte	137 casos 437 Controles -	0.0%	**OR 10.8** (1.4 a 80.2)	- **0 menos por 1.000**	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos sistémicos (Schilling, 2015) (880*) (52)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Grupo concomitante(VPH+Meningococo+DPT): 445 (0,25%) Grupo no concomitante(Meningococo+DPT): 442 (0,25 %)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos sistémicos (Villa, 2007) (1047*) (35)												
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	275/448 (61.4%)	268/447 (60.0%)	**Diferencia de riesgos 1.4** (-5.0 a 7.8)	**-- por 1.000** (de -- a --)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Total de eventos sistémicos (Posso, 2013) (95*) (70)												
1	estudios observacionales	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [4]	ninguno	I: 75,0 % (54,0-96,0)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Total de eventos sistémicos (Klooster, 2011) (246*) (68)												
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 84,7%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos sistémicos (Tan, 2015) (648*) (18)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	654/2005 (32.6%)	631/1964 (32.1%)	**RR 0.90** (0.68 a 1.20)	**32 menos por 1.000** (de 64 más a 103 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo moderado de sesgo
4. Intervalo de confianza significativamente amplio

Eventos adversos sistémicos relacionados con la vacuna

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Eventos adversos sistémicos relacionados con la vacuna

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Eventos sistémicos relacionados con la vacuna (Joura, 2015) (1053*) (21)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna nonavalente: 2086 (29.5%) Vacuna cuadrivalente: 1929 (27.3%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos sistémicos relacionados con la vacuna (Castellsagué, 2015) (3349*) (30)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Hombres: 223 (16%) Mujeres: 252 (23.4%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos sistémicos relacionados con la vacuna (Van Damme, 2015) (3446*) (28)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Niñas de 9 a 15 años: 401 (20,9%) Niños de 9 a 15 años: 144 (21,8) Mujeres de 16 a 26 años: 121 (26,0)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos sistémicos relacionados con la vacuna (Garland, 2015) (3373*) (37)									
(37)1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	9VPH: 186 (30,6%) Placebo: 79 (25,9%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna (Castellsagué, 2011) (2657*) (27)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna cuadrivalente: 746 (39.5%) Placebo: 697 (36.9%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos sistémicos relacionados con la vacuna (Vesikari, 2015) (929*) (36)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna nonavalente: 62 (20.7%) Vacuna cuadrivalente: 73 (24.3%)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

3. Riesgo alto de sesgo

Eventos infecciosos

Infecciones no especificas

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Infección no especificada

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infección viral (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	210/189629 (0.1%)	200/189629 (0.1%)	**OR 1.1** (0.9 a 1.3)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Infección (Geier, 2015) (3486*) (77)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	75 casos 21972 Controles		**OR 0.72** (0.27 a 1.70)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		**0 menos por 1.000**		

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable
3. Intervalo de confianza significativamente amplio

Apendicitis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Apendicitis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Apendicitis (Gee, 2011) (291*) (66)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (mujeres entre 9-17 años): 133.440 / 100,000 personas año I (mujeres entre 18-26 años): 124.427 / 100,000 personas año				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Apendicitis (Naud, 2014) (3406*) (39)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 2 (0.9%; IC 95%: 0.1-3.4) Placebo: 0 (0%; IC 95%: 0.0-1.7)				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Apendicitis (Schwarz, 2014) (3430*) (32)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 8 (0,8%)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo alto de sesgo

Gastroenteritis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Gastroenteritis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Gastroenteritis (Geier, 2015) (3486*) (77)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	12 casos 21999 Controles		OR 4.6 (1.3 a 18.5)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%		0 menos por 1.000		
Gastroenteritis grado 3 (Kim, 2010) (1496*) (75)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: Grupo VPH: 0 Grupo Control: 0				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Amigdalitis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Amigdalitis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Faringitis estrecptocócica (Wheeler, 2011) (925*) (29)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 1.9% a 3.3%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Celulitis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Celulitis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Celulitis o abscesos (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	128/189629 (0.1%)	122/189629 (0.1%)	**OR 1.1** (0.8 a 1.4)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Herpes genital

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Herpes genital

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Herpes genital (Naud, 2014) (3406*) (39)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 0 (0%; IC 95%: 0.0-1.6) Placebo: 3 (1.4%; IC 95%: 0.3-4.1)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo

Infección cervical por clamidia

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Infección cervical por clamidia

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Herpes genital (Naud, 2014) (3406*) (39)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 1 (0.5 %; IC 95%: 0.0-2.6) Placebo: 2 (0.9%; IC 95%: 0.1-3.4)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo

Infecciones de la piel y del tejido subcutáneo

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Infecciones de la piel y del tejido subcutáneo

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infecciones de la piel y del tejido subcutáneo (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	165/189629 (0.1%)	149/189629 (0.1%)	**OR 1.1** (0.9 a 1.4)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Infecciones de las vías respiratorias

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Infecciones respiratorias

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Infecciones respiratorias del tracto superior (Senders, 2016) (930*) (46)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 4 - 6 %	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Infecciones respiratorias del tracto superior (Denny, 2012) (1880*) (50)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (VIH +): 16.4 % I (VIH -): 23.3 %	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Infección de las vías respiratorias altas (Mok, 2013) (2900*) (79)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Grupo LES: n=1 (2%) Grupo control: n=1 (2%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Eventos relacionados con el embarazo

Aborto

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Aborto

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Aborto (Panagiotou, 2015) (2698*) (61)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Mujeres que tuvieron aborto antes de los 90 días de administrada la vacuna:50. Tasa de aborto 13,1% Mujeres que tuvieron aborto en cualquier momento luego de administrada la vacuna: 451. Tasa de aborto 13,3%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Aborto diferido (Naud, 2014) (3406*) (39)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 2 (0.9%; IC 95%: 0.1-3.4) Placebo: 2 (0.9%; IC 95%: 0.1-3.4)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Aborto espontáneo (Wheeler, 2011) (925*) (29)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 1 (0.07%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Aborto espontáneo (Zhu, 2014) (3454*) (25)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (intervención): 3.7 % I (control): 3.9 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Aborto espontáneo incompleto (Naud, 2014) (3406*) (39)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2VPH: 5 (2.2%; IC 95%: 0.7-5.1) Placebo: 1 (0.5 %; IC 95%: 0.0-2.6)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Aborto incompleto (Schwarz, 2014) (3430*) (32)									

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 5 (0,5%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Terminación electiva del embarazo (Zhu, 2014) (3454*) (25)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (intervención): 21.8 % I (control): 28.4 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo alto de sesgo

Alteraciones en el recién nacido

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Anomalías congénitas

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Anomalías congénitas (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	79/189629 (0.0%)	49/189629 (0.0%)	**OR 1.6** (1.1 a 2.3)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Otras anomalías congénitas (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	44/189629 (0.0%)	25/189629 (0.0%)	**OR 1.8** (1.1 a 3.0)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo

Embarazo ectópico

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Embarazo ectópico

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Embarazo ectópico (Zhu, 2014) (3454*) (25)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (intervención): 2.1 % I (control): 2.6 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Tromboembolismo venoso

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Tromboembolismo venoso

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tromboembolismo venoso (Gee, 2011) (291*) (66)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I (mujeres entre 9-13 años): 3.221 / 100.00 personas año I (mujeres entre 14-17 años): 13.428 / 100.00 personas año I (mujeres entre 18-26 años): 73.642 / 100.00 personas año				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Tromboembolismo venoso (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	21/149817 (0.0%)	0.0%	**RR 0.86** (0.55 a 1.36)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Otros eventos reportados

Desórdenes de los dientes y la mandíbula

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Desórdenes de los dientes y la mandíbula

