

Dr. Eduardo Chaparro Dammert
Asociación Peruana de Vacunología

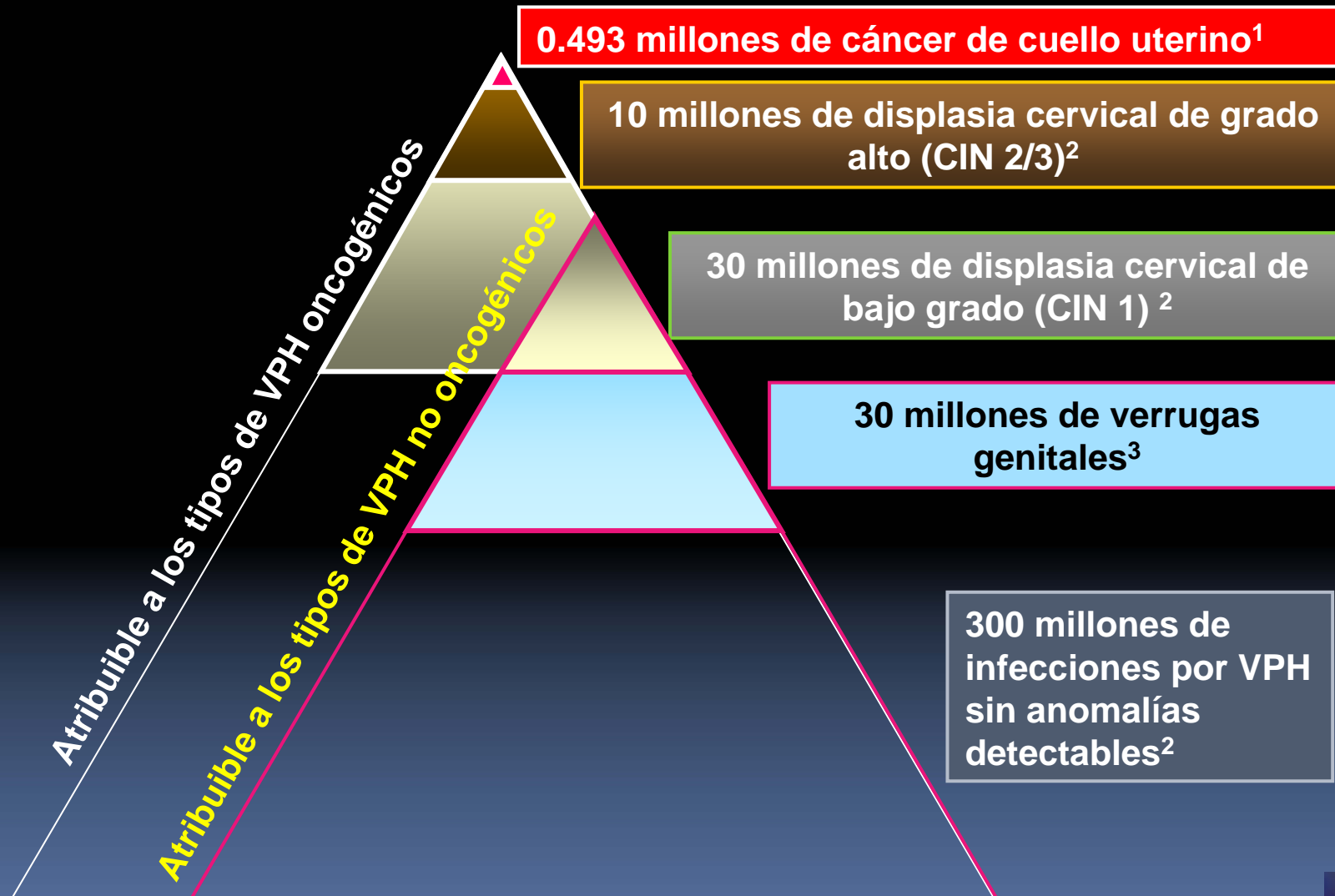
CONTROVERSIAS EN LA VACUNA PARA EL VPH



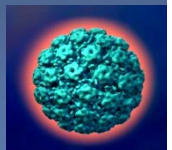
Controversias en la vacuna de VPH

- Carga de enfermedad
- Vacunas
- Estudios
- Inmunogenicidad
- Efecto de reemplazo
- Eficacia
- Eventos adversos
- Conclusiones

