

**DESCRIPCION DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON
APLICACIÓN DE VACUNA CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN
BOGOTÁ**

Beatriz Stella Jiménez-Cendales

**Trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Epidemiología**

Universidad del Rosario

Universidad CES

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Epidemiología**

Bogotá, D.C., octubre de 2015

**DESCRIPCION DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON
APLICACIÓN DE VACUNA CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN
BOGOTÁ**

Beatriz Stella Jiménez-Cendales

Tutora

Diane Moyano, MSc

Secretaría Distrital de Salud

**Trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Epidemiología**

Universidad del Rosario

Universidad CES

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Epidemiología**

Bogotá, D.C., octubre de 2015

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la Justicia”.

Contenido

1. Introducción	9
1.1 Formulación del problema.....	10
1.1.1 Planteamiento del problema.....	10
1.1.2 Justificación	11
1.1.3 Preguntas de investigación	11
2. Marco teórico	12
2.1 El Virus del Papiloma Humano como causa del cáncer cervical.....	12
2.2 Vacunas contra el Virus del Papiloma Humano	13
2.3 Seguridad del paciente	14
2.3.1 Eventos adversos relacionados con la vacunación.....	15
2.3.2 Clasificación	16
2.3.3 Epidemiología.....	17
2.4 Literatura relevante	19
3. Objetivos.....	26
3.1 General	26
3.2 Específicos.....	26
4. Metodología.....	27
4.1 Enfoque metodológico.....	27
4.2 Tipo de estudio	27
4.3 Población.....	27
4.4 Descripción de variables.....	28
4.5 Técnicas de recolección de información	28

4.5.1 Fuentes de información	28
4.5.2 Instrumentos de recolección de información	30
4.5.3 Proceso de obtención de la información	30
4.6 Control de errores y sesgos.....	30
4.7 Técnicas de procesamiento y análisis de datos	31
5. Consideraciones éticas.....	32
6. Resultados	34
7. Discusión.....	39
8. Conclusiones	41
Referencias	42

Índice de Tablas

Tabla 1. Composición vacunas contra el VPH.....	14
Tabla 2. Estudios relevantes fase III vacuna bivalente	20
Tabla 3. Estudios relevantes fase III vacuna tetravalente	21
Tabla 4. Estudios relevantes poblacionales	22
Tabla 5. Otros estudios relevantes experimentales.....	23
Tabla 6. Estudios relevantes: casos y controles	24
Tabla 7. Estudios relevantes: reporte de caso.....	25
Tabla 8. Listado de variables.....	29
Tabla 9. Distribución de frecuencias relacionadas con la vacuna aplicada	34
Tabla 10. Características sociodemográficas de la población estudiada.....	35
Tabla 11. Características sociodemográficas de la población estudiada 2.....	36
Tabla 12. Diagnósticos en relación con el evento adverso	37
Tabla 13. Clasificación final de los eventos atribuidos a vacuna contra el VPH..	38

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de variables.....	28
---	-----------

Resumen

INTRODUCCION: Las vacunas contra el virus del Papiloma Humano, utilizadas para la prevención del cáncer de cuello uterino, fueron introducidas al Programa Ampliado de Inmunización en el año 2012. La cobertura del programa se disminuyó por las noticias acerca de una serie de eventos supuestamente atribuidos a la vacuna presentados en la Costa Caribe a partir de mayo de 2014. La incidencia de eventos adversos serios relacionados con la vacuna es de 0,6 x 1.000.000 a nivel internacional. No se encuentran estudios sobre la presentación de los mismos en Bogotá. Siendo la seguridad en el uso de los medicamentos uno de los pilares de la calidad en la atención en salud, se hizo necesario analizar este tipo de eventos localmente.

METODOLOGIA: Estudio observacional descriptivo de los eventos adversos ocurridos en la población receptora de la vacuna del Virus de Papiloma Humano en Bogotá entre los años 2012 a 2014.

RESULTADOS: Fueron reportados 3 (21,1x1'000.000), 12 (21,4x1'000.000) y 28 (198,1x1'000,000) eventos en 2012, 2013 y 2014 respectivamente. El 90,7% (39) fueron serios incluyendo un (1) fallecimiento. Los casos fueron clasificados como relacionados con la vacuna (6), relacionados con el programa (2), coincidentes (28) y no concluyentes (3).

CONCLUSIÓN: Los eventos adversos relacionados con la vacuna contra el VPH en Bogotá se reportan con mayor frecuencia que los reportados internacionalmente. Sin embargo, la mayoría son coincidentes. Se considera importante la estandarización de pruebas inmunológicas, toxicológicas y genéticas en los casos serios para aclarar el diagnóstico y mejorar la clasificación.

Palabras clave: Vacunas, Virus del Papiloma Humano, Eventos Adversos, Seguridad.

Abstract

BACKGROUND: Vaccines against Human Papillomavirus, useful to prevent cervical cancer, are included in the Extended Program on Immunization in Colombia since 2012. Coverage decreased after the news about a series of adverse events following immunization in the Colombian Caribbean region in May 2014. Incidence of serious adverse events following immunization are 0.6 x 1'000.000 internationally. There are not local studies about them in Bogotá. Being safety a basic principle of quality health care systems, it is necessary to analyze that kind of events locally. **METHODS:** Observational descriptive study of adverse events occurred in population who received the human papilloma virus vaccine in Bogota between 2012 and 2014. **RESULTS:** There was reported 3 (21,1 x 1'000.000), 12 (21,4x1'000.000) and 28 (198,1x1'000.000) cases in 2012, 2013 y 2014 respectively. Serious adverse events were 39 (90,7%). They were classified as related to the vaccine (6), related to the program (2), coincident (28) and not conclusive (3). **CONCLUSION:** Reported adverse events following immunization against human papilloma virus in Bogotá are higher than international reports. However, most of them are coincident. It is important to standardize immunological, toxicological and genetic testing in serious cases in order to clarify diagnosis and improve classification.

Key words: Vaccines, Human Papilloma Virus, Adverse Events, Safety.

1. INTRODUCCIÓN

Las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano (VPH), vienen siendo utilizadas como una de las estrategias en la prevención del cáncer de cuello uterino, el segundo más frecuente en Colombia con una incidencia de 18 mujeres por 100.000 y una mortalidad de 8,2 x 100.000 mujeres en 2012 (1). En Colombia, la vacuna fue lanzada en 2012 dentro de la campaña “Que vivan las mujeres libres de cáncer de cuello uterino” (2). Las autoridades sanitarias nacionales y locales consideraron que la vacuna era segura con base en los estudios hasta ese momento publicados que reportaban efectos adversos muy raros (3). Desde entonces, la vacuna hace parte del Programa Ampliado de Inmunización (4).

Desde mayo de 2014 se han venido reportando una serie de eventos adversos principalmente en la costa atlántica colombiana relacionados con su aplicación, difundidos a través de los medios de comunicación (5). Algunos casos de Carmen de Bolívar y otras ciudades llegaron para ser atendidos y estudiados en Bogotá. Esta situación generó el rechazo de la población, afectó la cobertura del programa y el cuestionamiento por parte de los actores del sistema sobre la seguridad de la vacuna (6, 7). En este sentido, se activó la alarma epidemiológica y se procedió a la investigación del brote sin que se lograra demostrar alguna relación causal con la aplicación de la vacuna (8, 9).

Pero ¿cuáles son los eventos que han sido reportados en la ciudad? ¿Cuáles son sus características? ¿Qué tan graves son? ¿Cómo han evolucionado? ¿Cómo han sido clasificados?

A continuación se presenta un estudio que pretende aclarar estas inquietudes con respecto a la situación de los eventos adversos asociados a la aplicación de la vacuna contra el VPH reportados en Bogotá. En principio, se relatan los antecedentes y las características de la vacuna, con una revisión de los elementos esenciales de la seguridad del paciente en relación con productos farmacológicos. Posteriormente, se revisa la definición y clasificación de los eventos adversos post aplicación de vacunas a tener en cuenta. Luego se describe la metodología utilizada para el desarrollo de este estudio descriptivo. Finalmente se presentan los resultados, soportados con datos confiables que permitirán aclarar el panorama.

1.1 Formulación del problema

Desde el año 2012 se implementó en Colombia la aplicación masiva de la vacuna contra el papiloma humano como una estrategia de punta para de control del cáncer de cuello uterino que propende por la disminución de la incidencia de la enfermedad en nuestro medio (4, 10). Para esa época, la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá ya había adelantado pruebas para su aplicación en la ciudad (11) y ofreció la vacuna de manera gratuita desde el año 2011 (12). Sin embargo, la campaña de vacunación local se ha visto empañada por los eventos adversos atribuidos a su aplicación (5, 6). Algunos casos han sido divulgados en los medios de comunicación y otros se desconocen para la opinión pública (7). La complejidad de la situación actual hace necesario el estudio y análisis del problema (10).

1.1.1 Planteamiento del problema

La cobertura del programa de vacunación contra el virus del Papiloma Humano en Bogotá ha disminuido en más de un 80% de la cobertura en el 2015 con respecto a periodos anteriores (13), con la consecuente afectación de las metas de salud pública en relación con el control del cáncer de cuello uterino (10) El factor más importante relacionado con este problema fue el rumor en torno a los eventos adversos presentados en el municipio del Carmen de Bolívar desde mayo de 2014 (5, 6). Dichos eventos se caracterizan por sincopes en una incidencia superior a la esperada, asociados a una serie de quejas y tutelas presentadas ante las autoridades sanitarias locales y nacionales. En la literatura no se han encontrado estudios sobre la caracterización del problema en Bogotá.

