



# Vacuna virus papiloma humano. Beneficios y seguridad en su uso.

*Autor: Q.F. María Francisca Aldunate González (SDFV-ISP)*

*Revisores: Q.F. Adiel Saldaña Vidal, M.Sc (SDFV-ISP),*

*Dra. Cecilia González Caro (Depto. Inmunizaciones, MINSAL)*

## 1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los virus del papiloma son pequeños, ADN bicatenarios y sin envoltura. Infechan epitelios mucosales y cutáneos en una gran variedad de vertebrados superiores de manera específica en cada especie e inducen la proliferación celular<sup>1</sup>. Se han identificado más de 100 tipos de Virus Papiloma Humano (VPH) y aproximadamente la mitad de ellos infectan el tracto genital. Muchos tipos de VPH se han encontrado asociados a cánceres de cuello uterino, mientras que, en otros, nunca o rara vez se ha establecido esta asociación, lo que da lugar a su clasificación en VPH de «alto y bajo riesgo»<sup>1,2</sup>. En las mujeres, los VPH de alto riesgo causan más del 70% de los cánceres de cuello uterino, además de los cánceres de vulva, vagina y ano. En los hombres, pueden producir cáncer de ano y de pene<sup>3,4</sup>. De acuerdo al estudio realizado por Ferreccio et al (2004), se calculó una prevalencia de 14% de infección por VPH para las mujeres chilenas, donde el 71% era de alto riesgo<sup>4</sup>. Los VPH de bajo riesgo pueden causar verrugas genitales, también llamados condilomas y se consideran la enfermedad de transmisión sexual (ITS) más frecuente en jóvenes de ambos sexos, en Chile y el mundo.

El VPH se transmite principalmente por vía sexual (40-80%), a través de los contactos con las superficies mucosas y cutáneas de sujetos previamente infectados por los distintos genotipos del VPH, por lo que la conducta sexual es un factor que determina

el riesgo de infección. Así, una mayor prevalencia se asocia a relaciones sexuales precoces<sup>5</sup>.

La mayoría de las personas, tanto hombres como mujeres, se infectarán con VPH en algún momento de sus vidas y, en ciertos casos, algunos se infectarán en repetidas ocasiones. El momento de mayor vulnerabilidad es una corta ventana de tiempo inmediatamente posterior al inicio de la actividad sexual<sup>6</sup>.

## 2. IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS PAPILOMA HUMANO

El cáncer de cuello uterino o cérvicouterino (CC) provocado por VPH constituye un problema de salud a nivel mundial, dando lugar a altas tasas de morbilidad y mortalidad, sobre todo en países en vías de desarrollo. Según estimaciones del Ministerio de Salud (MINSAL), en nuestro país se producen 1.000 nuevos casos de este cáncer al año, es la enfermedad maligna más frecuente en mujeres entre 30 y 45 años y provoca alrededor de 600 muertes anuales<sup>7</sup>.

Las dos principales estrategias utilizadas para prevenir este tipo de cáncer son<sup>4</sup>:

- La detección de lesiones precancerosas (tamizaje de CC).
- La vacunación contra el VPH, principal agente etiológico de este cáncer.

Si estas dos estrategias de prevención se realizaran de manera efectiva, se podría evitar una gran cantidad de muertes causadas por esta enfermedad. En el caso de la detección a tiempo, si se realiza de manera efectiva el tamizaje de CC mediante el examen Papanicolaou (PAP), alcanzando una cobertura del 80%, se podrían evitar el 75% de las muertes causadas por esta enfermedad; en el caso de la vacuna contra el VPH, su implementación puede llegar a prevenir el 70% de los casos. En nuestro país, ambas medidas preventivas están presentes<sup>4</sup>.

La infección de hombres también es preocupante, tanto por la carga de enfermedad que se produce en ellos como por el riesgo de transmisión del VPH. El cáncer anal y algunos tipos de cáncer oral y de pene, están asociados al VPH; la infección de pene es común en hombres heterosexuales de distintos grupos etarios, mientras que la infección anal y la neoplasia anal intraepitelial son frecuentes en hombres homosexuales, ya sean VIH positivos o negativos<sup>8</sup>.

A continuación, detallaremos los beneficios y seguridad de la vacunación contra el VPH.