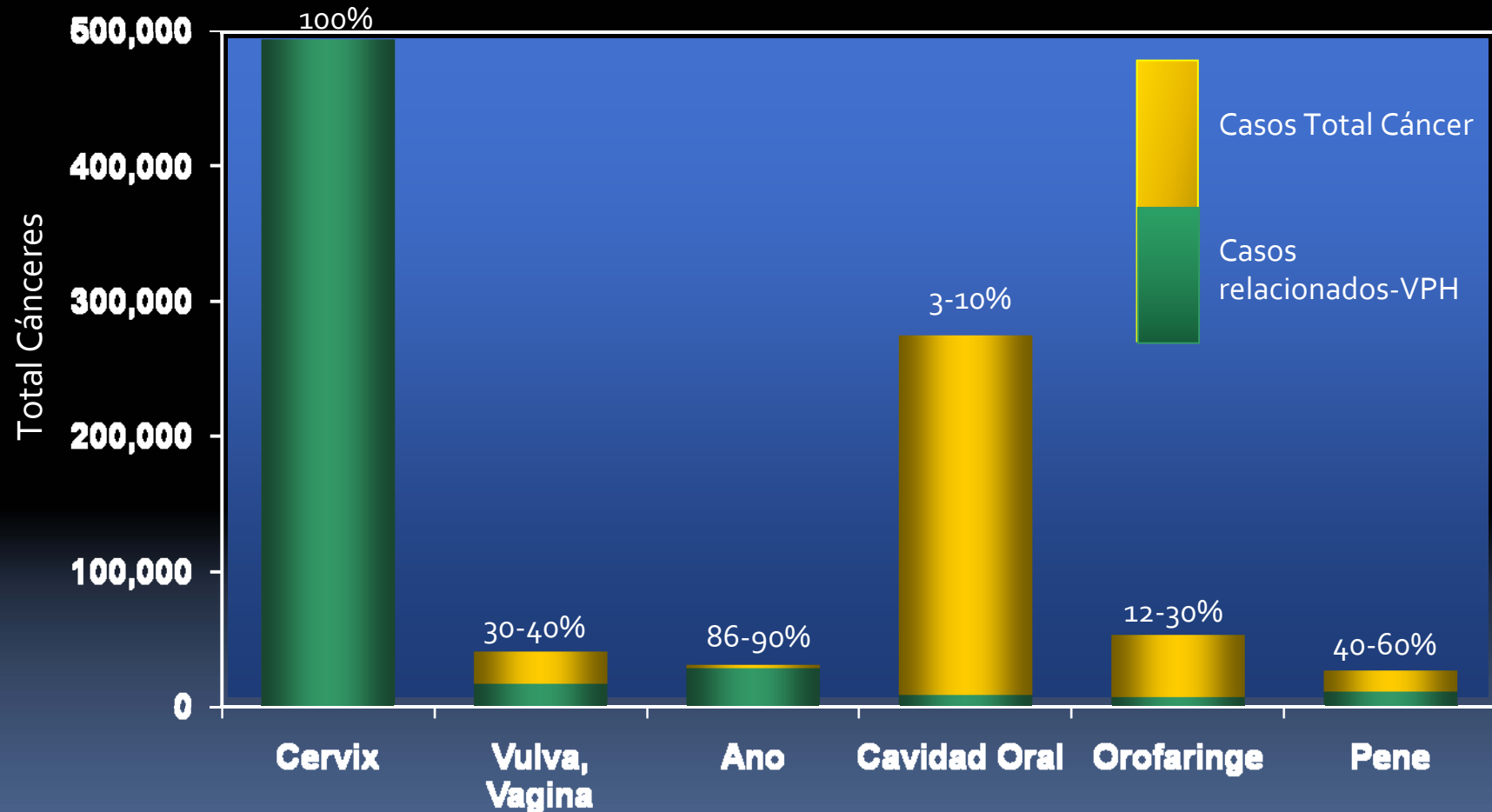
Carga de enfermedad relacionada con VPH



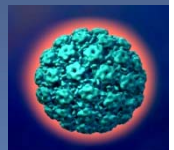
1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74–108. 2. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22. 3. World Health Organization. WHO Office of Information. *WHO Features.* 1990;152:1–6.



Incidencia mundial y distribución de cánceres atribuibles a tipos oncogénicos de VPH, 2002¹



1. Parkin DM. *Int J Cancer*. 2006;118:3030-3044.

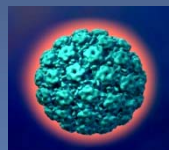


Asociaciones Clínicas de Infecciones por VPH¹

Enfermedad	Tipo de VPH	Transmisión
Cáncer cervical	VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68, 73	Sexual
Cáncer de vulva, vagina, canal anal, pene	VPH 16 y otros	Sexual
Verrugas anogenitales	VPH 6, 11	Sexual
Juvenile-onset RRP	VPH 6, 11	Madre-niño, al nacer
Adult-onset RRP	VPH 6, 11	No clara
Verrugas cutáneas	VPH 1, 2, 3, 4, 10 y otros	Contacto No sexual
Hiperplasia epitelial focal de la cavidad oral	VPH-13, 32	Contacto No sexual

RRP = Recurrent respiratory papillomatosis

1. Adapted from *Infectious Diseases*, D.Armstrong, J.Cohen, Mosby; 1999; 8:6.3.



Características de las Vacunas contra VPH

MSD / SPMSD

- Partículas similares al virus compuestas por proteínas L1 análogas a los VPHs 6,11,16 y 18
- Producidas en levaduras
- Sales de Aluminio como adyuvante
- FDA / ACIP/CDC/EMEA (2006)
(regulada en 102 países incluyendo todos los países de América latina)

GSK

- Partículas similares al virus compuestas por proteínas L1 análogas a los VPHs 16 y 18
- Producidas en células de insecto expuestas a baculovirus
- AS04 como adyuvante : Sales de Aluminio y lípido monophosphoryl A
- Argentina, Chile, Colombia, México, Uruguay (Enero 2008) UK (agosto 2008)

Trabajos Fase III Eficacia Global de Vacunas HPV VLP con Enfermedad como Endpoints

Vacuna Cuadrivalente HPV VLP (Merck Co.; FUTURE II)



- HPV 6/11/16/18 vacuna vs. placebo (0, 2, 6 m)
- N~20,500
- 2002-2003
- 4 años de seguimiento

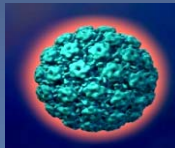
Vacuna Bivalente HPV VLP (Glaxo Smith Kline; PATRICIA: HPV008)



- HPV 16/18 vacuna vs. Havrix
- (0, 1, 6 m)
- N=18,000
- 2004-2005
- 4 años de seguimiento

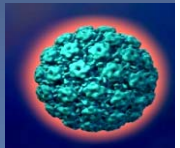
Esquema de vacunación con Gardasil

- **Edad: 9 a 26 años (45 años)**
- **Propuesto: 0, 2 y 6 meses**
- **Alternativas:**
 - La segunda dosis cuando menos 4 semanas después de la primera.
 - La tercera dosis cuando menos 12 semanas después de la segunda.
 - Se ha demostrado su eficacia en individuos que recibieron las tres dosis en el transcurso de un año.



Esquema de vacunación con Cervarix

- Edad: 10 a 25 años (55 años)
- Propuesto: **0, 1 y 6 meses**
- **Alternativas:**
 - La segunda dosis hasta dos meses y medio después de la primera.