1.1.2 Justificación

Siendo la seguridad uno de los pilares de la calidad en la atención en salud (14), así como la adherencia a la vacunación es considerada como un factor decisivo en el control de la transmisión de la infección contra el virus del papiloma humano (10), se hace necesario por tanto la revisión, seguimiento y análisis de los eventos adversos relacionados con la aplicación de la vacuna. Se pretende establecer si existe un patrón de presentación de los mismos en la población objeto de estudio y proponer posibles factores de riesgo asociados a su presentación.

1.1.3 Preguntas de investigación

Principal:

¿Cuál es el comportamiento de los eventos adversos asociados a la aplicación de la vacuna contra el virus de Papiloma Humano en Bogotá?

Secundarias:

¿Cómo se caracteriza la población afectada por los eventos adversos?

¿Qué tipo de eventos adversos asociados a la aplicación de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano se han reportado y cuáles son los patrones de presentación de los mismos?

¿Cuáles son los patrones de presentación de los mismos?

¿Cuál es la gravedad de los eventos adversos presentados y la severidad de los daños asociados a su presentación?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 El Virus del Papiloma Humano como causa del cáncer cervical

El Virus del Papiloma Humano (VPH) pertenece a la familia de los ADN virus *Papovaviridae – genus papillomavirus*. Estos son un grupo de más de 100 virus pequeños de 50-55 nanómetros, no encapsulados, de doble cadena de ADN. Se clasifican según su localización en cutáneos o mucosos. Los virus del papiloma humano que causan el cáncer cervical son de tipo mucoso (15).

La infección se caracteriza por su fácil diseminación entre la población. En el periodo *Prepatogénico*, su propagación entre la población se favorece ante factores de riesgo relacionados con la práctica de conductas sexuales de alto riesgo. En el *Periodo Subclínico*, el virus se inocula directa o indirectamente en las células epiteliales basales de la mucosa cervical. Puede incubarse por periodos variables entre 3 semanas a 8 meses, con latencias por años o regresiones espontáneas de la infección. El huésped responde produciendo anticuerpos en aproximadamente la mitad de los sujetos. Esta protección natural no es de carácter permanente y el sujeto puede verse nuevamente infectado por el mismo u otro tipo de VPH. El *Periodo Prodrómico* se caracteriza por el desarrollo de lesiones premalignas tipo neoplasia intraepitelial (NIC) que en su grado I puede cursar con resolución espontánea o con tratamiento local, o progresar a NIC II y III que requiere tratamiento especializado. La fase *Clínica* se caracteriza por el desarrollo de lesiones malignas (adenocarcinoma in situ y cáncer genital). El periodo entre la inoculación y la aparición del cáncer puede ser hasta de 20 años aproximadamente (15).

El cáncer cervical se ha encontrado asociado a la infección por virus del papiloma humano en el 90 - 100% de los casos, de los cuales el 70% asociado a los tipos mucosos 16 y 18 del VPH del supergrupo A, caracterizado por su tropismo hacia el epitelio genital. El tipo 16 es prevalente en Latinoamérica. Otros subtipos tales como el 6 y el 11 se consideran de bajo riesgo oncogénico y pueden encontrarse de manera concomitante o produciendo ellos mismos el condiloma acuminado. También se han encontrado los

subtipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66-68 asociados al desarrollo de esta patología (15).

El diagnóstico clínico se confirma por examen histopatológico de las lesiones o por el hallazgo de DNA viral en las células comprometidas mediante técnicas de hibridización y reacción en cadena de polimerasa principalmente (15). La prueba de ADN para detección del VPH fue incluida en el Plan Obligatorio de Salud en el año de 2011 (16).

2.2 Vacunas contra el Virus del Papiloma Humano

Antes de la comercialización de la vacuna contra el VPH, el principal mecanismo de control del riesgo de padecer cáncer de cuello uterino ha sido la detección temprana a través de la citología cervico-vaginal (17), con limitados resultados en la disminución de la mortalidad a pesar del aumento de la cobertura, por lo cual la vacunación fue considerada una estrategia fundamental en la prevención y control de esta enfermedad por parte de las autoridades sanitarias (10)

La introducción de la vacuna a nivel mundial se inició en el 2006. Fueron lanzadas al mercado la vacuna bivalente contra los serotipos 16 y 18 y la tetravalente contra los serotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH (18, 19). Se calcula que se han distribuido entre más de 170 millones de dosis alrededor del mundo (20). Según cálculos de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, se han distribuido alrededor de 800.000 dosis de la vacuna hasta el tercer trimestre de 2014 en la ciudad (13). Su composición se muestra en la Tabla 1.

En Colombia, la vacuna fue aplicada desde noviembre de 2011 por parte de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Se efectuó una prueba piloto con la vacuna bivalente en 3 localidades de Bogotá (Fontibón, San Cristóbal y Engativá), dirigida a niñas de 10 años, en quinto grado de educación básica primaria, con un esquema de 0-1-6 meses de intervalo entre las tres dosis (11). En agosto de 2012 se inició la aplicación de la vacuna tetravalente a nivel nacional (4), en niñas escolarizadas de 4 grado de primaria y no escolarizadas entre 9 y 17 años cumplidos, con un esquema de 0-2-6 meses de intervalo

entre cada dosis. Desde 2013 y hasta la fecha, la vacuna tetravalente se viene aplicando con un esquema de 0-6-60 meses, extendiéndose además a las niñas no escolarizadas de 9 a 20 años de edad (11).

Tabla 1
Composición vacunas contra el VPH

COMPOSICION		BIVALENTE	TETRAVALENTE
Proteína L1 tipo 6 (mcg)	Activos		20
Proteína L1 tipo 11 (mcg)			40
Proteína L1 tipo 16 (mcg)		20	40
Proteína L1 tipo 18 (mcg)		20	20
Adyuvante: (mcg)	Inactivo		
•Lípido 3-O-desacyl-4' monofosforil(MPL)		50	
•Hidróxido de Aluminio		0,5	
•Sulfato Hidroxifosfato Aluminio amorfo			225
Cloruro de Sodio (mg)		4,4	9,56
Fosfato de Sodio (mg)		0,624	
L-Histidina (mg)	Inactivos		0,78
Polisorbato 80 (mcg)			50
Borato de Sodio (mcg)			35
Residuos de células de insectos (ng):			
• proteína viral		<40	
• proteína bacteriana		<150	
Residuos de proteína de levadura (mcg)			<7

Fuente: Secretaría Distrital de Salud Lineamientos Técnicos y Operativos para la Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) Programa Ampliado de Inmunización, Bogotá, Marzo de 2013 (11)

2.3 Seguridad del paciente

La seguridad del paciente es una característica o atributo de la calidad de la atención en salud definida como “el conjunto de elementos estructurales, procesos, instrumentos y metodologías basadas en evidencias científicamente probadas que propenden por minimizar el riesgo de sufrir un evento adverso en el proceso de atención en salud” (14). De tal forma, la seguridad implica la identificación, prevención y detección de riesgos,

así como el registro, seguimiento, verificación y control de eventos relacionados con la prestación de servicios de salud (21).

Mediante la farmacovigilancia, una “actividad de salud pública cuyo objetivo es la identificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los tratamientos farmacológicos una vez comercializados... según el tipo e intensidad de la exposición” (22), se promueve el uso racional y seguro de los productos farmacológicos (23).

Las redes de farmacovigilancia se encargan de la evaluación, vigilancia control, seguimiento, retroalimentación y educación a los prescriptores y consumidores para mejorar el uso de medicamentos y se encuentran conectadas a nivel local, regional, nacional y mundial, para recolectar los reportes voluntarios de notificación por parte de médicos, farmacéuticos, otros profesionales de la salud, profesionales de sectores diferentes al sector salud, así como por parte de los consumidores (24).

Los reportes abarcan desde incidentes (que no producen daño) hasta eventos adversos definidos como aquellos “signos, síntomas, síndromes o enfermedades, inesperados, no intencionales, que generan daño o lesión, presentados como consecuencia de la atención médica y no asociados a la patología de base del paciente” (25).

2.3.1 Eventos adversos relacionados con la vacunación

Se denominan Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) aquellos “trastornos, síndromes, signos, síntomas o rumores que puede o no ser causado por el proceso de vacunación o inmunización y que ocurre dentro de las 4 semanas siguientes a la aplicación (26). Los eventos adversos pueden ser evitables si son errores en el proceso de atención por falta de adherencia a protocolos de seguridad, o no evitables si son inherentes al uso de la tecnología médica. (27).

2.3.2 Clasificación

Entre las múltiples clasificaciones de los eventos adversos asociados a la aplicación de la vacuna contra el VPH existentes (28, 29), la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá ha adoptado la establecida dentro del Protocolo de Vigilancia en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud para los ESAVI (29). Esta clasificación es la utilizada dentro del presente estudio.

Inicialmente la unidad primaria generadora de datos recibe el reporte del caso y de acuerdo a sus características lo clasifica según el mismo protocolo (29, 30).

De manera relevante se clasifican según su gravedad en:

- **No serios o no graves:** reacciones post vacunales esperadas, tales como fiebre, malestar general, cefalea, dolor, picazón, induración, eritema y calor en sitio de aplicación sin absceso, síncope, rash, urticaria, y otros síntomas generales (29).
- **Serios o graves:** infección con abscesos en sitio de aplicación de la vacuna, sepsis, pneumotórax, insuficiencia renal, anomalías congénitas, así como aquellos que requieran hospitalización, reintervención quirúrgica, reingresos, pongan en riesgo la vida, causen discapacidad, se hallen por encima de la incidencia esperada, o causen la muerte, y que se presenten dentro de las cuatro (4) semanas posteriores a la vacunación y que se relacionen con esta (29).