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desórdenes de los dientes y la mandíbula (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	20/189629 (0.0%)	0.0%	OR 1.1 (0.6 a 2.1)	0 menos por 1.000	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Edema en la axila

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Edema en axila

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Edema en axila (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0,12%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Pancreatitis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Pancreatitis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Pancreatitis (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	10/230004 (0.0%)	103/2374129 (0.0%)	**RR 1.19** (0.60 a 2.35)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Síncope

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Síncope

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síncope (Klooster, 2011) (246*) (68)												
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0,8%				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Síncope (Wheeler, 2011) (925*) (29)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	13 eventos en 11 sujetos (0.9%)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Síncope (Sankaranarayanan, 2016) (3503*) (64)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.03 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Reacciones alérgicas

Anafilaxis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Anafilaxis

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Anafilaxis (Senders, 2016) (930*) (46)									
1	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0.0 %	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo moderado de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Angioedema

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Angioedema

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Angioedema (Kang, 2008) (2705*) (63)									
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	n = 6	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza

Prurito

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Prurito

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Prurito (Van Damme, 2015) (3446*) (28)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Niñas de 9 a 15 años: 62 (3,2%) Niños de 9 a 15 años: 6 (0,9) Mujeres de 16 a 26 años: 16 (3,4)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Prurito (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 8,3%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Prurito (Joura, 2015) (1053*) (21)									
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Vacuna nonavalente: 388 (5.5%) Vacuna cuadrivalente: 282 (4%)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Prurito (Jacobson, 2013) (1934*) (53)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 2 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Prurito local (Levi, 2013) (1982*) (42)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 9.14 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Prurito (Castellsagué, 2015) (3349*) (30)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	Hombres: 14 (1%) Mujeres: 37 (3.4%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Prurito (Garland, 2015) (3373*) (37)									
1	ensayos aleatorios	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	9VPH: 47 (7,7%) Placebo: 4 (1,3%)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Prurito (Gasparini, 2011) (3374*) (69)									
1	estudios observacionales	serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (IC 95 %): 9.48 % (8.80–10.16)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo moderado de sesgo

Urticaria

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Urticaria

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Urticaria (Gasparini, 2011) (3374*) (69)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (IC 95 %): 0.46 % (0.30–0.62)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Urticaria (Kim, 2010) (1496*) (75)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I: Grupo VPH: 0 Grupo Control: 1 0,2% (IC 95 % 0,0-1,1%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Urticaria (Sow, 2013) (1522*) (38)									
1	estudios observacionales	muy serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	Vacuna bivalente: 0.0% Placebo: 0.2%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Urticaria (Jacobson, 2013) (1934*) (53)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [2]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	I: 0 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Urticaria (Kang, 2008) (2705*) (63)									
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	n = 10	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Urticaria (Leung, 2015) (3398*) (22)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4VPH: 25 (7.0%; IC 95%: 4.6-10.2)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. Riesgo moderado de sesgo
2. Riesgo alto de sesgo
3. No se reportaron intervalos de confianza

Sarpullido

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Sarpullido

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sarpullido (Sankaranarayanan, 2016) (3503*) (64)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [1]	ninguno	I: 0.04 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sarpullido (Klooster, 2011) (246*) (68)									
1	estudios observacionales	muy serio [2]	no es serio	no es serio	serio [1]	ninguno	I: 5,1%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sarpullido (Giuliano, 2015) (287*) (44)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [2]	no es serio	no es serio	serio [1]	ninguno	I: 1.38 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sarpullido (Kim, 2010) (1496*) (75)									
1	estudios observacionales	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [1]	ninguno	I: Grupo VPH: 0 Grupo Control: 0	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sarpullido (Sow, 2013) (1522*) (38)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [2]	no es serio	no es serio	serio [1]	ninguno	Vacuna bivalente: 0.3% Placebo: 0.5%	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sarpullido (Sangar, 2015) (1837*) (60)									
1	estudios observacionales	muy serio [2]	no es serio	no es serio	serio [1]	ninguno	Grupo VPH bivalente: n=2 Grupo VPH tetravalente: n=0	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sarpullido (Esposito, 2014) (2180*) (54)									
1	ensayos aleatorios	muy serio [2]	no es serio	no es serio	serio [1]	ninguno	I (Mujeres sanas): 0 % I (Mujeres con artritis): 0 %	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sarpulliudo generalizado (Kang, 2008) (2705*) (63)									
1	estudios observacionales	serio [3]	no es serio	no es serio	serio [1]	ninguno	n = 13	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sarpullido (Mok, 2013) (2900*) (79)									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio [1]	ninguno	Grupo LES: n=1 (2%) Grupo control: n=0 (0%)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sarpullido (Gasparini, 2011) (3374*) (69)									
1	estudios observacionales	serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	I (IC 95 %): 1.42 % (1.14–1.70)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sarpullido (Leung, 2015) (3398*) (22)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4VPH: 18 (5.1%; IC 95%: 3.0-7.9)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

1. No se reportaron intervalos de confianza
2. Riesgo alto de sesgo
3. Riesgo moderado de sesgo

Asma

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Asma

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Crisis asmática (Jacobson, 2013) (1934*) (53)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	ninguno	I: 0 %				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Asma (Klein, 2012) (2877*) (71)												
1	estudios observacionales	serio [3]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	570/189629 (0.3%)	477/189629 (0.3%)	**OR 1.2** (1.1 a 1.4)	**1 más por 1.000** (de 0 menos a 1 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo alto de sesgo
2. No se reportaron intervalos de confianza
3. Riesgo moderado de sesgo

Alteraciones del sistema visual

Conjuntivitis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Conjuntivitis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Conjuntivitis (Geier, 2015) (3486*) (77)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	19 casos 219992 Controles		**OR 0.88** (0.29 a 2.70)	-	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
							-	0.0%		**0 menos por 1.000**		

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable

Neuritis óptica

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Neuritis óptica

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Neuritis óptica (Verstraeten, 2008) (127*) (58)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno			**RR 1.00** (0.01 a 13.80)	**1 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Neuritis óptica (Arnheim-Dahlstrom, 2013) (3488*) (59)												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [3]	ninguno	6/230013 (0.0%)	61/2374273 (0.0%)	**RR 0.79** (0.27 a 1.64)	**0 menos por 1.000**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Neuritis óptica (Chao, 2012) (1512*) (72)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [2]	ninguno	5/87771	22/561050	**Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 1.45** (1.00 a 2.91)	**-- por 1000 paciente(s) por years**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

1. Riesgo moderado de sesgo
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo considerable
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud muestra riesgo apreciable

Uveítis

Autor(es): Juan Fuentes, Fabio Sierra, Ángela Pérez, Carlos Pinzón, Carolina Castillo
Fecha: 08 / 07 /2016
Pregunta: Uveítis

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacuna contra el VPH	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Uveítis (Chao, 2012) (1512*) (72)												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7/87771	67/561050	**Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.67** (0.46 a 1.02)	**-- por 1000 paciente(s) por years**	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