### 3. VACUNA VPH

#### a. Su importancia y beneficios:

Actualmente, el Instituto de Salud Pública de Chile ha aprobado tres vacunas para la prevención del cáncer cérvico uterino, que se diferencian entre ellas en las proteínas L1 de los diferentes tipos de VPH\* de alto riesgo. Así, se dispone de una vacuna nonavalente (protege contra 9 tipos), una tetravalente (contra 4 tipos) y una bivalente (contra 2 tipos). A partir del segundo semestre del año 2014, la vacuna VPH tetravalente fue incorporada al Programa Nacional de Inmunización (PNI)<sup>4,7</sup>. Se trata de una vacuna recombinante, inerte, no infecciosa, e indicada para la prevención de lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), cáncer de cuello de

útero y verrugas genitales causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. De acuerdo al grupo etario, se indica para prevenir las siguientes enfermedades<sup>7,10</sup>:

#### Niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad:

- Cáncer cérvico-uterino, vulvar y vaginal causados por VPH tipo 16 y 18.
- Verrugas genitales causadas por VPH tipo 6 y 11.

Además, previene las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6,11,16 y 18:

- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS).
- NIC grado 1.
- Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2/3.
- Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2/3.
- NIV grado 1 y NIVa grado 1.

También otorga protección para NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados a los VPH tipos 31, 33, 52 y 58.

#### Niños y hombres de 9 a 26 años de edad:

- Verrugas genitales causadas por VPH tipos 6 y 11.

#### Hombres y mujeres de 9 a 26 años de edad:

- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3.
- Cáncer anal causado por VPH tipos 16 y 18.

El esquema de vacunación contra VPH del PNI consiste en inmunizar a las niñas de 4° (primera dosis) y 5° básico (segunda dosis) de todos los establecimientos educacionales del país, con el objetivo de protegerlas contra el CC, que tiene las mayores tasas de morbi/mortalidad. Adicionalmente, la vacuna protege contra otras enfermedades causadas por el VPH, tales como las verrugas genitales<sup>8</sup>. Las investigaciones demuestran que, a edades tempranas, el sistema inmune responde mejor a la vacuna que en edades mayores, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado vacunar a esta edad<sup>3</sup>.

\* La proteína L1, es la proteína de mayor presencia en la cápside del VPH9

A partir del año 2015, se implementó también una estrategia de “catch up” o “puesta al día” para vacunar a las niñas de 6° a 8° básico. Esta estrategia finalizó el año 2016, de manera que todas las niñas que egresen de enseñanza básica estarían protegidas contra el VPH<sup>11</sup>.

En octubre del año 2018, el Consejo Asesor de Vacunas e Inmunización (CAVEI) del MINSAL recomendó la incorporación de la vacuna VPH en el programa de Inmunización en varones de 4° año básico, considerando que: la infección por VPH representa un problema de salud pública nacional y mundial, y afecta tanto a población femenina como masculina. El objetivo de esta medida es reducir la carga de la enfermedad de la infección por VPH y las lesiones tumorales asociadas, como las de tipo maligno y pre maligno, a nivel genital y oral. Además, como antecedente, se hizo notar que la población con cáncer anal y carcinomas de células escamosas de orofaringe no cuenta con herramientas de tamizaje que permita la detección precoz, generando así un diagnóstico tardío en la población masculina con cáncer asociado a VPH. Es por ello que el MINSAL ha decidido incorporar al calendario de vacunación 2019, la vacunación contra el VPH a los niños de 4° básico<sup>8,12</sup>.

El esquema utilizado en Chile el año 2019 para esta vacuna, consiste en dos dosis para niñas y niños menores de 15 años. El esquema de dos dosis está respaldado por el Grupo Asesor de Vacunas de la OMS, las Agencias de Medicamentos de Europa (EMA) y de Estados Unidos (FDA), y ha sido incorporado en varios países, entre los cuales están: Argentina, Colombia, Brasil, Panamá, Austria, Francia, Canadá, Israel, Suecia y Reino Unido<sup>7,8</sup>.

## b. Contraindicaciones y efectos adversos. Seguridad de la Vacuna.

La vacuna contra el VPH está contraindicada en casos de hipersensibilidad a las sustancias activas (Proteína L1 del VPH tipo 6, 11, 16 y 18 como PSV<sup>#</sup>) o a cualquiera de los excipientes de la formulación (aluminio, cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80,

# PSV: partículas similares a virus producidos en células de levadura: *Saccharomyces cerevisiae* (CANADE 3C-5 cepa 1895) por tecnología DNA recombinante.

borato de sodio), incluyendo levadura. En muy raras ocasiones se pueden presentar reacciones anafilácticas, por tal motivo, como regla general para todas las vacunas, una vez que el paciente haya sido vacunado debe permanecer a lo menos 30 minutos en el recinto asistencial, donde debe estar disponible el tratamiento médico para este tipo de situación. No se debe administrar nuevamente en personas que hayan presentado este tipo de reacción<sup>10</sup>.