La definición del evento se establece así:

Caso sospechoso (29): ***“Paciente que presenta cualquier trastorno, síndrome, signo o síntoma, después de la administración de una vacuna y que el público, los padres, el paciente o los trabajadores de la salud consideren que está relacionado con la vacunación, pudiendo estar o no relacionado con la vacuna o el proceso de inmunización” (p. 13)***

Los casos sospechosos graves o serios atribuidos a la vacuna, así como los que se encuentren por encima de la incidencia esperada y los asociados a rumores sobre la seguridad de la vacuna son notificados e investigados (29). La unidad

notificadora efectúa una reunión de consenso o unidad de análisis entre los actores implicados para revisar y validar la información, en la cual se revisan los documentos del caso:

1) la ficha de notificación Código INS 298 (30)

2) El informe de la investigación epidemiológica de campo (IEC) cuyo objetivo es la recopilación de la información necesaria para describir una situación de salud, identificar su magnitud y determinar medidas para su prevención y control incluyendo el seguimiento de los casos.

3) La historia clínica.

La unidad de análisis procede así a la clasificación definitiva del caso (29) así:

- **Relacionado con la vacuna:** si se establecen criterios de causalidad
- **Relacionado con el programa (de vacunación):** en cuanto a la gestión, almacenamiento, manipulación, distribución y aplicación de la vacuna.
- **Coincidente:** en el cual la sintomatología se presenta de manera concomitante o posterior a la vacunación pero no se evidencia asociación causal.
- **No concluyente o desconocido:** en caso de que no se identifiquen o determine asociación causal.

2.3.3 Epidemiología

Se han reportado 0,6 x 1.000.000 casos a nivel mundial de eventos adversos serios relacionados con la aplicación de la vacuna contra el VPH, presentados en adolescentes mujeres entre los que se incluyen desórdenes autoinmunes, neurológicos, trombosis venosa profunda, mialgias, cefalea, dolor articular, dolor regional complejo y anafilaxis (11).

En Colombia se reportaron una serie de eventos adversos posteriores a la aplicación masiva de la vacuna contra el virus del Papiloma Humano en

establecimientos escolares de la costa atlántica colombiana desde agosto de 2014 (8).

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos que podrían estar involucrados con la presentación de dichos eventos, se han estudiado los efectos de los adyuvantes como el aluminio en los mecanismos de activación inmunológica mediada por células a partir de factores ambientales y posiblemente infecciosos en lo que se conoce como el Síndrome Autoinmune - Inflamatorio Inducido por Adyuvantes (ASIA por sus siglas en inglés), que estaría relacionado con los fenómenos observados en los eventos adversos post-aplicación de vacunas (31, 32, 33).

Para el síndrome ASIA se han sugerido criterios diagnósticos: Entre los criterios mayores se incluyen la exposición a un estímulo externo (infección, vacunación, silicona, adyuvante), manifestaciones clínicas típicas (mialgia, miositis, debilidad muscular, artralgia, artritis, fatiga crónica, trastornos del sueño, manifestaciones neurológicas relacionadas con desmielinización, trastornos cognitivos pérdida de memoria, pirexia, sequedad bucal), mejoría con el retiro del estímulo, cambios típicos en la biopsia de órganos afectados. Como criterios menores se han propuesto: la presencia de auto-anticuerpos o anticuerpos contra un adyuvante, HLA específicos, y el desarrollo de una enfermedad autoinmune. Estos criterios coinciden con los síntomas y signos referidos por algunas personas que han recibido la vacuna contra el VPH (31).

El aluminio es un adyuvante que anteriormente se ha asociado con cambios inmunológicos, neuroquímicos, patológicos y comportamentales en sujetos susceptibles expuestos crónicamente al metal, y podría estar involucrado en proceso de aceleración de los mecanismos auto – inmunitarios. Se ha encontrado evidencia científica sobre la relación causal entre el aluminio y el Síndrome Macrofágico de Miofascitis (MMF por sus siglas en inglés) en sujetos portadores del HLA-DRB1*01 (31).

2.4 Literatura relevante

Se encontraron varias clases de estudios relevantes relacionados con el tema. Inicialmente se señalan los eventos adversos reportados dentro de los estudios de la fase III relacionados con la vacuna bivalente (Tabla 2) y cuadrivalente (Tabla 3) financiados por los fabricantes, antes de la comercialización de la vacuna.

Con respecto a la vacuna bivalente (Tabla 2), en el estudio de Harper et al (34) hubo más eventos adversos reportados en el grupo control (22%) que en el grupo de intervención (14%), con la particularidad de diferenciar una categoría de eventos relacionados con el inicio de una enfermedad crónica. Los eventos adversos tuvieron similar distribución, es decir, mayor en el grupo control, incluyendo enfermedades autoinmunes. En cuanto al estudio PATRICIA (35), la proporción de eventos adversos es similar en ambos grupos. En ninguno de estos dos estudios especifican claramente los diagnósticos de los pacientes.

En cuanto a la vacuna cuadrivalente (Tabla 3), el estudio del grupo FUTURE II (36) es un estudio ensayo clínico controlado multicéntrico que reportó un número de eventos adversos similar en ambos grupos. Aquellos eventos serios en el grupo de intervención fueron diagnosticados como gastroenteritis, cefalea, hipertensión, dolor local en sitio de aplicación, limitación funcional del movimiento articular. Mientras que en el grupo control los eventos adversos correspondieron a reacción alérgica en sitio de aplicación, escalofríos, cefalea y fiebre. Hubo 7 fallecimientos en el grupo de intervención dados por neumonía, sepsis, intoxicación por sobredosis de drogas ilícitas, accidente de tránsito, tromboembolismo pulmonar y trombosis infecciosa. En el estudio de Muñoz et al (37), los eventos adversos serios del grupo de intervención correspondieron a diagnósticos de rinitis, vértigo y cefalea tensional, mientras que los del grupo control se hicieron diagnóstico de gastroenteritis, tuberculosis pulmonar, tuberculosis gastrointestinal, anemia, pielonefritis (2 casos), embarazo ectópico y hepatitis.

Tabla 2

Estudios relevantes fase III vacuna bivalente

Autor	Harper et al 2006 (34)	PATRICIA Paavoneen 2009 (35)
Diseño	ECC ¹	ECC ¹
Financió	GSK ²	GSK ²
Edad	16-25	15-25
N (intervención/control)	373 / 371	9319 / 9325
#ESAVI serios	21 / 19	835(9%) / 829(8,9%)
#ESAVI total	65 / 98	3298(35,4%) / 3378 (36,2%)
Inicio enfermedad crónica	10 / 19	285 (3,1%) / 307(3,3%)
Relacionados	0 / 0	10 (0,1%) / 5 (3,3%)

Fuente: Modificado de Rey-Ares L et al. Eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello uterino: revisión sistemática y meta-análisis Arch Argent Pediatr 2012;110(6):483-489

¹ Ensayo Clínico Controlado

² Glaxo Smith Kline

A continuación están los estudios poblacionales de Estados Unidos, Dinamarca, Suecia y Canadá, entre otros (Tabla 4). También se encontraron 7 ensayos clínicos controlados y 1 estudio observacional de casos y controles. Por último, se seleccionaron series y reportes de casos (Tablas 5, 6 y 7).

Harris T et al. (38) describe los eventos adversos posteriores a la vacunación reportados en el programa de vacunación escolar contra el VPH de Ontario, Canadá, en donde se presentaron 133 eventos confirmados en adolescentes entre los 12 y 15 años de edad, quienes recibieron 691994 de la vacuna, lo cual representa una incidencia de 192 x 1'000.000 de dosis distribuidas. Se presentaron eventos inusuales inespecíficos en el 26% (34 casos) de los casos, reacciones alérgicas dermatológicas 25% (33 casos), rash 22% (29 casos), reacciones locales en el sitio de la inyección 20% (26 casos), reacciones alérgicas respiratorias 5% (6 casos) y gastrointestinales 4% (5 casos), artritis 3% (4 casos), síndrome ocular-respiratorio 2% (3 casos) y 7,5% (10 casos) eventos adversos serios que incluyeron casos de cefalea y alucinaciones, reacción de hipersensibilidad, dolor muscular crónico, y 7 terminaron en hospitalización incluyendo 2 casos de anafilaxis, 2 casos de vómito y diarrea severos, 1 caso de fiebre > 38,0°C, 1 caso de trombocitopenia y 1 caso de muerte.

Tabla 3

Estudios relevantes fase III vacuna tetravalente

Autor	FUTURE II (36)	FUTURE III (37)
Diseño	ECC ¹	ECC ¹
Financió	MSD ²	MSD ²
Edad	15-26	24-45
N (intervención/control)	5305 / 5260	1911 / 9325
#ESAVI serios	45 / 54	3 / 7
#ESAVI total	1025 / 955	1642 / 1532
Inicio enfermedad crónica	Sin dato	0 / 0
Relacionados	Sin dato	1565 (82,8%) / 1389 (73,6%)

Fuente: Modificado de Rey-Ares L et al. Eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello uterino: revisión sistemática y meta-análisis Arch Argent Pediatr 2012;110(6):483-489

¹Ensayo clínico controlado

²Merck Sharp & Dome

Arnheim-Dahlström et al (39), se refiere a un estudio de dos cohortes en Suecia y Dinamarca en el cual 997587 adolescentes entre 10 y 17 años recibieron la vacuna tetravalente, de las cuales 296826 recibieron al menos una dosis, 238608 recibieron dos dosis y 160986 recibieron las tres dosis, para un total de 696420 dosis distribuidas. Se reportaron 1043 eventos adversos que corresponden a 149,8 x 100.000, de los cuales el 79,9% (833) de los casos corresponden a enfermedades autoinmunes siendo significativa su presentación con respecto al grupo control en el caso del Síndrome de Behcet (Razón de tasas 3,37 IC 95% 1,05 a 10,80), Enfermedad de Raynaud (1,67 IC 95% 1,14 a 2,44) y Diabetes Tipo I (1,29 IC 95% 1,03 a 1,62).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la presentación de tromboembolismo venoso (0,86 IC 95% 0,55 a 1,36) ni para eventos neurológicos. Para epilepsia y parálisis se encontró una menor tasa de incidencia en el grupo de intervención que en el grupo control.