* Número identificador interno; **CI:** Confidence interval

Anexo 11. Tablas de evidencia de estudios no analíticos

Estudios autocontrolados

Título (Id)	Evaluation of the risk of venous thromboembolism after quadrivalent human papillomavirus vaccination among us females (109)				
Autor, año	Yih, 2016 (105)				
Tipo de estudio	Estudio autocontrolado				
País	Estados unidos				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
1.423.399 dosis	Mujeres entre 9 y 26 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna cuadrivalente contra el VPH, entre 2006 y 2013	Primera, segunda o tercera dosis de la vacuna cuadrivalente contra el VPH[3]	Tromboembolismo venoso[4] en el intervalo de riesgo de 1 - 7 días luego de la vacunación.	70 días	RR (IC 95%): 0.70 (0.33 -1.43)
			Tromboembolismo venoso[4] en el intervalo de riesgo de 1 - 28 días luego de la vacunación.	70 días	RR (IC 95%): 0.43 (0.07 - 1.50)
Título (Id)	Absence of venous thromboembolism risk following quadrivalent human papillomavirus vaccination, vaccine safety datalink, 2008-2011 (208)				
Autor, año	Naleway, 2016 (103)				
Tipo de estudio	Estudio autocontrolado				
País	Estados unidos				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
156 pacientes	Hombres y mujeres entre 9 y 26 años de edad, con tromboembolismo confirmado y quienes recibieron al menos una dosis de la vacuna	Vacuna cuadrivalente contra el VPH. Se comparó el riesgo del evento en los intervalos de tiempo definidos,	Tromboembolismo venoso[5] en el intervalo de riesgo de 1 - 7 días luego de la vacunación.	4 años	IRR (IC 95%): 1.47 (0.47-4.64)

	cuadrivalente contra el VPH, entre 2008 y 2011	con el riesgo en el resto de tiempo de observación	Tromboembolismo venoso[5] en el intervalo de riesgo de 1 - 14 días luego de la vacunación.	4 años	IRR (IC 95%): 0.97 (0.36-2.65)
			Tromboembolismo venoso[5] en el intervalo de riesgo de 1 - 28 días luego de la vacunación.	4 años	IRR (IC 95%): 0.72 (0.31-1.63)
			Tromboembolismo venoso[5] en el intervalo de riesgo de 1 - 42 días luego de la vacunación.	4 años	IRR (IC 95%): 0.80 (0.42-1.54)
			Tromboembolismo venoso[5] en el intervalo de riesgo de 1 - 60 días luego de la vacunación.	4 años	IRR (IC 95%): 0.92 (0.54-1.57)
Título (Id)	Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the uk (313)				
Autor, año	Donegan, 2013 (104)				
Tipo de estudio	Estudio autocontrolado				
País	Reino Unido				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
187 pacientes	Mujeres con síndrome de fatiga y quienes recibieron al menos una dosis de alguna vacuna contra el VPH, entre 2008 y 2011	Vacuna contra el VPH[6]	Síndrome de fatiga[7]	4 años	IRR (IC 95%): 1.07 (0.57 – 2.00) p 0.84
			Síntomas, referencia o diagnóstico de fatiga[7]	4 años	IRR (IC 95%): 0.99 (0.54 – 1.82) p 0.97

VPH: virus del papiloma humano; IRR: Incidence risk ratio; IC: intervalo de confianza

1. Desenlaces específicos de seguridad reportados en el estudio
2. Tiempo de observación entre la aplicación de la vacuna y la ocurrencia del evento
3. Se comparó el riesgo del evento en diferentes intervalos de tiempo luego de la aplicación de la vacuna
4. Embolismo pulmonar, infarto, tromboflebitis, trombosis, otros embolismos venosos
5. Embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda
6. Se comparó el riesgo del evento en el año siguiente a la primera dosis de la vacuna, con el riesgo en el resto de tiempo de observación
7. Síndrome de fatiga crónica/encefalopatía miálgica, síndrome de fatiga crónica postviral

Estudios de corte transversal

Título (Id)	Monitoring adverse events following immunisation in developing countries: Experience from human papillomavirus vaccination demonstration projects (570)				
Autor, año	Jain, 2013 (102)				
Tipo de estudio	Corte transversal				
País	Estados Unidos				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
1.264 mujeres	Mujeres quienes recibieron al menos una dosis de la vacuna bivalente o cuadrivalente contra el VPH, en Uganda o Vietnam	Vacuna bivalente / cuadrivalente contra el VPH	Dolor o edema en el sitio de aplicación	7 - 9 meses	I: 62.0 %
			Fiebre	7 - 9 meses	I: 29.1 %
			Cefalea	7 - 9 meses	I: 8.5 %
			Cansancio	7 - 9 meses	I: 6.6 %
			Mareo	7 - 9 meses	I: 6.3 %
Título (Id)	Hpv vaccination syndrome. A questionnaire-based study (2427)				
Autor, año	Martinez, 2015 (101)				
Tipo de estudio	Corte transversal				
País	México				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
45 pacientes	Personas quienes reportaron el inicio de una enfermedad crónica durante los primeros tres meses luego de la aplicación de la vacuna contra el VPH	Vacuna contra el VPH	Fibromialgia[3]	3 meses	I: 53 %
			Dolor neuropático[4]	3 meses	I: 83 %
Título (Id)	Adverse effects of the human papillomavirus vaccine (2845)				
Autor, año	Torrecilla, 2011 (100)				
Tipo de estudio	Corte transversal				
País	España				

Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
1207 mujeres	Mujeres quienes recibieron la vacuna contra el VPH, en Andalucía - España	Vacuna bivalente contra el VPH	Todos los eventos adversos	No especificado	I (IC 95%): 22 (20.24 - 23.81)
			Fiebre	No especificado	I: 1.45 %
			Inflamación	No especificado	I: 10.89 %
			Dolor	No especificado	I: 15.92 %
			Enrojecimiento	No especificado	I: 1.32 %

VPH: virus del papiloma humano; **I**: incidencia; **IC**: intervalo de confianza

1. Desenlaces específicos de seguridad reportados en el estudio
2. Tiempo de observación entre la aplicación de la vacuna y la ocurrencia del evento
3. De acuerdo con los criterios 2010 del American College of Rheumatology
4. De acuerdo con el custionario S-LANSS
5. Dolor, uso reducido del brazo, edema, enrojecimiento, edema en la axila

Estudios observacionales descriptivos

Título (Id)	Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasil) in pregnancy: Adverse events among non-manufacturer reports in the vaccine adverse event reporting system, 2006-2013 (216)				
Autor, año	Moro, 2015 (97)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Estados Unidos				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
147 mujeres	Mujeres embarazadas quienes recibieron la vacuna cuadrivalente contra el VPH entre 2006 - 2013 en Estados Unidos	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Fiebre	1 año	I: 2.0 %
			Nausea	1 año	I: 1.4 %
			Reacciones alérgicas no anafilácticas	1 año	I: 1.4 %
			Síncope	1 año	I: 0.7 %
			Disnea	1 año	I: 0.7 %
			Dolor abdominal	1 año	I: 0.7 %
			Prurito	1 año	I: 0.7 %
			Lesión en el brazo	1 año	I: 0.7 %
			Aborto espontáneo	1 año	I: 10.2 %
			Terminación electiva del embarazo	1 año	I: 4.1 %
			Oligohidramnios	1 año	I: 0.7 %
			Mortinato	1 año	I: 0.7 %
			Aborto terapéutico	1 año	I: 0.7 %
			Aborto no especificado	1 año	I: 0.7 %
			Presentación podálica	1 año	I: 0.7 %
			Sangrado vaginal en el embarazo	1 año	I: 0.7 %
			Ausencia de extremidades inferiores en el recién nacido	1 año	I: 0.7 %
			Retorno venoso pulmonar anómalo en el recién nacido	1 año	I: 0.7 %