Comparación del Diseño de los Estudios

Parámetro	GARDASIL® ^{1,2}	Cervarix® ³
Dimensiones de la muestra	20,583	18,644
Principales criterios de inclusión:		
Rango de edad	16 a 26	15 a 25
Compañeros sexuales hasta el Día 1	0 a 5*	0 a 6
Principales criterios de exclusión:		
Verrugas genitales visibles	Sí	No
Citología faltante	Sí	Sí
Papanicolaou con HSIL el día 1	No	Sí
Fármaco de comparación	Placebo con aluminio	Vacuna contra la hepatitis A
Calendario de consultas:		
Citología de tamizaje	Intervalos de 6 a 12 meses	Intervalos de 12 meses
Envío a colposcopia	Según el protocolo	Según el protocolo
Muestras cervicovaginales	Intervalos de 6 a 12 meses	Intervalos de 6 meses
Punto final primario	NIC 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18	NIC 2+ relacionada con VPH 16/18
Población primaria para análisis	EAP	ITM

* Compañeros sexuales previos: 0 a 4 para los protocolos 007, 013 y 015; 0 a 5 para el protocolo 005.

H-SIL = lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; NIC = neoplasia intraepitelial cervical; AIS = adenocarcinoma *in situ*; ITM = población por intención de tratar modificada; AP = población de eficacia con apego al protocolo.

1. Ault KA. *Lancet*. 2007;369:1861-1868. 2. Barr E, Tamms G. *CID*. 2007;45:609-617. 3. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX y cols. *Lancet*. 2007;369:2161-2170.

Comparación de las Características Iniciales

Parámetro	GARDASIL® (N = 20,583) ¹	Cervarix® (N = 18,644) ²
Media de edad	20	20
Mediana del no. de compañeros sexuales a la fecha	2	No disponible*
Región de origen		
Asia/ Pacífico	3%	34%
Europa	44%	35%
América Latina	27%	15%
Norteamérica	25%	16%
Origen étnico		
Asiático	3%	31%
Raza negra	4%	4%
Hispanoamericano	13%	7%
Raza blanca	70%	55%
Otro	10%	3%

*Número de compañeros sexuales en los últimos 12 meses: 4% ninguno, 74% uno, 14% dos, 8% tres o más.

1. Ault KA. *Lancet*. 2007;369:1861-1868. 2. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX y cols. *Lancet*. 2007;369:2161-2170.

Comparación de las Características Iniciales

Parámetro	GARDASIL® (N = 20,583) ¹	Cervarix® (N = 18,644) ²
Relación con el VPH el Día 1		
Sin exposición al VPH 16	83%	81%
PCR positiva para VPH 16	9%	5%
Sin exposición al VPH 18	93%	87%
PCR positiva para VPH 18	4%	2%
Citología el Día 1		
Negativa	89%	91%
ASC-US/LSIL	11%	9%
HSIL/ASC-H/AGC	0.9%	0.5%

RCP = reacción en cadena de la polimerasa; ASC-US = células escamosas atípicas sin un significado determinado ; L-SIL = lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; H-SIL = lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; ASC-H = células escamosas atípicas - no puede excluirse la H-SIL; AGC = células glandulares atípicas.

1. Ault KA. *Lancet*. 2007;369:1861-1868. 2. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX y cols. *Lancet*. 2007;369:2161-2170.

Endpoints de Enfermedad Evaluados

Endpoints de enfermedad	GARDASIL®	Cervarix®
Precusores inmediatos del cáncer cervicouterino² NIC 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18	✓	✓
Precursor inmediato del cáncer vulvar² NIV 2/3 relacionada con VPH 16/18	✓	
Precursor inmediato del cáncer vaginal² NIVA 2/3 relacionada con VPH 16/18	✓	
Displasia cervical de alto grado^{1,3} NIC 2/3 relacionada con VPH 16/18 NIC 2/3 relacionada con VPH 16 NIC 2/3 relacionada con VPH 18	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓
Displasia cervical de bajo grado^{3,4} NIC 1 relacionada con VPH 16/18* NIC 1 relacionada con VPH 6/11*	✓ ✓	✓
Lesiones de los genitales externos⁴ Verrugas genitales	✓	