El estudio de Chao C et al (40) se refiere a los reportes de vigilancia de enfermedades autoinmunes en California, Estados Unidos, en los cuales 189,629 mujeres que recibieron la vacuna cuadrivalente con el VPH fueron seguidas por 180 días, encontrando 1014 posibles casos nuevos de los cuales se eligieron 719 para revisión. De estos, el 31-40% fueron confirmados como casos nuevos, sin encontrarse relación

temporal con la vacunación. Solo se encontró evidencia significativa de aumento en la presentación de Enfermedad de Hashimoto (IRR 1,29 IC 95% 1,08 a 1,56) sin que se confirmara una relación temporal ni plausibilidad biológica.

Tabla 4
Estudios relevantes poblacionales

ESTUDIO	AÑO	PAIS	ESAVI/N	ESAVI SERIOS /TOTAL	Diagnóstico – Observaciones
Harris T, et al (38).	2014	CANADA	133/691994 (19X100000)	10/133	Anafilaxis, convulsiones, trombocitopenia y muerte
Arnheim-Dahlström L, et al.(39)	2013	DINAMARCA SUECIA	1043/997587		79,9% Enfermedades autoinmunes. Significancia estadística para Síndrome Becket, E. Raynaud, diabetes mellitus tipo A, pero no con síntomas neurológicos ni trombosis venosa profunda.
Chao C, et al (40)	2012	EEUU	288/189629		IRR 1,29 (IC 95% 1,08 a 1,56) para Enfermedad de Hashimoto
van Klooster TM, et al (41)	2011	HOLANDA	91.7% 1 Dosis, 78.7% 2 Dosis, 78.4% 3 Dosis /6000		Dolor, mialgia, reacciones locales y ESAVI sistémicos disminuyen significativamente después de 2 y 3 dosis: OR 0.33-0.76
Slade BA, et al (42).	2009	EEUU	12424 ESAVI (53x100000)	6,2%	Trombosis venosa, desorden autoinmune, síndrome Guillain-Barré, mielitis transversa, pancreatitis, neurona motora superior
Gee J, et al (43)	2009	EEUU	5/600.554		RR 1,98 Incremento estadísticamente no significativo para Guillain-Barré, síncope, apendicitis, alergia, anafilaxia.

Fuente: Elaboración propia con base en la revisión de literatura

Entre los casos reportados por los sistemas de farmacovigilancia se destaca el resumen de Slade BA et al. (42) sobre los eventos adversos registrados en el Sistema de Reporte de Eventos Adversos de Vacunas (VAERS por sus siglas en inglés) del CDC en Atlanta, Estados Unidos, donde se revisaron 12424 registros que corresponden a 53,9 eventos x 100,000 dosis distribuidas, de los cuales el 6,2% (772) fueron catalogados como

eventos adversos serios que incluyen 32 muertes y (los siguientes por 100000): 8,2 síncope, 7,5 reacciones locales, 6,8 mareo, 5 casos de náuseas, 4,1 cefalea, 3,1 reacciones de hipersensibilidad, 2,6 casos de urticaria, 0,2 trombosis venosa, desórdenes autoinmunes y Síndrome de Guillain-Barré; 0,1 anafilaxis y muerte; 0,04 mielitis transversa y pancreatitis; y 0.009 x 100.000 casos de enfermedad de neurona motora, respectivamente.

Tabla 5
Otros estudios relevantes experimentales

ESTUDIO	AÑO	PAIS	ESAVI / n (%) intervención (IC95%)	ESAVI / n (%) control (IC95%)	NIVEL EVIDENCIA
Sow PS et al (44)	2013	SENEGAL	17/450 (3,78) (2,2-6,0)	14/226 (6,2) (3,4-10,2)	1b
Pedersen C. et al (45)	2012	DINAMARCA	4 / 270	5 / 271	1b
Medina DM et al (46)	2010	HONDURAS	17 / 1035	15 / 1032	1b
Ngan HY, et al (47)	2010	CHINA	4 / 148	1 / 146	1b
Petäjälä T et al (48)	2009	FINLANDIA	2 / 181	0 / 89	2b
Kang S, et al ¹ (49)	2008	COREA	0 / 117	0 / 59	2b
Muñoz N et al (50)	2009	COLOMBIA	3 / 1911	7 / 1908	1b

Fuente: Elaboración propia con base en la revisión de literatura

¹Informan vacuna bien tolerada, no reportan eventos adversos

Se encontró un solo estudio de casos y controles de Grimaldi - Bensouda et al (51) no se encontró evidencia de incremento de riesgo por la exposición a la vacuna. OR ajustado total 0.9 (IC 95% 0.5-1.5). Púrpura Trombocitopénica Idiopática OR 1.0 (IC 95% 0.4-2.6), Esclerosis Múltiple OR 0,3 (IC 95% 0,1 a 0,3), desórdenes del tejido conectivo OR 0.8 (IC 95% 0.3-2.4), Diabetes I OR 1.2 (95% CI 0.4-3.6).

Tabla 6

Estudios relevantes: casos y controles

ESTUDIO	AÑO	PAIS	ESAVI / n Casos (IC95%)	ESAVI / n Controles (IC95%)	MEDIDA DE ASOCIACION (IC 95%)	NIVEL EVIDENCIA
Grimaldi- Bensouda L et al (51)	2014	FRANCIA	211	8759	OR ajustado 0.9 (0.5-1.5) OR PTI ¹ 1.0 (0.4-2.6) OR MS ² 0,3 (0,1 a 0,3) OR ETC ³ 0,8 (0.3-2.4) OR DMI ⁴ 1.2 (0.4-3.6)	3b

Fuente: Elaboración propia con base en la revisión de literatura

¹Purpura Trombocitopénica Idiopática

²Esclerosis Múltiple

³Enfermedad del Tejido Conectivo

⁴Diabetes Mellitus Tipo I

Además se encuentran diversos reportes de casos de eventos adversos serios a nivel mundial según se observan en la Tabla 7.

Tabla 7
Estudios relevantes: reportes de caso

ESTUDIOS	AÑO	PAIS	CASOS	OBSERVACIONES	NIVEL EVIDENCIA
Richards S, et al (52)	2014	AUSTRALIA	4	Síndrome doloroso regional complejo	4
Crawford NW, et al (53)	2011	AUSTRALIA	97	Síncopes y convulsiones	4
Ojaimi S, et al (54)	2009	AUSTRALIA	2	Lipoatrofia	4
Sutton I, et al (55)	2009	AUSTRALIA	4	Enfermedad desmielinizante del SNC	4
Brotherton JM, et al (56)	2008	AUSTRALIA	12	Anafilaxis	4
Debeer P, et al (57)	2008	BÉLGICA	1	Neuritis del Plexo Braquial	4
Álvarez-Soria MJ, et al (58)	2011	ESPAÑA	4	Enfermedad desmielinizante	4
Pérez-Carmona L, et al (59)	2010	ESPAÑA	1	Eritema multiforme, efectos secundarios en piel	4
Mendoza Plasencia Z, et al (60)	2010	ESPAÑA	1	Encefalomiелitis aguda diseminada	4
DiMario FJ Jr, et al (61)	2010	EEUU	1	Pérdida de la visión y hemiparesia izquierda	4
Marsee DK, et al (62)	2008	EEUU	1	Granuloma Aluminio	4
Studdiford J, et al (63)	2008	EEUU	1	Linfadenopatía Cervical y Supraclavicular unilateral	4
Soldevilla HF, et al (64)	2012	FILIPINAS	3	Lupus Eritematoso Sistémico	4
Longueville C, et al (65)	2012	FRANCIA	1	Eritema Nodoso	4
Katoulis AC, et al (66)	2010	GRECIA	1	Eritema Multiforme	4
Colafrancesco S, et al (67)	2013	ITALIA	3	Falla Ovárica Primaria	4
Della Corte C, et al (68)	2011	ITALIA	1	Hepatitis B Autoinmune	4
Gatto M, et al (69)	2013	ITALIA	6	Lupus Eritematoso Sistémico	4
Yonee C, et al (70)	2013	JAPON	1	Ataxia Cerebelosa Aguda	4
Watanabe T, et al (71)	2012	JAPON	1	Enfermedad de Kikuchi- Fujimoto	4
Stéphan F, et al (72)	2014	LIBANO	1	Lipoatrofia	4

Fuente: Elaboración propia con base en la revisión de literatura

3. OBJETIVOS

3.1 General

Describir el comportamiento de los eventos adversos asociados a la aplicación de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano en Bogotá DC.

3.2 Específicos

- Caracterizar la población afectada por los eventos adversos relacionados con la aplicación de la vacuna por edad, escolaridad, estrato socio económico y localidad.
- Identificar los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización ESAVI en Bogotá D.C presentados en el periodo analizado.
- Clasificar los ESAVI de la población estudiada según su frecuencia, gravedad y desenlace.
- Establecer si existe algún patrón de presentación de los eventos adversos en la población analizada.