			Prueba positiva para síndrome de Down	1 año	I: 0.7 %
			Torsión testicular derecha en el recién nacido	1 año	I: 0.7 %
			Infección respiratoria superior en el recién nacido	1 año	I: 0.7 %
			Gastroenteritis en el recién nacido	1 año	I: 0.7 %
Título (Id)	Adverse events following immunization in ontario's female school-based hpv program (276)				
Autor, año	Harris, 2014 (83)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Canadá				
Número de incluidos	**Población**	**Intervención/ comparador**	**Desenlaces reportados[1]**	**Tiempo de observación[2]**	**Resultados**
700.000 dosis	Mujeres entre 12 y 15 años quienes recibieron la vacuna cuadrivalente contra el VPH en Ontario (Canadá), entre 2007 - 2011	vacuna cuadrivalente contra el VPH	Reacción en el sitio de la inyección	1 - 5 años	I: 3.8 / 100.000 dosis
			Sarpullido	1 - 5 años	I: 4.2 / 100.000 dosis
			Reacción alérgica dermatológica	1 - 5 años	I: 4.8 / 100.000 dosis
			Reacción alérgica respiratoria	1 - 5 años	I: 0.9 / 100.000 dosis
			Reacción alérgica gastrointestinal	1 - 5 años	I: 0.7 / 100.000 dosis
			Artritis	1 - 5 años	I: 0.6 / 100.000 dosis
			Síndrome óculo - respiratorio	1 - 5 años	I: 0.4 / 100.000 dosis
			Anafilaxis	1 - 5 años	I: 0.3 / 100.000 dosis
			Diarrea o vómito severo	1 - 5 años	I: 0.3 / 100.000 dosis
			Reacción alérgica no especificada	1 - 5 años	I: 0.3 / 100.000 dosis

			Convulsiones	1 - 5 años	I: 0.3 / 100.000 dosis
			Trombocitopenia	1 - 5 años	I: 0.1 / 100.000 dosis
			Fiebre	1 - 5 años	I: 0.1 / 100.000 dosis
			Muerte	1 - 5 años	I: 0.1 / 100.000 dosis
Título (Id)	Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine (284)				
Autor, año	Goss, 2015 (90)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Estados Unidos				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
2.942 mujeres	Mujeres embarazadas quienes recibieron la vacuna contra el VPH entre 2006 - 2012 en Estados Unidos	Vacuna contra el VPH	Aborto espontáneo	No especificado	I (IC 95%): 6.7 % (5.5 - 8.2)
			Muerte fetal	No especificado	I (IC 95%): 0.78/100 desenlaces (0.4 - 1.4)
			Anomalía congénita	No especificado	I (IC 95%): 2.4/100 nacido vivos (1.7 - 3.3)
Título (Id)	Invasive and in situ cervical cancer reported to the vaccine adverse event reporting system (vaers) (1242)				
Autor, año	Wong, 2010 (92)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Estados Unidos				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
4 mujeres	Mujeres que recibieron la vacuna contra el VPH en Estados Unidos	Vacuna contra el VPH	Carcinoma de cuello uterino	No especificado	n = 2

	y reportaron cáncer de cuello uterino como evento adverso		Displasia cervical	No especificado	n = 2
Título (Id)	Reported adverse events in young women following quadrivalent human papillomavirus vaccination (1252)				
Autor, año	Naleway, 2012 (96)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Estados Unidos				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
899 mujeres	Mujeres entre 11 - 26 años quienes recibieron la primera dosis de la vacuna cuadrivalente contra el VPH en dos estados de Estados Unidos	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Dolor en el sitio de la inyección	1 semana	I: 78 %
			Contusión o decoloración	1 semana	I: 17 %
			Edema	1 semana	I: 14 %
			Síncope	1 semana	I: 1 %
Título (Id)	Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine (1788)				
Autor, año	Slade, 2009 (95)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Estados Unidos				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
23.051.336 dosis	Personas que recibieron la vacuna cuadrivalente contra el VPH en Estados Unidos entre 2006 - 2008	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Reacción local	No especificado	I: 7.5 / 100.000 dosis
			Síncope	No especificado	I: 8.2 / 100.000 dosis
			Mareo	No especificado	I: 6.8 / 100.000 dosis
			Nausea	No especificado	I: 5.0 / 100.000 dosis
			Cefalea	No especificado	I: 4.1 / 100.000 dosis
			Reacción de hipersensibilidad	No especificado	I: 3.1 / 100.000 dosis

			Urticaria	No especificado	I: 2.6 / 100.000 dosis
			Evento venosos tromboembólico	No especificado	I: 0.2 / 100.000 dosis
			Desorden autoinmune	No especificado	I: 0.2 / 100.000 dosis
			Síndrome de Guillain-Barré	No especificado	I: 0.2 / 100.000 dosis
			Anafilaxis	No especificado	I: 0.1 / 100.000 dosis
			Muerte	No especificado	I: 0.1 / 100.000 dosis
			Mielitis transversa	No especificado	I: 0.04 / 100.000 dosis
			Pancreatitis	No especificado	I: 0.04 / 100.000 dosis
			Enfermedad de moto neurona	No especificado	I: 0.009 / 100.000 dosis

Título (Id)	Adverse events following school-based vaccination of girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in slovenia, 2009 to 2013 (2210)
Autor, año	Subelj, 2016 (84)
Tipo de estudio	Observacional descriptivo
País	Eslovenia

Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
59.520 dosis	Mujeres entre 11 - 14 años de edad quienes recibieron la vacuna cuadrivalente contra el VPH en Eslovenia entre 2009 - 2013	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Malestar general	No especificado	I: 53.8 / 100.000 dosis
			Cefalea	No especificado	I: 40.3 / 100.000 dosis
			Fiebre	No especificado	I: 35.3 / 100.000 dosis
			Dolor en el sitio de la inyección	No especificado	I: 35.3 / 100.000 dosis
			Edema en el sitio de la inyección	No especificado	I: 20.2 / 100.000 dosis
			Eritema en el sitio de la inyección	No especificado	I: 20.2 / 100.000 dosis
			Fatiga	No especificado	I: 20.2 / 100.000 dosis

			Desordenes del sueño	No especificado	I: 16.8 / 100.000 dosis
			Mareo	No especificado	I: 16.8 / 100.000 dosis
			Síncope	No especificado	I: 13.4 / 100.000 dosis
			Nausea	No especificado	I: 10.1 / 100.000 dosis
			Sarpullido	No especificado	I: 10.1 / 100.000 dosis
			Dolor abdominal	No especificado	I: 8.4 / 100.000 dosis
			Prurito	No especificado	I: 5.0 / 100.000 dosis
			Eritema facial	No especificado	I: 5.0 / 100.000 dosis
			Palidez	No especificado	I: 3.4 / 100.000 dosis
			Trombocitopenia	No especificado	I: 3.4 / 100.000 dosis
			Vómito	No especificado	I: 3.4 / 100.000 dosis
			Convulsiones	No especificado	I: 3.4 / 100.000 dosis
			Diarrea	No especificado	I: 3.4 / 100.000 dosis
			Tos	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Contusión facial	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Síndrome de Gilbert	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Anemia	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Mialgia	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Conjuntivitis	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Disconfort en el tórax	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Taquicardia	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis

			Temblor	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Migraña	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Edema palmar	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Induración en sitio de la inyección	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Amigdalitis	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Herpes zoster	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Otitis externa	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis
			Otalgia	No especificado	I: 1.7 / 100.000 dosis

Título (Id)	Investigating reports of complex regional pain syndrome: An analysis of hpv-16/18-adjuvanted vaccine post-licensure data (2285)				
Autor, año	Huygen, 2015 (93)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Multinacional				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
221.220 reportes	Mujeres que recibieron la vacuna bivalente contra el VPH en todo el mundo y reportaron un evento adverso	Vacuna bivalente contra el VPH[3]	Síndrome de dolor regional complejo	30 días	I (IC 95%): 0.4 / 100.000 persona año (0.1 - 1.3)
Título (Id)	Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination (2412)				
Autor, año	Brotherton, 2008 (86)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Australia				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados

269.680 dosis	Mujeres de 12 - 26 años de edad quienes recibieron la vacuna cuadrivalente contra el VPH en el estado de New South Wales (Australia) en 2007	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Anafilaxis	48 horas	I (IC 95%): 2.6 / 100.000 dosis (1.0 – 5.3)
Título (Id)	Adverse reactions to human papillomavirus vaccine in the valencian community (2007-2011) (3280)				
Autor, año	Rodríguez, 2014 (85)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	España				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
187.385 dosis	Mujeres entre 13 - 15 años de edad quienes recibieron la vacuna cuadrivalente contra el VPH entre 2007 - 2011 en Valencia (España)	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Síncope	No especificado	I (IC 95%): 17 / 100.000 dosis (11 - 23)
			Presíncope	No especificado	I (IC 95%): 3.2 / 100.000 dosis (0.6 - 5.7)
			Convulsiones	No especificado	I (IC 95%): 3.2 / 100.000 dosis (0.6 - 5.7)
Título (Id)	Adherence and safety of the hpv vaccine in bamako, mali (3428)				
Autor, año	Schluterman, 2014 (81)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Estados Unidos				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
300 mujeres	Mujeres de 9 - 13 años de edad quienes recibieron la vacuna cuadrivalente contra el VPH en Bamako (Mali)	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Fiebre	No especificado	I: 3 %
			Cefalea	No especificado	I: 3 %
			Vómito	No especificado	I: 2.7 %

			Tos	No especificado	I: 1.7%
			Mareo	No especificado	I: 0.7 %
			Dolor abdominal	No especificado	I: 2 %
			Diarrea	No especificado	I: 0.3 %
Título (Id)	Guillain-barre syndrome after gardasil vaccination: Data from vaccine adverse event reporting system 2006-2009 (3456)				
Autor, año	Souayah, 2011 (91)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Estados Unidos				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
8.600.000 personas	Personas que recibieron la vacuna cuadrivalente contra el VPH en Estados Unidos entre 2006 - 2009	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Síndrome de Guillain-Barré	6 semanas	I: 0.8 / 100.000 personas año
Título (Id)	Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus (3473)				
Autor, año	Brinth, 2015 (94)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Dinamarca				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
35 pacientes	Pacientes con diagnóstico de intolerancia ortostática como evento adverso sospechado, secundario a la vacuna cuadrivalente contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Síndrome de taquicardia postural ortostática	No especificado	n = 35
Título (Id)	The epidemiological profile of asia syndrome after hpv vaccination: An evaluation based on the vaccine adverse event reporting systems (3482)				
Autor, año	Pellegrino, 2015 (89)				

Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Italia				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
57.000.000 de dosis	Personas que recibieron la vacuna contra el VPH en Estados Unidos entre 2006 - 2013	Vacuna contra el VPH	Síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes	No especificado	I (IC 95%): 3.6 / 100.000 dosis (3.4 – 3.7)
Título (Id)	Adverse events following hpv vaccination, alberta 2006-2014 (3491)				
Autor, año	Liu, 2016 (82)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Canadá				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
195.270 mujeres	Mujeres quienes recibieron al menos una dosis de la vacuna cuadrivalente contra el VPH en Alberta (Canadá), entre 2006 - 2014	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Reacción alérgica	No especificado	I: 46 / 100.000 personas
			Sarpullido	No especificado	I: 16.38 / 100.000 personas
			Dolor en el sitio de la inyección	No especificado	I: 11.77 / 100.000 personas
			Fiebre	No especificado	I: 2 / 100.000 personas
			Diarrea severa	No especificado	I: 2 / 100.000 personas
			Anafilaxis	No especificado	I: 1.53 / 100.000 personas
			Adenopatía	No especificado	I: 1 / 100.000 personas
			Convulsiones	No especificado	I: 1 / 100.000 personas
			Parestesia	No especificado	I: 0.51 / 100.000 personas

			Artralgia	No especificado	I: 0.51 / 100.000 personas
			Eritema multiforme	No especificado	I: 0.51 / 100.000 personas
			Absceso esteril	No especificado	I: 0.51 / 100.000 personas
Título (Id)	Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine (3514)				
Autor, año	Brinth, 2015 (98)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Dinamarca				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
75 pacientes	Mujeres con diagnóstico de intolerancia ortostática y síntomas compatibles con disfunción autonómica como efecto adverso sospechado de la vacuna cuadrivalente contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Síndrome de taquicardia postural ortostática	No especificado	n = 53
Título (Id)	Is Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis a Relevant Diagnosis in Patients with Suspected Side Effects to Human Papilloma Virus Vaccine? (3528)				
Autor, año	Brinth, 2015 (87)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Dinamarca				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
90 pacientes	Pacientes con historia de síncope sospechado como evento adverso	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Síndrome de taquicardia postural ortostática	No especificado	n = 20

	de la vacuna cuadrivalente contra el VPH		Síndrome de fatiga crónica / encefalopatía miálgica	No especificado	n = 35
Título (Id)	Brote de evento de etiología desconocida en el municipio de El Carmen de bolívar, bolívar, 2014 (3529)				
Autor, año	Martínez, 2014 (88)				
Tipo de estudio	Observacional descriptivo				
País	Colombia				
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
17.885 personas	Niños, adolescentes y adultos jóvenes residentes en el municipio de El Carmen de Bolívar (Colombia)	Aplicación de la vacuna contra el VPH	Parestesias en miembros inferiores	5 meses	RTA (IC 95%): 0.9924 (0.8389 - 1.174)
			Parestesias en miembros superiores	5 meses	RTA (IC 95%): 1.0511 (0.8333 - 1.3257)
			Parestesias peribucales	5 meses	RTA (IC 95%): 0.6813 (0.3805 - 1.2168)
			Cefalea	5 meses	RTA (IC 95%): 1.1275 (0.9984 - 1.2732)
			Dificultad respiratoria	5 meses	RTA (IC 95%): 0.6722 (0.4654 - 0.9708)
			Nauseas	5 meses	RTA (IC 95%): 8.4475 (1.1663 - 61.1873)
			Vómito	5 meses	RTA (IC 95%): 2.5888 (0.6118 - 10.9436)
			Dolor torácico	5 meses	RTA (IC 95%): 1.1432 (0.8755 - 1.4927)
			Fiebre	5 meses	RTA (IC 95%): 1.3239 (0.2946 - 5.9487)
			Mareo/vértigo	5 meses	RTA (IC 95%): 1.09 (0.7701 - 1.5429)

			Fasciculaciones	5 meses	RTA (IC 95%): 1.2263 (0.2689 - 5.5927)
			Hipertermia	5 meses	RTA (IC 95%): 0.2707 (0.0172 - 4.3217)
			Sincope	5 meses	RTA (IC 95%): 1.1468 (0.7753 - 1.6963)
			Disestesia	5 meses	RTA (IC 95%): 4.0875 (0.5459 - 30.6032)
			Dolor articular	5 meses	RTA (IC 95%): 0.6661 (0.3159 - 1.4046)
			Debilidad muscular	5 meses	RTA (IC 95%): 1.4988 (0.8413 - 2.6701)
			Lipotimia	5 meses	RTA (IC 95%): 0.7221 (0.4519 - 1.1539)
			Tos	5 meses	RTA (IC 95%): 0.545 (0.0499 - 5.9546)

Título (Id)	Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: A retrospective case series (1155)
Autor, año	Crawford, 2011 (99)
Tipo de estudio	Observacional descriptivo
País	Australia

Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces reportados[1]	Tiempo de observación[2]	Resultados
1.200.000 dosis	Personas quienes recibieron la vacuna contra el VPH en Victoria (Canadá) de 2007 - 2009	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Convulsiones con síncope	2 años	I: 2.6 / 100.000 dosis
			Síncope	2 años	I: 7.8 / 100.000 personas

I: incidencia; **IC**: intervalo de confianza; **n**: número de eventos; **RTA**: razón de tasa de ataque

1. Desenlaces específicos de seguridad reportados en el estudio
2. Tiempo de observación entre la aplicación de la vacuna y la ocurrencia del evento
3. La población en riesgo se estimó con base en las dosis vendidas

Series de casos

Título (Id)	Quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy (200)			
Autor, año	Ojaimi, 2009 (114)			
Tipo de estudio	Serie de casos			
País	Australia			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
2 pacientes	Mujeres con lipoatrofia posterior a la aplicación de la vacuna cuadrivalente contra el VPH, en Victoria (Australia)	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Lipoatrofia en el sitio de la inyección	n = 2
Título (Id)	Telogen effluvium following bivalent human papillomavirus vaccine administration: A report of two cases (2302)			
Autor, año	Tuccori, 2012 (115)			
Tipo de estudio	Serie de casos			
País	Italia			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
2 pacientes	Pacientes con efluvio telógeno posterior a recibir la vacuna bivalente contra el VPH	Vacuna bivalente contra el VPH	Efluvio telógeno	n = 2
Título (Id)	Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus (2430)			
Autor, año	Gatto, 2013 (111)			
Tipo de estudio	Serie de casos			
País	Israel, Italia			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
6 pacientes	Pacientes con lupus eritematoso sistémico posterior a recibir la vacuna cuadrivalente contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Lupus eritematoso sistémico	n = 6
Título (Id)	Complex regional pain syndrome following immunisation (2886)			

Autor, año	Richards, 2012 (108)			
Tipo de estudio	Serie de casos			
País	Australia			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
5 pacientes	Pacientes con diagnótico de síndrome de dolor regional complejo posterior a la vacunación por VPH	Vacuna contra el VPH	Síndrome de dolor regional complejo	n = 5
Título (Id)	Death after quadrivalent human papillomavirus (hpv) vaccination: Causal or coincidental (3458)			
Autor, año	Tomljenovic, 2012 (109)			
Tipo de estudio	Serie de casos			
País	Canadá			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
2 pacientes	Pacientes con síntomas de vasculitis cerebral quienes fallecieron posterior a recibir la vacuna cuadrivalente contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Muerte por vasculitis cerebral	n = 2
Título (Id)	Cns demyelination and quadrivalent hpv vaccination (3461)			
Autor, año	Sutton, 2009 (107)			
Tipo de estudio	Serie de casos			
País	Australia			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
5 pacientes	Pacientes con desmielinización del sistema nervioso central posterior a la vacunación contra VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Desmielinización del sistema nervioso central	n = 5
Título (Id)	Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine (3464)			

Autor, año	Kinoshita, 2014 (112)			
Tipo de estudio	Serie de casos			
País	Japón			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
40 pacientes	Pacientes con síntomas de disfunción del nervio simpático periférico posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna contra el VPH	Síndrome de dolor regional complejo	n = 18
			Disregulación ortostática	n = 12
			Hipotensión ortostática	n = 8
			Síndrome de taquicardia ortostática postural	n = 4
Título (Id)	Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: Another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (3472)			
Autor, año	Colafrancesco, 2013 (110)			
Tipo de estudio	Serie de casos			
País	Multinacional			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
3 pacientes	Pacientes con diagnóstico de falla ovárica primaria posterior a la vacunación contra VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Falla ovárica primaria	n = 3
Título (Id)	Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination (3485)			
Autor, año	Blitshteyn, 2014 (113)			
Tipo de estudio	Serie de casos			
País	Estados Unidos			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
6 pacientes	Pacientes con diagnóstico de síndrome de taquicardia ortostática postural posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Síndrome de taquicardia ortostática postural	n = 6

Título (Id)	Autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (asia) after quadrivalent human papillomavirus vaccination in colombians: A call for personalised medicine (3487)			
Autor, año	Anaya, 2015 (106)			
Tipo de estudio	Serie de casos			
País	Colombia			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
3 pacientes	Pacientes con diagnóstico de síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes posterior a la vacunación contra VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes	n = 3

Reportes de caso

Título (Id)	Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl (331)			
Autor, año	Corte, 2011 (119)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Italia			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de hepatitis autoinmune tipo 2 posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Hepatitis autoinmune tipo 2	n = 1
Título (Id)	Panuveitis following administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine (399)			
Autor, año	Chen, 2014 (125)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Taiwan			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de panuveitis posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Panuveitis	n = 1
Título (Id)	Interstitial lung disease associated with human papillomavirus vaccination (650)			
Autor, año	Yamamoto, 2015 (122)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Japón			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna bivalente contra el VPH	Enfermedad pulmonar intersticial	n = 1
Título (Id)	Lichenoid drug eruption after human papillomavirus vaccination (935)			
Autor, año	Laschinger, 2015 (123)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Estados Unidos			

Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de erupción liquenoide farmacológica posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna contra el VPH	Erupción liquenoide farmacológica	n = 1
Título (Id)	Panuveitis with exudative retinal detachments after vaccination against human papilloma virus (962)			
Autor, año	Dansingani, 2015 (126)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Estados Unidos			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de panuveitis posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Panuveitis	n = 1
Título (Id)	The quadrivalent human papillomavirus vaccine: Erythema multiforme and cutaneous side effects after administration (2303)			
Autor, año	Perez-Carmona, 2010 (128)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	España			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de eritema multiforme posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Eritema multiforme	n = 1
Título (Id)	Erythema multiforme following vaccination for human papillomavirus (2304)			
Autor, año	Katoulis, 2010 (120)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Grecia			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados

1 paciente	Paciente con diagnóstico de eritema multiforme posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Eritema multiforme	n = 1
Título (Id)	Multiple evanescent white dot syndrome after human papillomavirus vaccination (2503)			
Autor, año	Ogino, 2014 (124)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Japón			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna bivalente contra el VPH	Síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes	n = 1
Título (Id)	Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination (2672)			
Autor, año	Little, 2012 (127)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Australia			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de falla ovárica prematura posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Falla ovárica prematura	n = 1
Título (Id)	Aluminum granuloma after administration of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. Report of a case (3029)			
Autor, año	Marsee, 2008 (117)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Estados Unidos			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados

1 paciente	Paciente con diagnóstico de granuloma por aluminio posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Granuloma por aluminio	n = 1
Título (Id)	Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80 (3040)			
Autor, año	Badiu, 2012 (121)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Italia			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con reacción de hipersensibilidad posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Reacción de hipersensibilidad	n = 1
Título (Id)	Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: A case report (3459)			
Autor, año	Yonee, 2013 (118)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Japón			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de ataxia cerebelar aguda posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna bivalente contra el VPH	Ataxia cerebelar aguda	n = 1
Título (Id)	Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus (3460)			
Autor, año	Wildemann, 2009 (116)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			
País	Alemania			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de encefalomielitis aguda diseminada posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Encefalomielitis aguda diseminada	n = 1
Título (Id)	Recurrent optic neuritis and neuromyelitis optica-igg following first and second human papillomavirus vaccinations (3467)			
Autor, año	Chang, 2016 (129)			
Tipo de estudio	Reporte de caso			

País	Corea del Sur			
Número de incluidos	Población	Intervención/ comparador	Desenlaces	Resultados
1 paciente	Paciente con diagnóstico de neuritis óptica recurrente posterior a la vacunación contra el VPH	Vacuna cuadrivalente contra el VPH	Neuritis óptica recurrente	n = 1

n: número de eventos

Anexo 12. Reportes de seguridad de agencias sanitarias

En la siguiente tabla se muestra la información actualizada de la búsqueda relacionada con seguridad de la vacuna contra el VPH en las agencias sanitarias de referencia para Colombia: European Medicines Agency – EMA de Europa, Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA de Reino Unido, Food and Drug Administration – FDA de Estados Unidos e Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA de Colombia. Igualmente se incluye la información reportada por la OMS mediante el Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas.