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes descritas para la vacuna VPH, pueden señalarse las siguientes<sup>10,13</sup>:

- Muy Comunes ( $\geq 1/10$ ): dolor de cabeza, pirexia y reacciones en el sitio de inyección tales como eritema, dolor e hinchazón.
- Comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): mareos, náuseas, dolor en extremidades y reacciones en el sitio de inyección tales como prurito y hematoma.
- Muy raras ( $< 1/10.000$ ): broncoespasmo.

Al igual que con otras vacunas, se han detectado Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunas e Inmunización (ESAVI) en la fase post-comercialización; la mayoría de estos eventos sólo constituyen una sospecha y no presentan evidencia que confirme algún grado de asociación con la vacuna<sup>10</sup>:

- Desórdenes en el sistema circulatorio y linfático: trombocitopenia idiopática púrpura, linfadenopatía.
- Desórdenes del sistema nervioso: encefalomielitis aguda diseminada, vértigo, Síndrome de Guillain-Barré, dolor de cabeza, síncope a veces acompañado por movimientos tónico-clónicos.
- Desórdenes gastrointestinales: náusea, vómitos.
- Desórdenes en el tejido musculoesquelético y conectivo: artralgia, mialgia.
- Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar.
- Desórdenes del sistema inmune: hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

## 4. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD INTERNACIONAL

En la fase post comercialización se han notificado algunos síndromes de interés que se ha sospechado pudieran tener relación con la vacunación contra el VPH. Éstos han sido estudiados por el Comité de Seguridad de Vacunas de la OMS (GACVS, por sus siglas en inglés), el cual permanentemente realiza la monitorización de los aspectos de seguridad de las vacunas y, en este caso particular, desde el año 2007 a la fecha ha realizado 7 revisiones acerca de la seguridad de la vacuna VPH. En su última revisión (2017), GACVS **ha descartado** que la vacuna VPH esté relacionada con el **Síndrome del Dolor Regional Complejo y Taquicardia Postural Ortostática** y, en cuanto al **Síndrome de Guillain Barré**, ha señalado que la evidencia de los estudios realizados en Inglaterra y Estados Unidos indica que el riesgo no es mayor de **1 caso por millón** de dosis administradas. A continuación, se describe y se resume la evidencia que fue analizada por el comité y sus conclusiones.

### a. Síndrome del Dolor Regional Complejo y Taquicardia Postural Ortostática:

Ambos son trastornos de etiología desconocida y posiblemente heterogénea; la epidemiología no ha sido bien caracterizada para ninguno de los dos<sup>14,15</sup>.

El Síndrome del Dolor Regional Complejo (CRPS, por sus siglas en inglés) es una condición dolorosa y crónica que generalmente afecta a un solo miembro, que comúnmente ocurre luego de un trauma o inmovilización de esa extremidad. El inicio de los síntomas es difícil de definir y se reconoce cuando los pacientes continúan con dolor luego de largo tiempo después del trauma, es por ello que su diagnóstico es habitualmente tardío tras el origen del cuadro<sup>13,14</sup>.

El Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (POTS, por sus siglas en inglés), es una condición rara en la que se produce una intolerancia ortostática al cambiar desde la posición supina (acostado) a una posición vertical (al pararse), resultando en taquicar-

dia y en disminución de la presión arterial, debida a una falla del sistema autónomo. Esta intolerancia provoca mareos, desmayos y otros síntomas que pueden ser muy debilitantes e incapacitantes. La enfermedad afecta tanto a hombres como mujeres de todas las edades, pero la mayoría de los casos se diagnostican en mujeres entre 15 y 50 años<sup>14</sup>.

A pesar de las dificultades en el diagnóstico y completa caracterización del CRPS y POTS, la información de las revisiones pre y post autorización de la vacuna contra el VPH no entrega evidencia que asocien estos síndromes con la vacunación<sup>14-16</sup>. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) ha evaluado los casos notificados de eventos supuestamente atribuibles a vacunación e inmunización (ESAVI) contra el VPH asociados a CRPS y POTS y los ha comparado con los casos que podrían esperarse en la población femenina de edad similar (unos 150 casos anuales por millón, para cada uno de los síndromes). Dicho análisis no apoya la hipótesis de mayor ocurrencia de CRPS y POTS con posterioridad a la vacunación contra el VPH, aun teniendo en cuenta la posible subnotificación de casos, no apreciándose tampoco la existencia de un patrón temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de los síntomas<sup>16,17</sup>. En relación a los casos sugerentes de POTS, algunos de los síntomas notificados podrían corresponder al síndrome de fatiga crónica. Un estudio observacional no ha encontrado asociación entre esta vacuna y el síndrome de fatiga crónica<sup>13-18</sup>.