4. METODOLOGÍA

Mediante la exploración de las bases de datos del Programa Ampliado de Inmunización, la Secretaría Distrital de Salud estableció y entregó el número de vacunas aplicadas en las cohortes receptoras de la vacuna durante los años 2011 a 2014 en Bogotá D.C. Se construyó una base de datos de los eventos adversos reportados y debidamente registrados en el sistema de información SIVIGILA, durante los años 2012 – 2014. Además se incluyeron aquellos casos recibidos mediante tutela y/o quejas.

4.1 Enfoque metodológico

El diseño metodológico de este estudio corresponde a un abordaje cuantitativo que permitió, mediante la revisión documental, establecer y clasificar los eventos adversos que se han presentado en Bogotá según las variables definidas previamente.

4.2 Tipo de estudio

Este estudio se enmarca en una investigación de tipo observacional descriptivo debido a que tiene como finalidad caracterizar la población y los eventos adversos reportados durante el periodo de estudio.

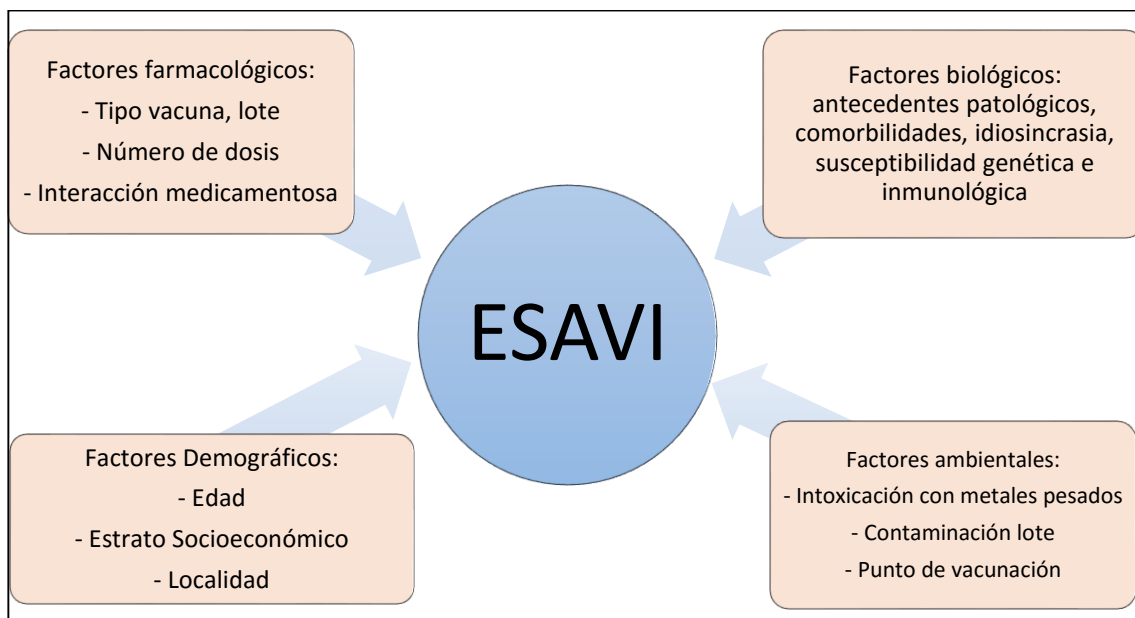
4.3 Población

La población de referencia corresponde a la población entre 9 y 30 años de sexo femenino, receptora de aplicación de la vacuna contra el VPH en la ciudad de Bogotá, según registros de cada localidad consolidados en la base de datos de la Secretaría Distrital de Salud. La población de estudio corresponde a las usuarias receptoras de la vacuna contra el virus del papiloma humano que presentaron eventos adversos reportados ante la Secretaría Distrital de Salud durante el periodo 2012 a 2014.

4.4 Descripción de variables

Las variables analizadas en relación con la presentación de eventos adversos asociados a la vacunación contra el virus del papiloma humano se muestran en la figura 1. El detalle de cada una de ellas se especifica en la Tabla 5.

Figura 1. Diagrama de variables



4.5 Técnicas de recolección de la información

4.5.1 Fuentes de información

Se revisaron fuentes secundarias tales como los registros existentes de vacunación y eventos adversos proporcionados por la Secretaría Distrital de Salud, así como las historias clínicas, las investigaciones epidemiológicas de campo, las actas de las unidades de análisis, los archivos magnéticos provenientes del

SIVIGILA y el consolidado de vacunas aplicadas proporcionado por el Programa Ampliado de Inmunización.

Tabla 8
Listado de variables

VARIABLE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA	CÓDIGO	CÓDIGO EXCEPCIÓN
Tipo Vacuna	tip_vac	Catagórica	Nominal	(Marca)	1= Bivalente 2= Tetravalente	9 = Sin dato
Numero Dosis	num_dos	Cuantitativa Discreta	Razón	# Dosis	N.A.	
Edad	Age	Cuantitativa Continua	Razón	# Años	N.A.	
Estrato Socioeconómico	Estr	Catagórica	Nominal	#Estrato	1,2,3,4,5,6	9 = Sin Dato
Localidad	Loc	Catagórica	Nominal	(Nombre)	N.A.	
Régimen	Reg	Catagórica	Nominal	(Nombre)	N.A.	
Comorbilidades	Com	Catagórica	Nominal	Si/No	1= Si; 2 = No	9 = Sin Dato
Gravedad ESAVI	Gra_ea	Catagórica	Nominal	(Nombre)	1= Serio 2= No Serio	9 = Sin Dato
Severidad ESAVI	Sev_ea	Catagórica	Nominal	(Nombre)	1= Absceso / Infección 2= Síncope / Mareo 3= Síntomas Generales 4= Alergias / Síntomas en piel 5= Síntomas Neurológicos 6= Síntomas Osteoarticulares 7= Síntomas Digestivos 8= Síntomas Psiquiátricos 10=Múltiples sistemas	9 = Sin dato
Causalidad ESAVI	Cau_ea	Catagórica	Nominal	(Nombre)	1= Relacionado con la vacuna 2= Relacionado con el programa 3= Coincidente 4= No Concluyente	9 = Sin Dato
ESAVI	Des_ea	Catagórica	Nominal	(Nombre)	1=Incapacidad 2=Enfermedad Autoinmune 3=Enfermedad Crónica 4=Muerte	9 = Sin dato
Tiempo Evolución	Tie_tra	Cuantitativa Continua	Razón	#Días, #Horas	N.A.	

Fuente: elaboración propia

4.5.2 Instrumentos de recolección de la información

Se manejó un formato para recopilar la información en Excel, según las variables de interés, tomando la información de la base de datos disponible y la revisión de las historias clínicas de las pacientes que reporten eventos adversos.

4.5.3 Proceso de obtención de la información

La recolección de la información fue efectuada por una persona (la autora) quien a través de la Universidad del Rosario, solicitó la autorización para el acceso a las bases de datos de la Secretaría Distrital de Salud sobre la población vacunada y de eventos adversos de la ciudad de Bogotá, de las cuales se extrajo la información correspondiente, en los horarios e instalaciones de la Secretaría Distrital de Salud.

Acorde con los hallazgos, se procedieron a revisar los registros epidemiológicos y clínicos disponibles de las pacientes afectadas. En primer lugar, se revisaron las fichas de notificación del SIVIGILA. Posteriormente, se revisaron los informes de las Investigaciones Epidemiológicas de Campo (IEC) y las historias clínicas. En muy pocos casos, se encontraron y revisaron las visitas a los puntos de vacunación. Finalmente, se revisaron las actas de las Unidades de Análisis.

4.6 Control de errores y sesgos

Para garantizar la validez del estudio, se controlaron los posibles sesgos de información mediante la utilización de un instrumento de recolección estandarizado sometido a una prueba para realizar los ajustes correspondientes y disminuir sesgos derivados del observador.

Las fuentes de información se consideran confiables dado que se trata de registros oficiales de las bases de datos, los cuales son cargados al sistema siguiendo protocolos de manejo de la información de la autoridad sanitaria local. Además se cuenta con los registros clínicos y epidemiológicos tales como historias clínicas, investigaciones epidemiológicas de campo y unidades de análisis que también garantizan la calidad del dato.

4.7 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

Para el procesamiento y análisis de los datos se utilizó el software de Microsoft Office 2013.

Para el manejo estadístico de los datos se efectuó un análisis univariado, con la correspondiente descripción de las variables y sus medidas de tendencia central y de dispersión según el tipo de variable y distribución: Las variables cuantitativas con su promedio y desviación estándar y las variables categóricas con las proporciones e intervalos de confianza.

Los productos obtenidos fueron: Caracterización, frecuencia y clasificación de Eventos Adversos relacionados con la vacunación contra el VPH que se presentaron en Bogotá.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio de tipo observacional descriptivo involucra una población conformada por menores de edad en su mayoría. Desde este punto de vista y teniendo en cuenta los códigos internacionales de ética de la investigación tales como la Declaración de Helsinki (73), se considera que es un estudio sin riesgo acorde con los principios éticos consignados en la Resolución 8430 de 1993 (74) dado que no se tuvo contacto con las pacientes sino que fueron consultados únicamente los registros de vacunación, de eventos adversos, historias clínicas, investigaciones epidemiológicas de campo y unidades de análisis.

Uno de los aspectos importantes a considerar fue la confidencialidad de la información, garantizada durante los procesos de recolección y manejo de la información consignada en los documentos, registros y bases de datos, teniendo en cuenta los parámetros éticos y legales establecidos en la normatividad colombiana para tal fin contenidas en la Ley 594 de 2000 (74) y la Resolución 1995 de 1999 (75). Así se minimizó cualquier riesgo legal relacionado con el manejo de la información.