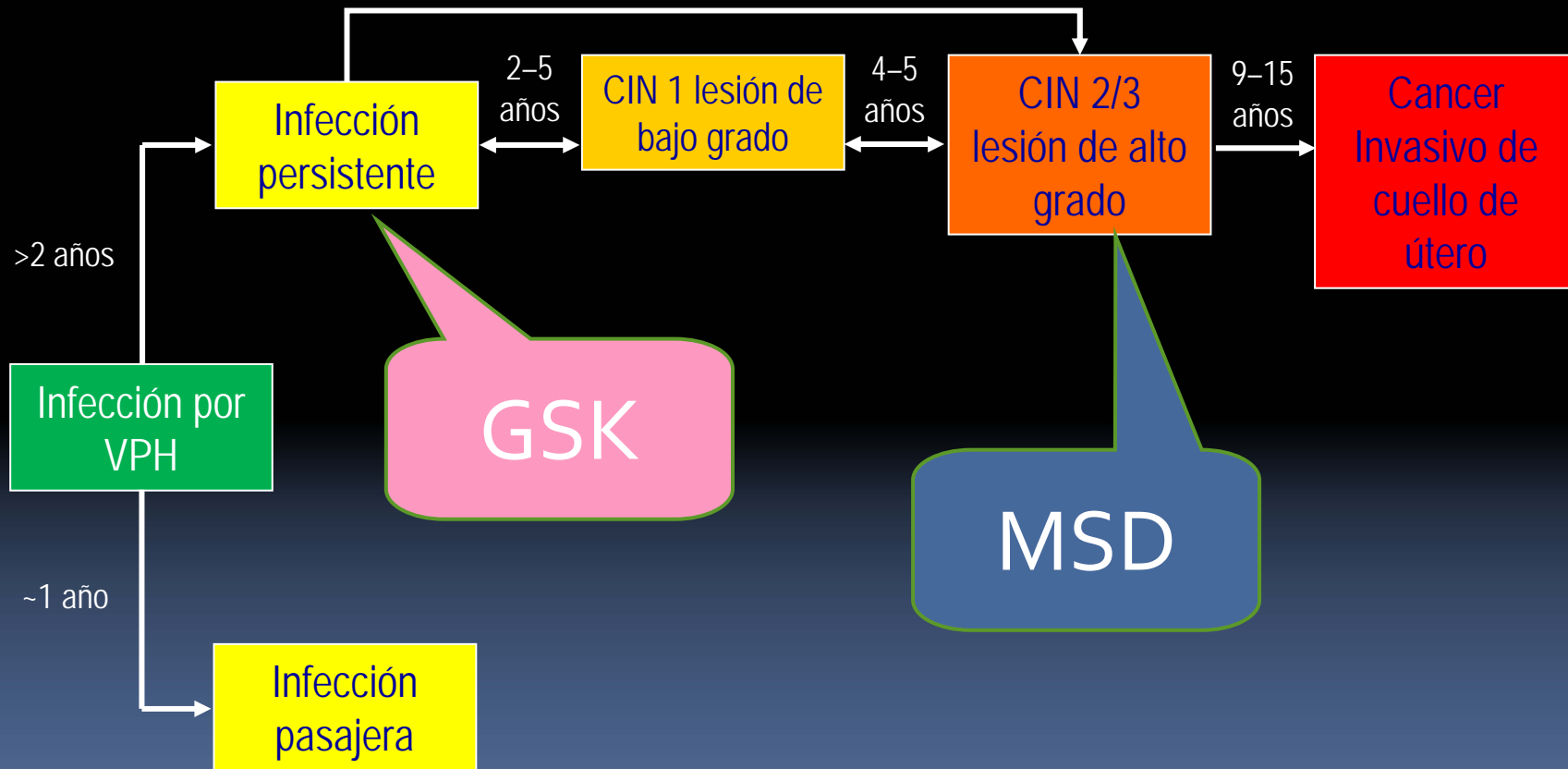
*Los datos sobre NIC 1 se presentan por separado para cada tipo de VPH.⁴

NIC = neoplasia intraepitelial cervical; AIS = adenocarcinoma *in situ*; NIV = neoplasia intraepitelial vulvar; NIVA = neoplasia intraepitelial vaginal.

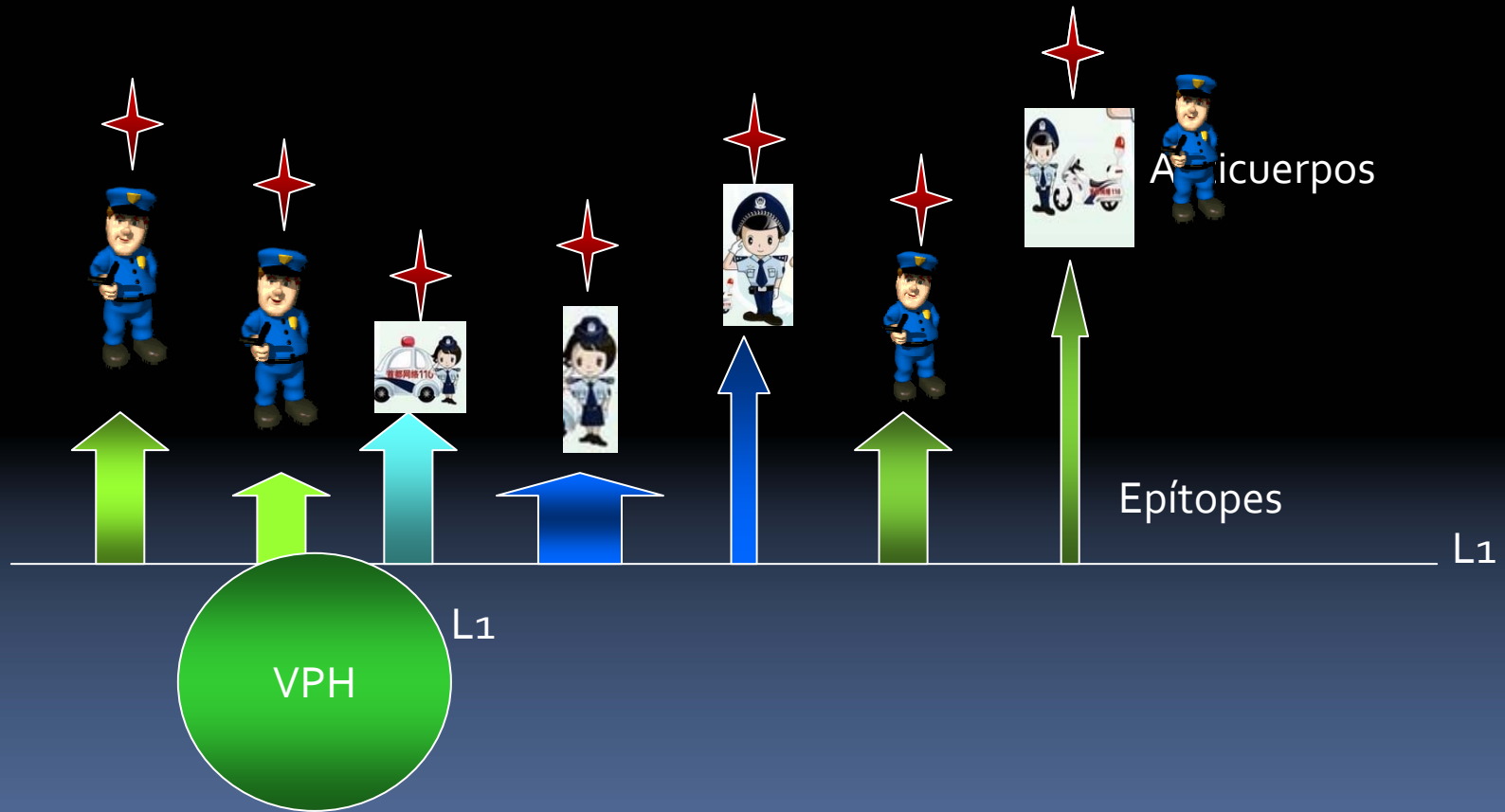
1. Ault KA. *Lancet*. 2007;369:1861-1868. 2. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M y cols. *Lancet*. 2007;369:1693-1702. 3. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX y cols. *Lancet*. 2007;369:2161-2170. 4. Garland SM y cols. *New Engl J Med*. 2007;356:1928-1943.