El PRAC ha concluido, por tanto, que los datos disponibles no apoyan que la vacuna del VPH pueda causar CRPS o POTS. El balance beneficio-riesgo de estas vacunas se sigue considerando positivo y no se han recomendado cambios en sus condiciones de uso autorizadas<sup>16,17</sup>.

En Chile, se ha reportado un caso de sospecha de POTS luego de la vacunación contra el VPH, durante el año 2015. Tras la evaluación de causalidad se catalogó como **"Inconsistente"**, lo cual quiere decir que no es razonable relacionarla con la inmunización<sup>19</sup>.



### b. Síndrome de Guillain-Barré:

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un desorden neurológico serio que involucra la desmielinización inflamatoria y periférica de nervios; su etiología y fisiopatología no está completamente dilucidada, se piensa que la estimulación del sistema inmune juega un rol central en la patogénesis, por ello se ha considerado un desorden mediado por este sistema. En la mayoría de los pacientes con SGB (60-70%) la enfermedad es precedida por una infección viral o bacteriana. La parálisis ocurre en forma aguda, por lo general, en un período de 3 a 5 semanas posterior a la exposición o la infección por el agente.

El GACVS, a raíz de estudios que señalaban la sospecha de que el SGB estuviera relacionado a la vacuna VPH, revisó los datos disponibles, donde encontró hallazgos discrepantes. Entre los antecedentes revisados, estaba un estudio francés realizado el año 2015 por la Agencia Nacional Francesa de Seguridad de Medicamentos y de Productos Sanitarios (ANSM, por sus siglas en francés) que sugirió un aumento del riesgo de SGB de 1 a 2 casos cada 100.000, en una cohorte de 2,2 niñas entre 13-16 años y un estudio más reciente del año 2017 de casos-autocontroles realizado por el Departamento de Salud Pública del Reino Unido, en base a 10,4 millones de dosis de vacuna VPH bivalente y tetravalente, administradas a niñas de edades comprendidas entre los 11 y 19 años de edad, en el cual no se encontró evidencia de un incremento del riesgo de SGB luego de la vacunación VPH entre los años 2007 y 2016, pudiendo excluirse que este riesgo sea superior a 1 por millón de dosis<sup>20</sup>.

Adicionalmente, en Estados Unidos, se realizó una revisión del sistema de notificación Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) y de Vaccine Safety Datalink (VSD), en los cuales se revisaron datos de 60 millones de dosis distribuidas y 2,7 millones de dosis respectivamente, hasta finales del año 2015, y no se estableció una asociación de SGB con la vacuna VPH.

Tanto el estudio realizado por el Reino Unido como el estudio realizado en Estados Unidos concluyeron que se descarta que el riesgo de SGB sea superior a 1 por millón de dosis<sup>20</sup>.

El GACVS considera que los resultados de estos estudios no cuestionan la relación beneficio/riesgo para la vacuna, y que la vacuna VPH es extremadamente segura.<sup>20,21</sup>

En Chile, durante el año 2016, se reportó un caso de sospecha de Síndrome de Guillain-Barré luego de la vacunación contra el VPH. Tras la evaluación de causalidad, este caso fue catalogado como **“Indeterminado”**, dado que la niña había sido inmunizada 21 días antes de presentar la sintomatología, pero también tenía el antecedente de haber contraído una infección gástrica, posiblemente causada por *Campylobacter jejuni*, agente infeccioso al que se le atribuye hasta el 40% de los casos de SGB, cuatro días antes de presentar el evento<sup>22</sup>. Ambas ventanas de tiempo son plausibles con el evento, por lo que no fue posible determinar el factor causante<sup>19</sup>.