Agencia	FDA
Medicamento	Gardasil®
Fecha	29/03/15
Enlace	http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/post-marketactivities/ucm442585.htm
Descripción	Contenido
Estudio centinela de poscomercialización no encontró asociación entre tromboembolismo y la aplicación de Gardasil	En diciembre de 2010 la FDA presentó un reporte completo de la evaluación poscomercialización de Gardasil®, el cual incluyó datos del Sistema de reporte de reacciones adversas y de los Centros para el control de enfermedades, los cuales sugirieron un mayor número de casos de tromboembolismo venoso profundo (TEVP), que los esperados con la aplicación de la vacuna. Dado que la información inicial no fue concluyente, se llevó a cabo se llevó a cabo un estudio en el sistema centinela de la FDA. El estudio centinela evaluó el riesgo de TEVP en más de 650.000 mujeres, con edades entre los 9 y los 26 años; se identificaron únicamente 30 casos durante un período de seguimiento de 8 a 9 semanas posterior a la administración de tres series de dosis. Los casos fueron identificados en el período 2006 a 2013; el estudio evaluó el riesgo de TEVP entre 1 y 28 días después de la vacunación con Gardasil® comparado con un período de uno a dos meses posterior a la vacunación. El estudio no identificó evidencia acerca del aumento en riesgo del TEVP.
Agencia	INVIMA
Medicamento	Gardasil®, Cervarix®
Fecha	11/14
Enlace	https://www.gov.uk/drug-safety-update/human-papillomavirus-hpv-immunisation-programme-first-year-safety-review
Descripción	Contenido
Inclusión de información de advertencias	La Comisión revisora de medicamentos solicitó incluir las siguientes advertencias: 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. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna. Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa. y para las presentaciones en jeringa prellenada de las vacunas contra el virus del Papiloma Humano, se debe incluir en el ítem de

	Precauciones: Sensibilidad al látex; las jeringas precargadas contienen protector y/o émbolo de goma de látex y de caucho natural seco.
Agencia	MHRA
Medicamento	Cervarix®
Fecha	11/12
Enlace	https://www.gov.uk/drug-safety-update/human-papillomavirus-hpv-immunisation-programme-first-year-safety-review
Descripción	Contenido
El balance entre el riesgo y el beneficio permanece claramente positivo	Por lo menos 1.4 millones de dosis de vacuna de VPH han sido aplicadas durante el primer año de inmunización. Durante este primer años se presentó un aumento en los reportes esperados, muchos de ellos se clasificaron como no serios; además de los eventos adversos reportados durante la fase de ensayos clínicos no se evidenciaron nuevos casos. En general el balance sigue siendo positivo a pesar de los reportes existentes (cerca de 2195); la MHRA seguirá haciendo vigilancia sobre la aplicación de la vacuna y generará reportes mensuales. Dentro de los eventos reportados el 25% corresponde a eventos psicogénicos, 9% reacciones alérgicas, 16% reacción en el sitio de inyección, reacciones reconocidas 36% y otras reacciones 14%. Los eventos psicogénicos corresponden a sincope vasovagal, desmayos y síntomas asociados. Esto puede suceder con cualquier aplicación de inyecciones, no solo con inmunizaciones y puede ser común en adolescentes. Además puede ser asociado con varios signos y síntomas temporales: pérdida de la conciencia, visión borrosa, temblor en las extremidades (entendido a veces como convulsiones), piernas entumecidas o sensación de hormigueo, dificultad para respirar o hiperventilación. Estos efectos no se consideran como eventos adversos, están relacionados con miedo o se presentan de forma anticipada al momento de inyección.
Agencia	MHRA
Medicamento	Cervarix®
Fecha	11/12
Enlace	https://www.gov.uk/drug-safety-update/human-papillomavirus-vaccine-cervarix-balance-of-risks-and-benefits-remains-clearly-positive
Descripción	Contenido
El balance entre el riesgo y el beneficio permanece claramente positivo	Se realizó una revisión de los reportes relacionados con la seguridad de la vacuna VPH hasta julio de 2012, correspondiente a los dos primeros años de aplicación y a la aplicación de cerca de Dado que es posible que se presenten algunas situaciones que ocurren normalmente en adolescentes y que pueden ser asociadas con la aplicación de la vacuna, como el síndrome de fatiga crónica. Se llevó a cabo un estudio ecológico y una serie de casos empleando los datos de la base *Clinical practice research datalink*, se evidenció que no existió aumento del riesgo del síndrome de fatiga crónica asociado a la inmunización.
Agencia	EMA
Medicamento	Cervarix®, Gardasil®, Silgard®, Gardasil® 9
Fecha	12/01/16
Enlace	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f&source=homeMedSearch&category=human
Descripción	Contenido
EMA confirma que no existe evidencia que	En la revisión de los datos de ensayos clínicos, se incluyeron los datos de 60.594 pacientes con *Gardasil/Silgard y Gardasil 9* y de 42.047 pacientes con *Cervarix*. No se identificaron casos en las cohortes con *Cervarix* y el medicamento de comparación. La incidencia de STPO en los ensayos clínicos con *Gardasil/Silgard* y *Gardasil 9* fue

soporte el síndrome de dolor complejo regional y el síndrome de taquicardia postural ortostática	inferior a 1 caso por 10.000 personas-año y comparable en las cohortes con *Gardasil/Silgard/Gardasil 9* y en las correspondientes cohortes con placebo. En conjunto, las comparaciones entre el número observado y el número previsto de informes espontáneos, en las mismas situaciones que las descritas arriba para SDRC, no sugieren una mayor aparición de STPO en relación con las vacunas del VPH. La mayoría de los reportes de STPO procedieron de un centro en Dinamarca. Este centro publicó además, información actualizada y sugiere que es probable que algunos de estos pacientes tuviesen síndrome de fatiga crónica (SFC)[2]. Otro estudio, empleó un diseño de series de casos auto-controlados (y que evitaba por lo tanto el problema del diagnóstico diferencial entre individuos vacunados y no vacunados), evaluó diagnósticos de SFC, derivaciones de medicina general por síntomas todavía no diagnosticados de fatiga crónica y extenuación, así como diagnósticos de fibromialgia, síndrome post-vírico y neurastenia. El estudio no halló relación alguna entre la vacuna del VPH y las patologías estudiadas. En general se considera que la relación riesgo beneficio sigue siendo favorable y recomienda seguir con la comercialización. Así mismo, se había recomendado a los titulares de la autorización de comercialización en lo referente a la monitorización en el futuro, resaltando la importancia de adoptar estrategias de búsqueda amplias para identificar posibles casos de SDRC y STPO, así como efectuar una continua comparación de los índices de notificación con la información epidemiológica disponible sobre la SDRC y ATPO. Además las comparaciones deben tener en cuenta el hecho de que estos síndromes probablemente se conocen cada vez más, para garantizar una interpretación adecuada de los nuevos datos.
Agencia	OMS
Medicamento	Vacuna contra el VPH
Fecha	12/03/14
Enlace	http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf
Descripción	Contenido
Declaración acerca de la seguridad de la vacuna contra el VPH	Se presenta un resumen de los seis años de trabajo del "Comité global asesor acerca de la seguridad de vacunas", este reporte se genera dadas las dificultades que han tenido algunos países como consecuencia de publicidad negativa de aspectos relacionados con la seguridad de la vacuna. El comité revisó la evidencia de la información relacionada con sincope, anafilaxis, tromboembolismo venoso profundo y efectos adversos sobre el embarazo. Así mismo, se revisaron aspectos toxicológicos relacionados con el uso de aluminio como coadyuvante en la vacuna; el último aspecto revisado corresponde a las dudas acerca de desórdenes autoinmunes, específicamente esclerosis múltiple EM, vasculitis cerebral y algunos casos de síndrome de dolor complejo regional y otras condiciones relacionadas con dolor crónico que se han presentado posteriores a la administración de la vacuna. Respecto a la posibilidad de la toxicidad ocasionada por aluminio, la primera revisión se realizó en 1999, en Francia se tomaron biopsias del músculo deltoides de pacientes con efectos adversos relacionados con la aplicación de vacunas; estas biopsias mostraron pequeñas lesiones localizadas denominadas miofascitis macrofágicas MMF, las cuales mostraban trazas de aluminio. El grupo "*Groupe d'études et de recherche sur les maladies musculaires*