Se suscribió un acuerdo de confidencialidad con la Secretaría Distrital de Salud estableciendo el compromiso de tomar las medidas necesarias para la salvaguarda y custodia de la información, la cual no deberá ser divulgada sin el previo, expreso y escrito consentimiento de la fuente.

El acceso a las bases de datos se efectuó teniendo en cuenta las condiciones y requisitos adicionales de manejo y seguridad establecidos por la Secretaría Distrital de Salud, entidad encargada del manejo oficial de la información. Durante el acceso a las bases de datos, se tuvo especial cuidado en obtener la información de identificación de las usuarias, solo con fines de controlar la no duplicación de registros y para garantizar la calidad de los datos.

Adicionalmente, el nombre y la identificación de la usuaria solo fueron conocidos por la investigadora, para garantizar la privacidad de las pacientes. La identificación fue pareada con números ordinales a utilizar en caso de hacer referencia pública a una característica o resultado acerca de un caso en particular, si así se requiere. Se ha de tener en cuenta, no obstante, que

algunas participantes han hecho pública su identificación a los medios de comunicación, como afectadas por la vacuna.

Es así como en entrevista radial concedida en Septiembre de 2014 por la Sra. Mónica León del Río, abogada y madre de una de las afectadas, se publicaron los nombres de algunas niñas que se habían contactado con ella con el fin de pedir su apoyo para el seguimiento y manejo por parte del estado de los casos en cuestión. Otros nombres de participantes se hicieron también públicos a través de los medios, después de conocerse la noticia sobre los posibles casos reportados en Carmen de Bolívar. Un número no determinado de las usuarias conocidas públicamente, fueron reportados en otras ciudades. Algunas de ellas fueron atendidas ocasionalmente en hospitales de la ciudad pero no residen ni se les hace seguimiento en Bogotá por lo cual no fueron tenidas en cuenta dentro de la investigación. Otras pocas residen en municipios aledaños a la ciudad o, aunque viven lejos, fueron remitidas y atendidas integralmente en la red distrital por lo que fueron incluidas en el estudio.

En cuanto al principio de beneficencia, se pretende aportar evidencia científica acerca de los beneficios y riesgos de la vacunación contra el VPH para mejorar la situación de salud individual y colectiva.

En relación al principio de justicia, se aclara que la estratificación de las pacientes es meramente descriptiva.

La autora manifiesta no tener conflictos de interés reales ni potenciales.

6. RESULTADOS

Se revisaron los registros proporcionados por la Secretaría Distrital de Salud disponibles en medio físico y electrónico, tales como las fichas de notificación, investigaciones epidemiológicas de campo, registros de seguimiento, historias clínicas, carnets de vacunación, consentimientos informados, actas de unidad de análisis, quejas y tutelas. Así mismo, se revisaron los registros obtenidos del SIVIGILA y demás documentación existente en la Secretaría Distrital de Salud al respecto.

Se encontró que se aplicaron 142.354 dosis en 2012, 567.137 dosis en 2013 y 141.324 en 2014, para un total de 850.815 durante el periodo analizado. Fueron reportados 43 casos de ESAVI. Estas pacientes recibieron 84 dosis como se muestra en la tabla 9. El 90,7% (39) de los eventos fueron serios incluyendo un (1) fallecimiento. Los casos se presentaron así: 3 eventos serios en 2012 (21,1 x 1'000.000), 12 eventos en 2013 de los cuales 7 fueron serios (12,3 x 1'000.000) y 28 eventos en 2014 de los cuales 27 fueron serios (191,1x1'000,000).

Tabla 9

Distribución de frecuencias relacionadas con la vacuna aplicada

Variable	n	%
N° dosis	1	51,19
	2	40,48
	3	8,33
Tipo vacuna	Bivalente	14,67
	Tetraivalente	66,67
	Sin dato	18,67

Fuente: Elaboración propia con base en datos del SIVIGILA, registros clínicos y epidemiológicos de los años 2012, 2013 y 2014 a cargo del grupo de eventos prevenibles por vacuna de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá

El promedio de edad fue de 14,67 años con una desviación estándar de 4,82 años y un rango de 9 a 30 años, con un coeficiente de variación de 32,86. Las características sociodemográficas de la población analizada se muestran en las Tablas 10 y 11.

No se encontró ninguna tendencia en cuanto a los lotes implicados encontrados en 68% (51) de las dosis. Tampoco se encontraron hallazgos significativos relacionados con el punto de vacunación. No se encontraron todos los consentimientos informados ni la copia del carnet de vacunas en un buen número de casos. Los diagnósticos encontrados con relación a la presentación del evento se muestran en la Tabla 12.

Tabla 10
Características sociodemográficas de la población estudiada 1

	Variable	n	%
Localidad	Antonio Nariño	2	4,65
	Bosa	6	13,95
	Engativá	3	6,98
	Fontibón	4	9,30
	Kennedy	8	18,60
	Puente Aranda	3	6,98
	Rafael Uribe Uribe	1	2,33
	San Cristóbal	1	2,33
	Suba	6	13,95
	Teusaquillo	1	2,33
	Usaquén	2	4,65
	Usme	2	4,65
	No aplica	4	9,30
	Estrato Socioeconómico	2	19
3		15	34,88
4		4	9,30
6		1	2,33
Sin dato		4	9,30

Fuente: Elaboración propia con base en datos del SIVIGILA, registros clínicos y epidemiológicos de los años 2012, 2013 y 2014 a cargo del grupo de eventos prevenibles por vacuna

Tabla 11

Características sociodemográficas de la población estudiada 2

	Variable	n	%
Régimen	Contributivo	28	65,12
	Subsidiado	6	13,95
	Especial	9	20,93
Escolaridad	Primaria incompleta	11	25,58
	Secundaria Incompleta	24	55,81
	Secundaria completa	1	2,33
	Universitaria incompleta	5	11,63
	Universitaria completa	2	4,65
	EAPB ¹	Cafam	1
	Cafesalud	2	4,65
	Capital Salud	1	2,33
	Colmédica	1	2,33
	Colsánitas	1	2,33
	Compensar	8	18,60
	Coomeva	1	2,33
	Cruz Blanca	2	4,65
	Famisanar	4	9,30
	Magisterio	7	16,28
	Manexka ²	1	2,33
	Ponal	2	4,65
	Salud Total	1	2,33
	Saludcoop	4	9,30
	Sánitas	2	4,65
	Sura	2	4,65
	Unicajas	3	6,98

Fuente: Elaboración propia con base en datos del SIVIGILA, registros clínicos y epidemiológicos de los años 2012, 2013 y 2014 a cargo del grupo de eventos prevenibles por vacuna de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá

¹Empresas Administradoras de Planes de Beneficios

²Asociación de Cabildos del Resguardo Indígena Zenu de San Andrés de Sotavento

De otra parte, se documentaron casos con los siguientes antecedentes patológicos: alérgicos 19 (39,53%), síncope 2 (4,65%), migraña 5 (11,63%), hipoglicemia 2 (4,65%), epilepsia 3 (6,98%), dolores osteoarticulares 4 (9,3%), ansiedad 2 (4,65%), displasia de caderas 2 (4,65%), fracturas 2 (4,65%), eventos adversos 2 (4,65%). Otros antecedentes encontrados

individualmente fueron hepatitis A, hipotiroidismo, ovario poliquístico, trastorno de adaptación, trastorno del comportamiento, artritis reumatoide, cardiopatía, leucopenia, hiperprolactinemia, hipercalcemia, esofagitis y enfermedad fibroquística del seno.

Tabla 12

Diagnósticos en relación con el evento adverso*

Diagnóstico	N°
Absceso/ Infección	2
Síncope / Mareo	7
Síntomas generales	3
Alergias / Síntomas en piel	5
Síntomas neurológicos	5
Síntomas osteoarticulares	6
Síntomas digestivos	1
Síntomas psiquiátricos	8
Artritis Reumatoide	1
Esclerosis múltiple	2
Dermatomiositis	1
Síndrome poliglandular autoinmune (Derrame pleural pericarditis tiroiditis hepatitis)	1
Lupus Eritematoso Sistémico	1
Vasculitis	2
Cefalea	7
Intoxicación metales pesados	3
Parálisis flácida aguda	3
Ovario poliquístico	1

Fuente: Elaboración propia con base en datos del SIVIGILA, registros clínicos y epidemiológicos de los años 2012, 2013 y 2014 a cargo del grupo de eventos prevenibles por vacuna

*Algunos pacientes con más de un diagnóstico

Además se encontraron pacientes con antecedentes familiares de enfermedades del colágeno tales como Síndrome de Sjögren en 1 caso (2,33%), Artritis Reumatoide 3 (6,98%), Osteoartrosis degenerativa 2 (4,65%), Linfoma 1 (2,33%), Asma 1 (2,33%) y Epilepsia 1 (2,33%).

Según su relación causal con la aplicación del biológico, seis (6) de los casos fueron clasificados como relacionados con la vacuna (13,96%), dos (2) eventos relacionados con el programa (4,65%), veintiocho (28) coincidentes (65,1%) y tres (3) no concluyentes (6,98%) como se muestra en la Tabla 13. Según su desenlace se encontró que el 74,4% (32) de los eventos presentaron recuperación sin secuelas, el 20,9% (9) recuperación con secuelas, un (1) caso de muerte (2,33%) y un (1) caso (2,33%) sin información.