## 5. CONCLUSIONES

- La efectividad e impacto de las vacunas VPH para prevenir el CC y cáncer anal, están bien establecidos.
- El balance beneficio-riesgo de esta vacuna ha sido evaluado en varias ocasiones, considerándose, en todas ellas, positivo para sus autorizaciones de uso.
- La farmacovigilancia de vacunas es fundamental para aclarar las aprensiones relacionadas al uso de éstas, con la mejor evidencia disponible. Se debe tener en cuenta que el interés, tanto del programa de inmunización como de la autoridad reguladora, es proporcionar acceso a vacunas seguras y efectivas para la prevención de patologías graves y potencialmente mortales, que podrían conllevar a un gran daño a la salud pública. Por esta razón, las decisiones para incorporar y mantener vacunas en los programas de inmunización de un país se basan en evidencia científica robusta y en la vigilancia de la seguridad de las vacunas, las que son fundamentales para desmitificar los rumores o creencias infundadas en torno a las vacunas.

- Es fundamental que todos los profesionales de la salud comuniquen los ESAVI que hayan detectado, para estudiar los posibles problemas de seguridad asociados, y porque los reportes son un pilar fundamental de la vigilancia de los productos farmacéuticos de uso humano en Chile.

## Referencias:

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. IARC Working Group on the evaluation of the carcinogenic risks to humans Human Papillomavirus Vol 64 of IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans. Lyon; 1995.
2. Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI): Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. Canadá; 2015.
3. Ministerio de salud ministerio de educación gobierno de chile. Vacunación Contra el Virus del Papiloma Humano Manual para Profesor/a. Chile; 2015.
4. Urrutia, M.T. Cáncer cérvicouterino en Chile: análisis de un nuevo paradigma preventivo. Temas Agenda Pública. 2015;10(78).
5. Vacunasaeporg. Asociación Española de Pediatría. [En línea]. [Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/virus-del-papiloma-humano>] (Consultada 26/12/2018).
6. Whoint. World Health Organization. [En línea]. [Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)] (Consultada 26/12/2018).
7. Sociedad Chilena de Infectología. Relevancia y seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano. Posición del Comité Consultivo de Inmunizaciones – Sociedad Chilena de Infectología. [[http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2016/VIRUS\\_PAPILOMA\\_CCI\\_2016.pdf](http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2016/VIRUS_PAPILOMA_CCI_2016.pdf)]. (Consultada 12/01/2018).
8. Consejo Asesor de Vacunas e Inmunización. Recomendación del CAVEI sobre la incorporación de vacuna contra Virus Papiloma Humano en escolares varones. [En línea] [Disponible en: <http://www.nitag-resource.org/uploads/media/default/0001/04/5a3128129d9a83639bc429d487ea20324eb429ad.pdf>] (Consultada 26/12/2018).
9. Dadar M, Chakraborty S, Dhama K, Prasad M, Rekha K, et al. [En línea] Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs and Therapeutic Approaches to Counter Human Papilloma Virus. Front Immunol. 2018; 9(2478):1-32. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240620/>].
10. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: B-1970/17. (Consultada 12/01/2018).
11. Webminal. MINSAL. [En línea]. [Disponible en: <http://web.minsal.cl/vacunacion-contr-el-virus-del-papiloma-humano/>] (Consultada 12/01/2018).
12. Webminal. MINSAL [En línea]. [Disponible en: <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/12/CALENDARIO-VACUNACION-2019.pdf>]. (Consultada 26/12/2018).
13. Human papillomavirus vaccine (types 6, 11, 16, 18). En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2018 [Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)]. (Consultada 15/01/2018).
14. Who int. World Health Organization, Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of human papilloma virus vaccine [En línea]. [Disponible en: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/Dec\\_2015/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/)]. (Consultada 15/01/2018).
15. World Health Organization, Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of human papilloma virus vaccine [En línea]. [Disponible en: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/June\\_2017/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/)]. (Consultada 06/03/2018).
16. Nihgov. [En línea]. [Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13205/sindrome-de-taquicardia-postural-ortostatica>] (Consultada 17/01/2018).
17. European Medicines Agency. Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS (Publicada el 5 de noviembre de 2015) [Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/11/WC500196352.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196352.pdf)].
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa: Vacunas frente al virus del papiloma humano: los datos no apoyan su relación con los síndromes CRPS y POTS. (Publicada el 5 noviembre de 2015) [Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_10-vacuna-papiloma-humano.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_10-vacuna-papiloma-humano.htm)].
19. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 18/01/2018).

20. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papiloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017; 37(2017): 1729–1732.
21. Sante.fr. [En línea]. [Disponible en: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rasurante-Point-d-information>] (Consultada 15/01/2018).
22. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. *Campylobacter*. Guillain Barré. [Disponible en <https://www.cdc.gov/campylobacter/guillain-barre.html>] (Consultada 07/03/2019).