[2] Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus; Vaccine, 2015; 33(22):2602-5.

	acquises et dysimmunitaires" (GERMAAD), sugirió que la vacunación y las lesiones MMF podrían estar relacionadas con desórdenes multisistémicos, especialmente en los pacientes que presentaban el "tatuaje" de vacunación. El comité ha revisado varias veces la evidencia al respecto y reafirma que existe un vínculo claro con el tatuaje en pacientes que han recibido vacunas que contienen aluminio, pero no existe relación con los síntomas sistémicos que se puedan presentar. Estos reportes han sido publicados en 1999, 2002 y 2004. En el 2012, se revisaron dos reportes que presentaban la asociación entre aluminio y desórdenes del autismo. En el 2013, ser revisó la evidencia de la posibilidad de la asociación entre la aplicación de la vacuna y los desórdenes autoinmunes, específicamente esclerosis múltiple. A pesar de algunos reportes de caso, en la literatura, los estudios epidemiológicos no han demostrado un aumento de los desórdenes autoinmunes, incluyendo EM, y considerando aquellos estudios que comparan niñas que han recibido la vacuna y aquellas que no. Aunque la comisión no ha revisado de manera formal los estudios, que muestran fragmentos del DNA genético del VPH en especímenes clínicos posterior a la aplicación de la vacuna VPH, si lo han hecho paneles de expertos. Estos estudios muestran una relación de eventos de naturaleza inflamatoria, incluyendo vasculitis cerebral. Los paneles de expertos consideran que la presencia de las trazas del virus posterior a la vacunación, ha sido constatada por las agencias regulatorias y se considera que es un hallazgo esperado del proceso de manufactura más no un hallazgo relacionado con la seguridad de uso; los casos que presentan hipótesis de asociaciones causales entre los fragmentos de DNA del VPH y muerte presentaron fallas metodológicas tanto en la parte clínica como de laboratorio. Uno de estos artículos describe dos casos de muerte, uno ocurrido después de 10 días de aplicación y el otro después de seis meses, las autopsias no evidenciaron vasculitis cerebral o síndrome inflamatorio. Estos resultados no prueban la hipótesis de la relación entre la presencia de fragmentos de DNA del virus y los eventos adversos mencionados; así, la presencia de cantidades extremadamente pequeñas de DNA residual y la no evidencia de inflamación en la autopsia, relacionada con un diagnóstico de vasculitis cerebral no son pruebas que relacionen la muerte de estas pacientes con la aplicación de la vacuna. En 2013, se revisaron algunos casos procedentes de Japón relacionados con el síndrome de dolor complejo regional y otras condiciones relacionadas con el dolor después de haberles sido aplicada la vacuna. El Comité no encontró evidencia que sugiera un vínculo causal entre la aplicación de la vacuna y el dolor; el Comité recomendó una cuidadosa documentación de cada caso y los criterios de diagnóstico para guiar la gestión y evaluación de la causalidad. En Japón, un comité de expertos ha seguido revisando la situación y aún no ha llegado una conclusión. Se ha descrito que el SDCR se presenta después de cualquier trauma, incluyendo heridas, procedimientos quirúrgicos y aplicación de inyecciones. Por lo tanto es plausible que se desarrolle SDCR posterior a la aplicación de cualquier inyección de vacunas. El Comité sigue revisando de forma permanente todos los aspectos relacionados con la seguridad de la vacuna, resalta la importancia del reporte de los eventos adversos que ocurran posterior a la inmunización por parte de los proveedores de salud y que esta actividad consiste en la base para el seguimiento de la seguridad den los procesos de vacunación. Igualmente, considera que las manifestaciones relacionadas con considerar la vacunación como algo peligroso, basados únicamente en evidencia sin fuerza, puede generar un real daño sobre la salud y en consecuencia vacunas efectivas y seguras pueden dejar de ser usadas. A la fecha, no existe evidencia científica que muestre que las vacunas que contienen aluminio, y que la presencia de aluminio en el sitio de inyección (Tatuaje) se relacionen con síndromes autoinmunes y que los fragmentos de DNA del virus presentes en la vacuna sean responsables por procesos de inflamación, vasculitis cerebral y otras condiciones relacionadas con los procesos inmunes.
Agencia	OMS
Medicamento	Vacuna contra el VPH

Fecha	22/01/16
Enlace	http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer9103.pdf?ua=1
Descripción	Contenido
Declaración acerca de la seguridad de la vacuna contra el VPH	Desde la aprobación de la primera licencia de la vacuna de VPH se han distribuido más de dos millones de dosis a nivel mundial. La OMS ha recomendado incluir dentro de los programas de vacunación la vacuna para VPH con las siguientes indicaciones: prevención de cáncer cervical y otras condiciones de salud relacionadas con el VPH que constituyan una prioridad en salud pública. El "Comité global asesor acerca de la seguridad de vacunas" ha investigado de forma sistemática los aspectos relacionados con la seguridad de la vacuna y ha generado varios reportes en este sentido. A la fecha, el comité no ha encontrado aspectos relacionados con la seguridad que alteren la recomendación acerca del uso de la vacuna. El comité revisó información de un estudio de cohorte retrospectivo reciente de la Agencia Nacional Francesa para medicinas y productos de la salud acerca de las condiciones autoinmunes después de la vacuna con VPH. El estudio incluyó una población de más de dos millones de niñas, se evidenció una incidencia similar en la población vacunada y no vacunada para todas las condiciones estudiadas, con la excepción del síndrome de Guillen Barré. En este caso, se identificó un incremento en el riesgo, 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 requieren otros estudios en poblaciones de tamaño adecuado, que ayuden a evaluar los resultados encontrados, que ayudaran a confirmar este hallazgo y a determinar la magnitud de este eventual riesgo. Así mismo, otros efectos como síndrome de dolor complejo regional y síndrome de taquicardia postural ortostática observados luego de la aplicación de la vacuna han llevado que se deje de usar y con llevan un riesgo mayor por la no aplicación. 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. El impacto del uso de la vacuna VPH está bien establecido. El beneficio global se anticipa en países con tamización de rutina para cáncer cervical, en países donde aún no ha sido introducida la vacuna. Igualmente, es necesario promover el uso de los reportes adversos para beneficiarse de las mejores intervenciones.

Fuente: construcción propia (fechas de la consulta 16 a 20 de mayo de 2016)