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER

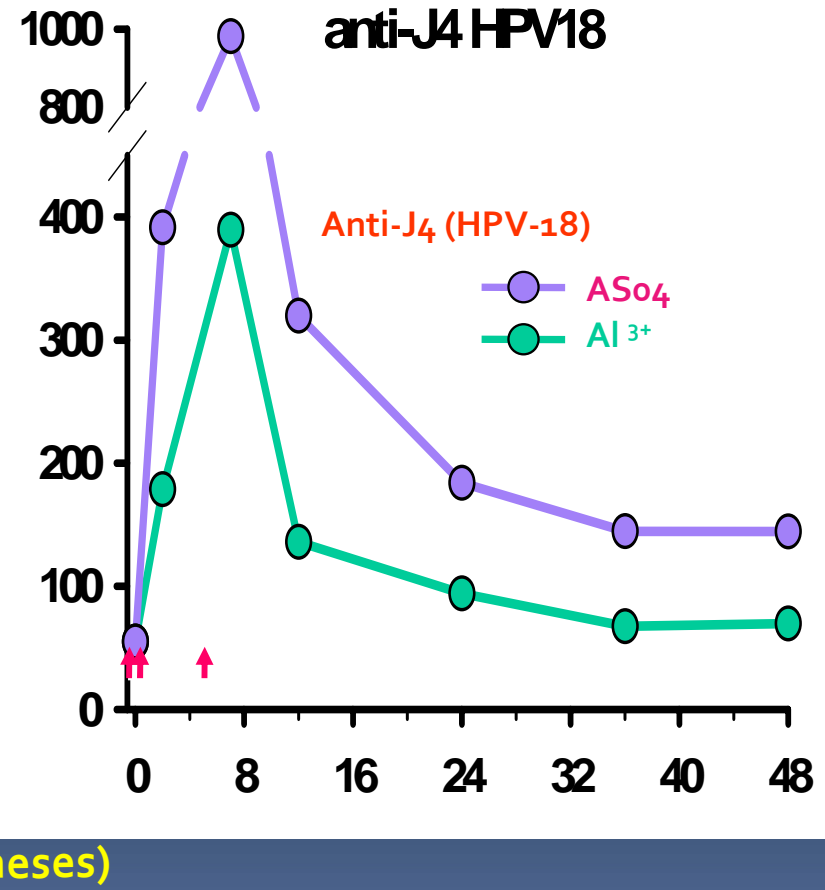
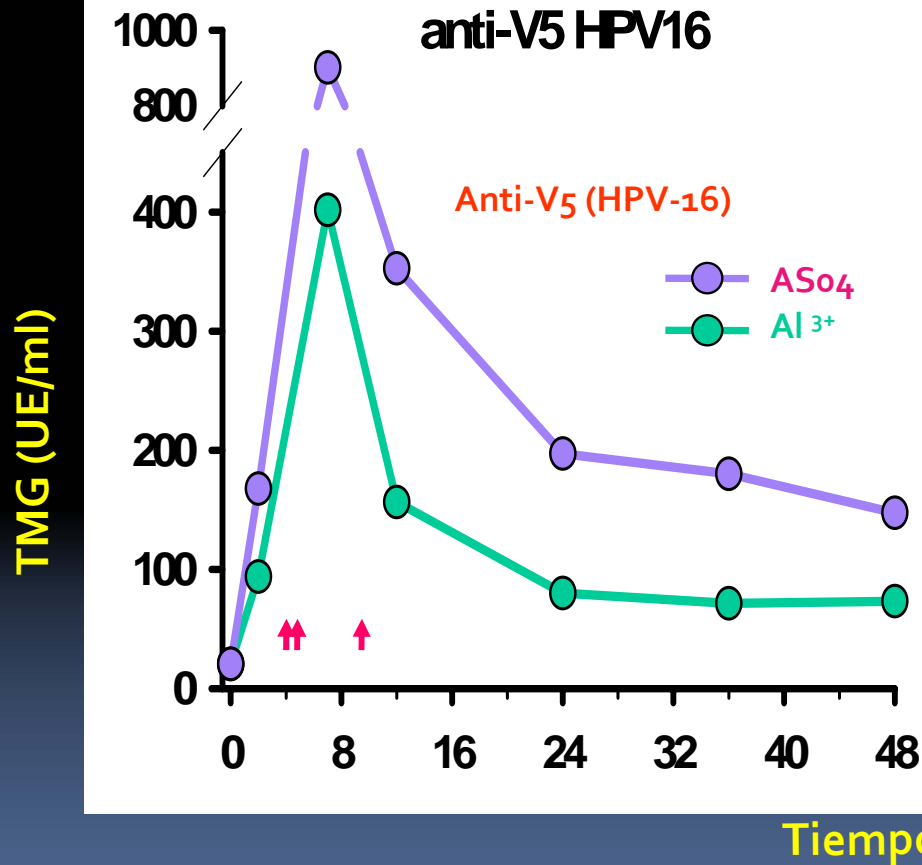
La historia natural de la infección por VPH



ELISA
Neutralización Pseudo vibriones.
Neutralización Epítome Único
V5/J4
Elisa
Luminex