Tabla 13

Clasificación final de los eventos atribuidos a la vacuna contra el VPH

	Variable	n	%
Causalidad	Relacionado con la vacuna	6	13,95
	Relacionado con el programa	2	4,65
	Coincidente	28	65,12
	No concluyente	4	9,30
	Sin clasificación	3	6,98

Fuente: Elaboración propia con base en datos del SIVIGILA, registros clínicos y epidemiológicos de los años 2012, 2013 y 2014 a cargo del grupo de eventos prevenibles por vacuna

7. DISCUSIÓN

La frecuencia de eventos adversos reportados en Bogotá entre 2012 y 2014 es superior a lo reportado a nivel internacional tanto en estudios fase III tales como Harper et al (34) y Paavoneen et al (35) como en estudios de fase IV (11). Este incremento presentado principalmente en el año 2014 pudiera interpretarse erróneamente como relacionado con el escándalo mediático de los casos de Carmen de Bolívar (5, 6).

Sin embargo, los 7 casos de síncope ($0,82 \times 100.000$) reportados en Bogotá son muy inferiores con respecto al estudio de Crawford et al (53) donde se menciona una frecuencia de $2,6 \times 100.000$ eventos de síncope, y con respecto a los casos de síncope reportados en el brote de Carmen de Bolívar en el cual se reportaron 125 casos de síncope en 517 eventos ($24,2 \times 100.000$) (8).

Llama la atención que existen diferencias en los parámetros de notificación y clasificación final de los eventos que varían según el país. En Colombia, no solo se notificaron durante el periodo los casos según las indicaciones del protocolo de vigilancia en salud pública de los ESAVI (29), sino aquellos provenientes de las quejas y tutelas presentadas ante diferentes organismos estatales.

De otra parte, existen diferencias entre el tipo de casos registrados frente a los reportados: en Suecia y Dinamarca (39), así como en los Estados Unidos se registran todos los eventos leves y graves (42). En Colombia la indicación es notificar solo los graves (29).

Otro aspecto que vale la pena destacar son los diagnósticos de enfermedades del tejido conectivo de manera similar a los encontrados en los estudios y reportes de caso a nivel mundial (39, 40, 64, 69). El análisis de la frecuencia de eventos adversos de este tipo tiene la limitante de que prácticamente ningún estudio presenta cifras de prevalencia comparativas de este tipo de enfermedades entre la población vacunada y la no vacunada, por lo cual es muy riesgoso hacer apreciaciones de asociación causal con base únicamente en estas frecuencias. No se pudo encontrar ningún patrón de presentación, aunque llama la atención el número de casos

con síntomas generales, cefaleas, síntomas psiquiátricos y síncope, estos últimos en menor frecuencia que los reportados en el informe de investigación del Carmen de Bolívar.

Las dificultades en la clasificación final de los casos en la cual predominaron los coincidentes, podría ser un reflejo de la complejidad diagnóstica de los ESAVI serios post vacunación contra el VPH, en los cuales muchos síntomas y signos se presentan insidiosamente en periodos diversos después de la aplicación de la vacuna, sin que se observe una estandarización de las pruebas diagnósticas por la presencia de cuadros clínicos bizarros o diversos que aumentan el espectro de los diagnósticos diferenciales y disminuyen la posibilidad de asociación causal a corto plazo.

El desarrollo de este estudio se afectó por varios factores relacionados con el tiempo requerido para la autorización de acceso a los datos, teniendo en cuenta las previsiones que tomó la Secretaría Distrital de Salud con respecto a la valoración del protocolo por parte de los comités de investigación y ética, ante el escándalo mediático de los caso de Carmen de Bolívar. Otro factor que contribuyó negativamente fue el subregistro en el SIVIGILA de ciertos ítems tales como el tipo de vacuna y el lote utilizado. Sin embargo, se logró estructurar una base de datos confiable, superando esta dificultad mediante la revisión exhaustiva de los registros clínicos y epidemiológicos individuales.

8. CONCLUSIONES

La caracterización de los eventos adversos reportados en Bogotá presentada en este estudio permite visualizar el panorama de los eventos adversos atribuidos a la vacuna contra el VPH y se constituye en una base importante para el análisis a profundidad de otros eventos adversos relacionados con la vacunación contra el virus del VPH en el país.

Las patologías encontradas y las dificultades presentadas sugieren la necesidad de estandarizar las pruebas diagnósticas en los pacientes que presenten eventos adversos serios, así como se requiere el estudio de frecuencia de las enfermedades o síntomas en la población no vacunada que permita una comparación adecuada con los vacunados y evite la confusión mediática de la opinión pública y la comunidad científica en este aspecto.

REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx?country=170
2. Enlace Minsalud. 42 mil niñas vacunadas contra cáncer de cuello uterino. Boletín electrónico para los actores del sistema de salud de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá, agosto de 2012 (5): 1-3. Disponible en: http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/COM/Enlace_MinSalud_5.pdf
3. Grupo de enfermedades inmunoprevenibles. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) Primera Fase. Ministerio de Salud y Protección Social Dirección de Promoción y Prevención. Colombia, julio de 2012. Página 23.
4. Ministerio de Salud y Protección Social – Ministerio de Educación. Circular conjunta externa 0041 de agosto 13 de 2012. Introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano – VPH, en el esquema nacional de vacunación. Bogotá, agosto 13 de 2012. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Circular-Conjunta-Externa-0041-de-2012.pdf>
5. Colprensa. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano sigue generando polémica. Diario El Universal. Artículo de prensa, julio 14 de 2014.
6. García D. Caso de niñas del Carmen de Bolívar desplomó vacunación contra el VPH. Diario El Tiempo. Artículo de prensa, febrero 14 de 2015.
7. Sánchez-Gómez LH, Yepes-Lujan FJ, Hernández-Flórez LJ. La vacunación contra el virus del papiloma humano en Colombia. Editorial *Rev. Gerenc. Polit. Salud*, Bogotá (Colombia), 13 (27): 05-09, julio-diciembre de 2014

8. Instituto Nacional de Salud. Brote de etiología desconocida en el municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014. Informe Ejecutivo. Bogotá, enero 16 de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Enfermedad%20psicgena%20masiva/Informe%20Ejecutivo%20Brote%20E1%20Carmen%20de%20Bolivar.pdf>
9. Instituto Nacional de Salud. Estudio de enfermedad supuestamente atribuible a la vacunación contra VPH. Bogotá, febrero de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Enfermedad%20psicgena%20masiva/Presentaci%C3%B3n%20Carmen%20de%20Bol%C3%ADvar.pdf>
10. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Plan Decenal para el Control del Cáncer de Colombia 2012-2021, Bogotá DC, 2012.
11. Secretaria Distrital de Salud Lineamientos Técnicos y Operativos para la Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) Programa Ampliado de Inmunización, Bogotá, Marzo de 2013.
12. Concejo de Bogotá DC, Acuerdo 461 de 2010 "Por medio del cual se incorporan medidas de prevención en el programa de detección y control del cáncer de cuello uterino en el Distrito Capital y se dictan otras disposiciones", Bogotá DC, Enero 5 de 2010
13. Urrego J. Instalación Primer Congreso Distrital en Ética en Investigación en Salud: Retos Éticos de los Medicamentos Biotecnológicos. Secretaría Distrital de Salud. Bogotá, Noviembre 19, 2014.
14. Ministerio de la Protección Social. Decreto 1011 de 2006 Por el cual se establece el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención en Salud. Bogotá D.C, Abril 3 de 2006
15. Pereira-Leto M, dos Santos-Júnior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):306-317
16. Ministerio de Salud y Protección social Acuerdo 29 de 2011 Por el cual se define, aclara y actualiza integralmente el Plan Obligatorio de Salud. Anexo 2 Procedimientos.

17. Ministerio de Salud Resolución 412 de 2000 Por la cual se establecen actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana y la atención de enfermedades de interés en salud pública. Bogotá, 2000.
18. Food and Drug Administration. Cervarix® Approval History. FDA Consumer Updates. Disponible en: <http://www.drugs.com/history/cervarix.html>
19. Food and Drug Administration. Gardasil® Approval History. FDA Consumer Updates. Disponible en: <http://www.drugs.com/history/gardasil.html>
20. Organización Panamericana de la Salud. El 80% de las niñas adolescentes de las Américas tendrá acceso a la vacuna contra el VPH tras haberse introducido en Brasil. Centro de prensa OPS, Washington DC, marzo 20 de 2014. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9394%3A_el-80percent-ninas-adolescentes-americas-tendra-acceso-vacuna-contra-vph-tras-haberse-introducido-brasil-&Itemid=1926&lang=es
21. Ministerio de la Protección Social Decreto 2200 de 2005 Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones. República de Colombia, Bogotá, Junio 28, 2000.
22. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Ediciones Científicas y Técnicas S.A. España, Segunda Edición 1993.
23. Universidad de Oviedo Farmacovigilancia en Asturias, ¿Qué es la farmacovigilancia? Disponible en http://www.unioviedo.es/gaife/index.php?option=com_content&view=article&id=1&Itemid=12
24. The UPPSALA Monitoring Centre/Pharmacovigilance disponible en <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97218&mn1=7347&mn2=7252>
25. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Guía de Notificación de Evento Supuestamente Atribuido a la Vacunación o Inmunización – ESAVI Versión 3, Septiembre 8 de 2014, disponible en https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/PM02-IVC-G2.pdf