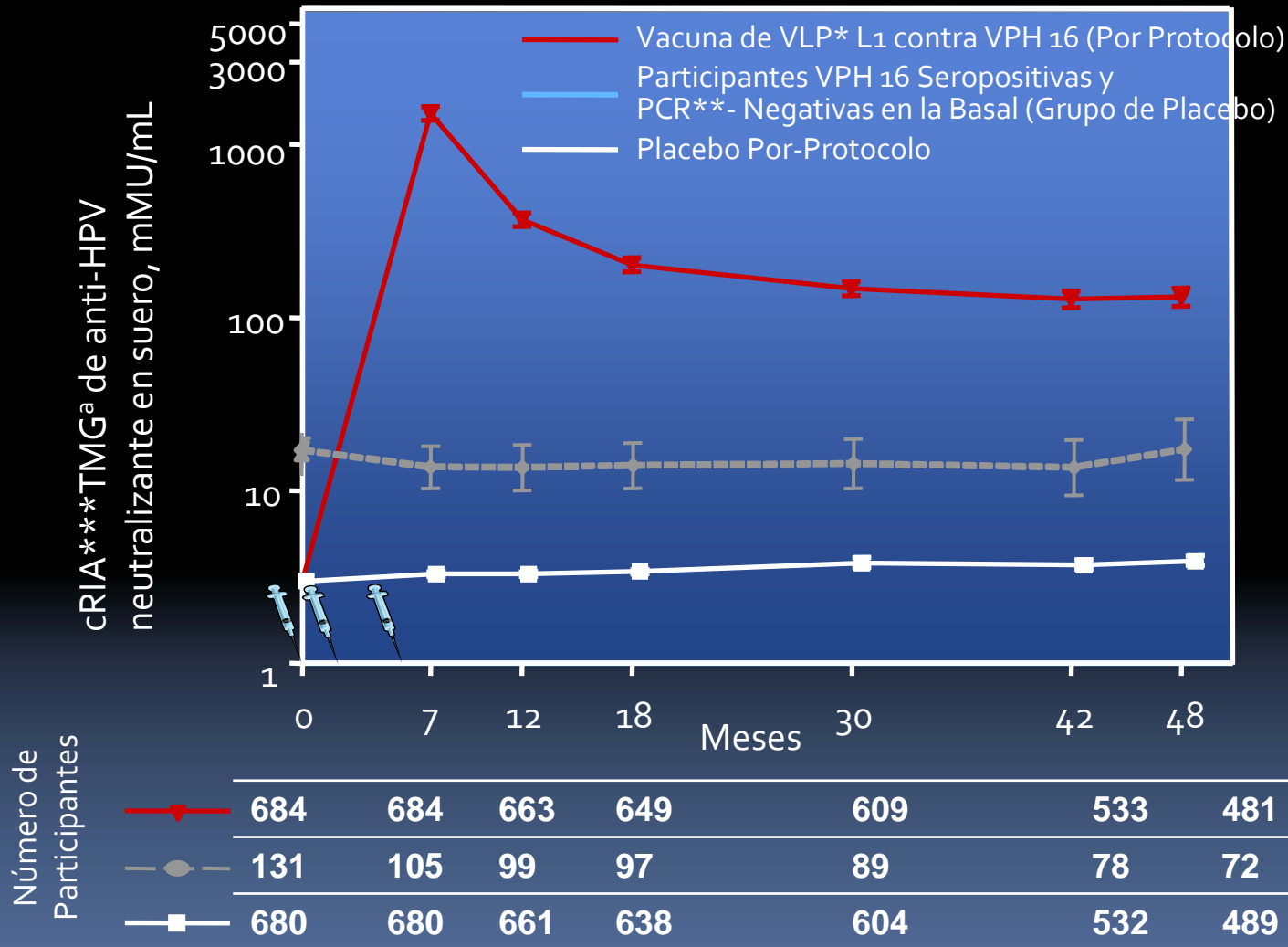
AS04 (MPL + Al(OH)₃) vs. Al(OH)₃
Respuesta inmune mayor



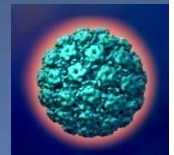
Giannini, S Vaccine 2006

Diferencias estadísticamente significativas

Vacuna contra el VPH 16: Resultados de Inmunogenicidad a los 4 Años de Seguimiento



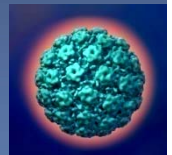
*VLP = partícula semejante al virus; **PCR = reacción en cadena de la polimerasa; *** cRIA = radioinmunoensayo competitivo; ^aTMG = título de la media geométrica



Factores que influyen sobre la inducción de protección a largo plazo en una vacuna

- La protección a largo plazo contra la infección y la enfermedad por VPH podría estar influenciada por:
 - Una respuesta inmune inicial vigorosa.^{1,2}
 - Una producción de anticuerpos de larga duración.³
 - Una buena respuesta de memoria inmunológica.⁴

1. Villa LL, Ault KA, Giuliana AR, et al. *Vaccine*. 2006;24:5571–5583. 2. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. *Obstet Gynecol*. 2006;107:18–27. 3. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. *Br J Cancer*. 2006;95:1459–1466. 4. Olsson S-E, Villa LL, Costa RLR, et al. *Vaccine*. 2007. En imprenta



HPV-010 Study Design

- Fase IIIb, observer-blind study conducido en 40 US centros

- Mujeres (n=1,106) fueron:

- Estratificado por edad (18–26, 27–35, 36–45 años)
- Randomized (1:1) a recibir Vacuna GSK o *Gardasil*[®] de acuerdo al esquema de administración recomendado