26. World Health Organization Marco conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente Versión 1,1 Informe Técnico Definitivo Enero de 2009
27. Luengas S, Seguridad del paciente: conceptos y análisis de eventos adversos. Centro de Gestión Hospitalaria. Revista Vía Salud 2009 Jul, 48: 6-21.
28. Instituto Nacional para la Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Guía para determinar la causalidad de RAMS. INVIMA Bogotá DC, Agosto 22 de 2014. Disponible en: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=753:reporte-de-reacciones-adversas&catid=191:farmaco_vigilancia&Itemid=335
29. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública ESAVI. Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública Bogotá Junio 11, 2014 PRO-R02.008 Versión 01 Pagina 13.
30. Instituto Nacional de Salud. Ficha de notificación evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización ESAVI Código INS 298.
31. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – Autoimmune/inflammatory síndrome induced by adjuvants. *Journal of Autoimmunity* 36 (2011): 4-8
32. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor R, Soriano A, Agmon-Levi N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory síndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *Journal of Autoimmunity* 47(2013): 1-16.
33. Meroni PL, Autoimmune or auto-inflammatory síndrome induced by adjuvants (ASIA): Old truths and a new síndrome? *Journal of Autoimmunity* 36 (2011): 1-3
34. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 viruslike particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
35. Paavoneen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV) – 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind randomized study in young women

36. The FUTURE Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1915-27.
37. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo 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. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60691-7. Epub 2009 Jun 1.
38. Harris T, Williams DM, Fediurek J, Scott T, Deeks SL. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine* 2014 Feb 19;32(9):1061-6.
39. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén 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 Oct 9;347:f5906. doi: 10.1136/bmj.f5906.
40. 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. *J Intern Med*. 2012 Feb;271(2):193-203. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x. Epub 2011 Nov 15.
41. van Klooster TM(1), Kemmeren JM, van der Maas NA, 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 Jun 20;29(28):4601-7.
42. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):750-7. doi: 10.1001/jama.2009.1201.
43. 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 Oct 26;29(46):8279-84. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.106. Epub 2011 Sep 9.

44. Sow PS(1), 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. *J Infect Dis.* 2013 Jun 1;207(11):1753-63. doi: 10.1093/infdis/jis619. Epub 2012 Dec 13
45. Pedersen C, Breindahl M, Aggarwal N, Berglund J, Oroszlán G, Silfverdal SA, et al. Randomized trial: immunogenicity and safety of coadministered human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and combined hepatitis A and B vaccine in girls. *J Adolesc Health.* 2012 Jan;50(1):38-46. doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.10.009.
46. Medina DM, Valencia A, de Velasquez A, Huang LM, 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. *J Adolesc Health.* 2010 May;46(5):414-21. doi: 10.1016/j.jadohealth.2010.02.006.
47. 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 Med J.* 2010 Jun;16(3):171-9.
48. 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. *J Adolesc Health.* 2009 Jan;44(1):33-40. doi: 10.1016/j.jadohealth.2008.10.002.
49. Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim YH, Kim JH, Song YS, 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. *Int J Gynecol Cancer.* 2008 Sep-Oct;18(5):1013-9. Epub 2007 Nov 6.
50. Muñoz 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. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60691-7. Epub 2009 Jun 1.

51. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou 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. doi: 10.1111/joim.12155. Epub 2013 Nov 22.
52. Richards S, Chalkiadis G, Lakshman R, BATTERY JP, Crawford NW. Complex regional pain syndrome following immunisation. *Arch Dis Child.* 2012 Oct;97(10):913-5. doi: 10.1136/archdischild-2011-301307. Epub 2012 Aug 1.
53. Crawford NW, Clothier HJ, Elia S, Lazzaro T, Royle J, BATTERY JP. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. *Med J Aust.* 2011 Jan 3;194(1):16-8.
54. Ojaimi S, BATTERY JP, Korman TM. Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy. *Vaccine.* 2009 Aug 6;27(36):4876-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.026. Epub 2009 Jun 23.
55. Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler.* 2009 Jan;15(1):116-9. doi: 10.1177/1352458508096868. Epub 2008 Sep 19.
56. Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S, et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ.* 2008 Sep 9;179(6):525-33. doi: 10.1503/cmaj.080916. Epub 2008 Sep 1.
57. Debeer P, De Munter P, Bruyninckx F, Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine.* 2008 Aug 18;26(35):4417-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.074. Epub 2008 Jul 3.
58. Álvarez-Soria MJ, Hernández-González A, Carrasco-García de León S, del Real-Francia MÁ, Gallardo-Alcañiz MJ, López-Gómez JL. [Demyelinating disease and vaccination of the human papillomavirus]. *Rev Neurol.* 2011 Apr 16;52(8):472-6. [Article in Spanish]
59. Pérez-Carmona L, Aguayo-Leiva I, González-García C, Jaén-Olasolo P, et al. The quadrivalent human papillomavirus vaccine: erythema multiforme and cutaneous side

- effects after administration. *Dermatology*. 2010;221(3):197-200. doi: 10.1159/000319852.
60. Mendoza Plasencia Z, González López M, Fernández Sanfiel ML, Muñiz Montes JR. [Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus]. *Neurologia*. 2010 Jan-Feb;25(1):58-9. [Article in Spanish]
61. DiMario FJ Jr(1), Hajjar M, Ciesielski T. A 16-year-old girl with bilateral visual loss and left hemiparesis following an immunization against human papilloma virus. *J Child Neurol*. 2010 Mar;25(3):321-7. doi: 10.1177/0883073809349322.
62. Marsee DK, Williams JM, Velazquez EF. Aluminum granuloma after administration of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. Report of a case. *Am J Dermatopathol*. 2008 Dec;30(6):622-4. doi: 10.1097/DAD.0b013e318185a691.
63. Studdiford J, Lamb K, Horvath K, Altshuler M, Stonehouse A. Development of unilateral cervical and supraclavicular lymphadenopathy after human papilloma virus vaccination. *Pharmacotherapy*. 2008 Sep;28(9):1194-7. doi: 10.1592/phco.28.9.1194.
64. Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus*. 2012 Feb;21(2):158-61. doi: 10.1177/0961203311429556.
65. Longueville C, Doffoel-Hantz V, Hantz S, Souyri N, Nouaille Y, Bédane C, et al. [Gardasil®-induced erythema nodosum] [Article in French] *Rev Med Interne*. 2012 Mar;33(3):e17-8. doi: 10.1016/j.revmed.2011.02.013. Epub 2011 Mar 23.
66. Katoulis AC, Liakou A, Bozi E, Theodorakis M, Alevizou A, Zafeiraki A, et al. Erythema multiforme following vaccination for human papillomavirus. *Dermatology*. 2010;220(1):60-2. doi: 10.1159/000254898. Epub 2009 Nov 3.
67. Colafrancesco S(1), Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Oct;70(4):309-16. doi: 10.1111/aji.12151. Epub 2013 Jul 31.

68. Della Corte C, Carlucci A, Francalanci P, Alisi A, Nobili V. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. *Vaccine*. 2011 Jun 24;29(29-30):4654-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.002. Epub. 2011 May 17.
69. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus. *Clin Rheumatol*. 2013 Sep;32(9):1301-7. doi: 10.1007/s10067-013-2266-7. Epub 2013 Apr 28.
70. 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. doi: 10.1055/s-0033-1333873. Epub 2013 Feb 1.
71. Watanabe T, Hashidate H, Hirayama Y, Iinuma Y. Kikuchi-Fujimoto disease following vaccination against human papilloma virus infection and Japanese encephalitis. *Eur J Pediatr*. 2012 Sep;171(9):1409-11. doi: 10.1007/s00431-012-1729-1. Epub 2012 Apr 4.
72. Stéphan F, Korkomaz J, Abadjian G, Okais J, Tomb R. A case of lipoatrophy following quadrivalent human papillomavirus vaccine administration. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jun;70(6):e132-4. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.038.
73. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008
74. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá, Octubre 4 de 1993.
75. Congreso de la República. Ley 594 de 2000. Ley General de Archivos. Bogotá Julio 14, 2000
76. Ministerio de Salud. Resolución 1995 de 1999. Por la cual se establecen normas para el manejo de la historia clínica. Bogotá, Julio 8 de 1999
77. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Bogota: Instituto Nacional de Cancerología; 2010.

78. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: Final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Cost Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 32(2014): 5087-5097
79. Lethinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué 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. *Lancet Oncol* 2012; 13:89-99
80. Secretaría Distrital de Salud. Boletín de Prensa <http://www.saludcapital.gov.co/Paginas2/VirusdelPapilomaHumano.aspx>
81. República de Colombia, Ley 1438 de 2011. Por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones. Congreso de la República, Bogotá D.C., Enero 19 de 2011
82. Ministerio de la Protección Social Resolución 1403 de 2007 Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones.
83. Luna J(1), Plata M(2), Gonzalez M(1), Correa A(3), Maldonado I(4), Nossa C(5), et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One*. 2013 Dec 31;8(12):e83431.
84. Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, Perino A, Man SC, Vladareanu R, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Mar;30(3):e49-55.
85. Borja-Hart NL, Benavides S, Christen Ann *Pharmacother*. 2009 Feb;43(2):356-9. doi: 10.1345/aph.1L492. Epub 2009 Jan 20. sen C. Human papillomavirus vaccine safety in pediatric patients: an evaluation of the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Ann Pharmacother*. 2009 Feb;43(2):356-9.

86. 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]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A964. [Article in Dutch]
87. Taylor- Adams S, Vincent C. Systems analysis of clinical incidence. The London Protocol. Imperial College London, Clinical Safety Research Unit
88. Vincent CA, Taylor-Adams S, Chapman EJ, Hewett DJ, Prior S, Strange P, et al. A protocol for the investigation and analysis of clinical incidents. London: University College London/Association of Litigation and Risk Management; 1999.