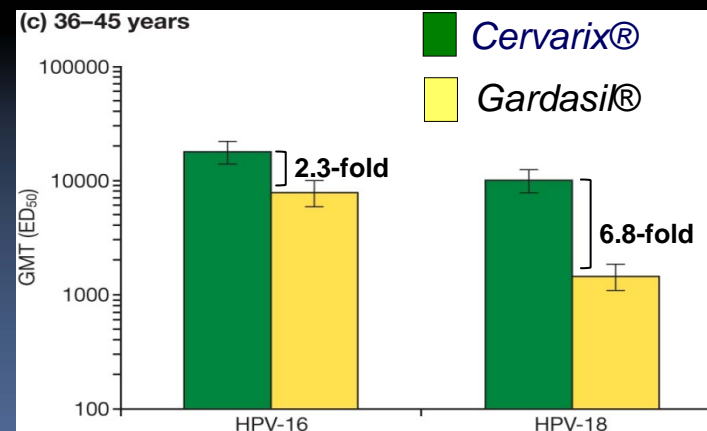
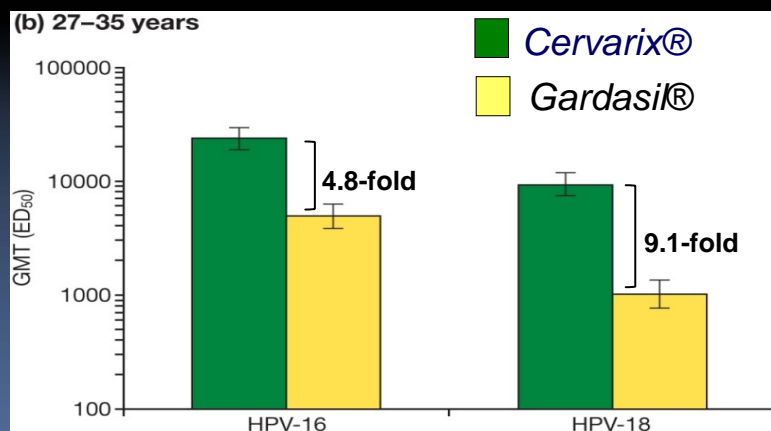
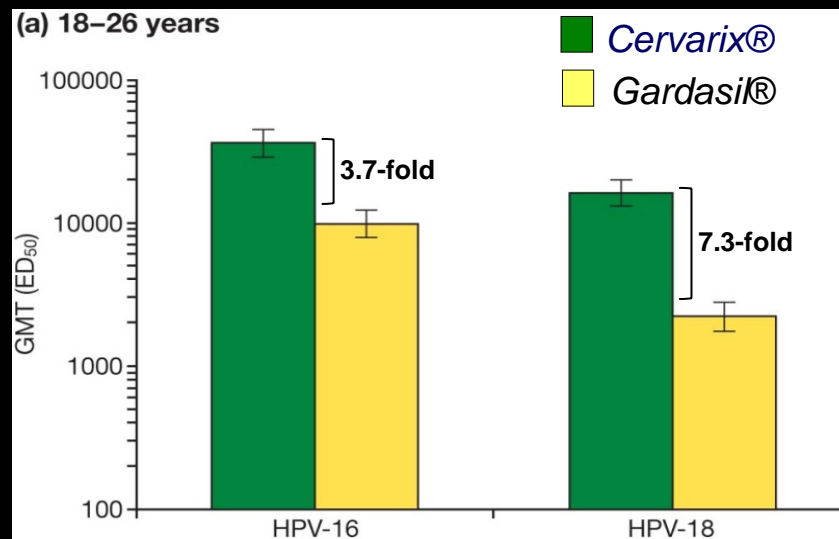
Mes	<i>Cervarix</i> [®]	<i>Gardasil</i> [®]
0	<i>Cervarix</i> [®]	<i>Gardasil</i> [®]
1	<i>Cervarix</i> [®]	Placebo*
2	Placebo*	<i>Gardasil</i> [®]
6	<i>Cervarix</i> [®]	<i>Gardasil</i> [®]

* Aluminum hydroxide

- Duración del Estudio

- Originalmente: 24 meses
- Recientemente updated duración: 48 meses

Títulos de Anticuerpos Neutralizantes en suero (PBNA) (ATP cohorte*)

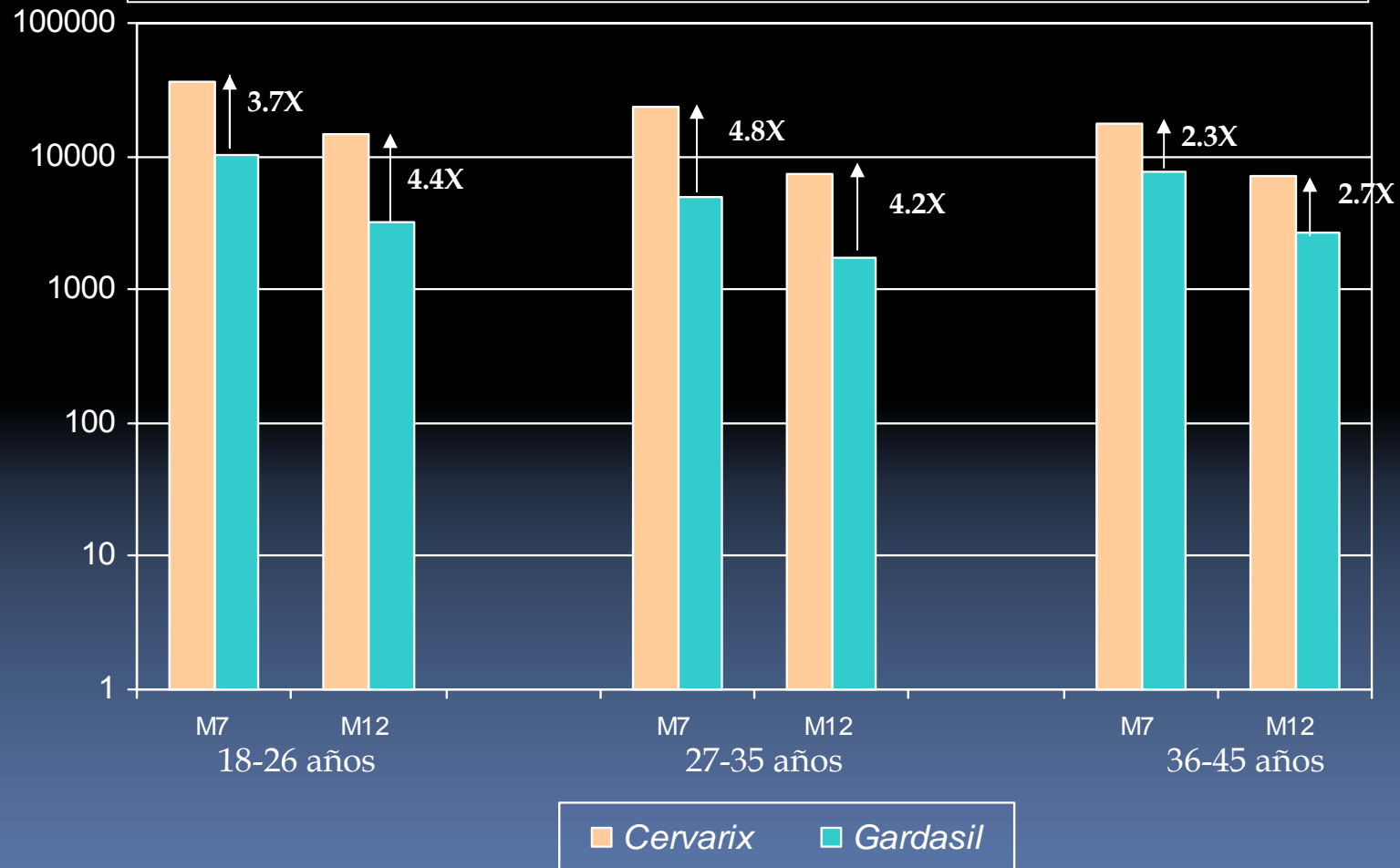


*ATP cohort, according-to-protocol cohort: HPV-16/18 seronegative/DNA negative before vaccination for the type analyzed

Niveles TMG VPH 16 – PBNA

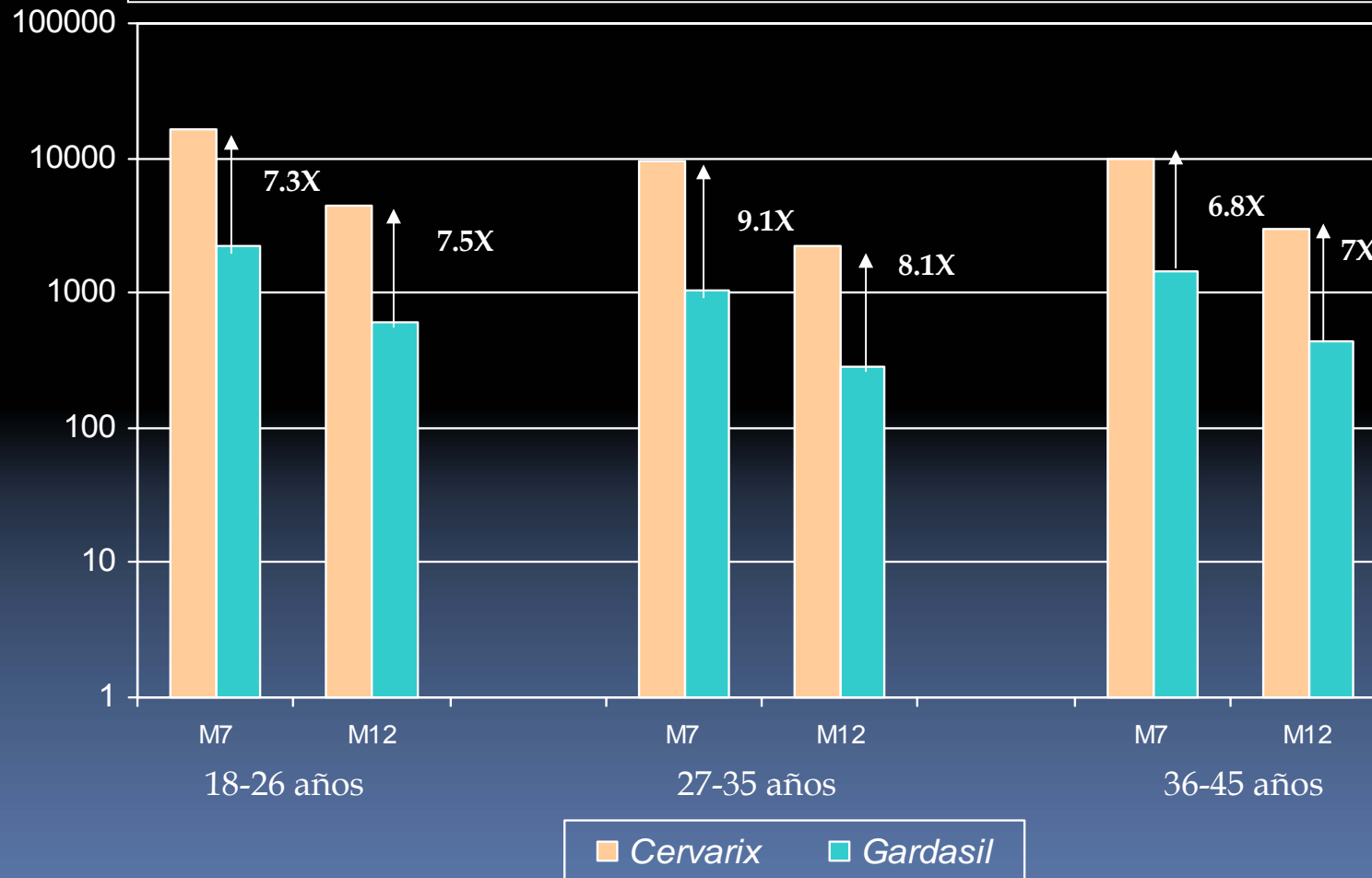
M7 – M12 por grupos de edad

- Al mes 7, TMGs para CRX 2.3 – 4.8X higher than GRD por grupo de edad
- Al mes 12, TMGs para CVX 2.7 – 4.4 X higher than GRD por grupo de edad



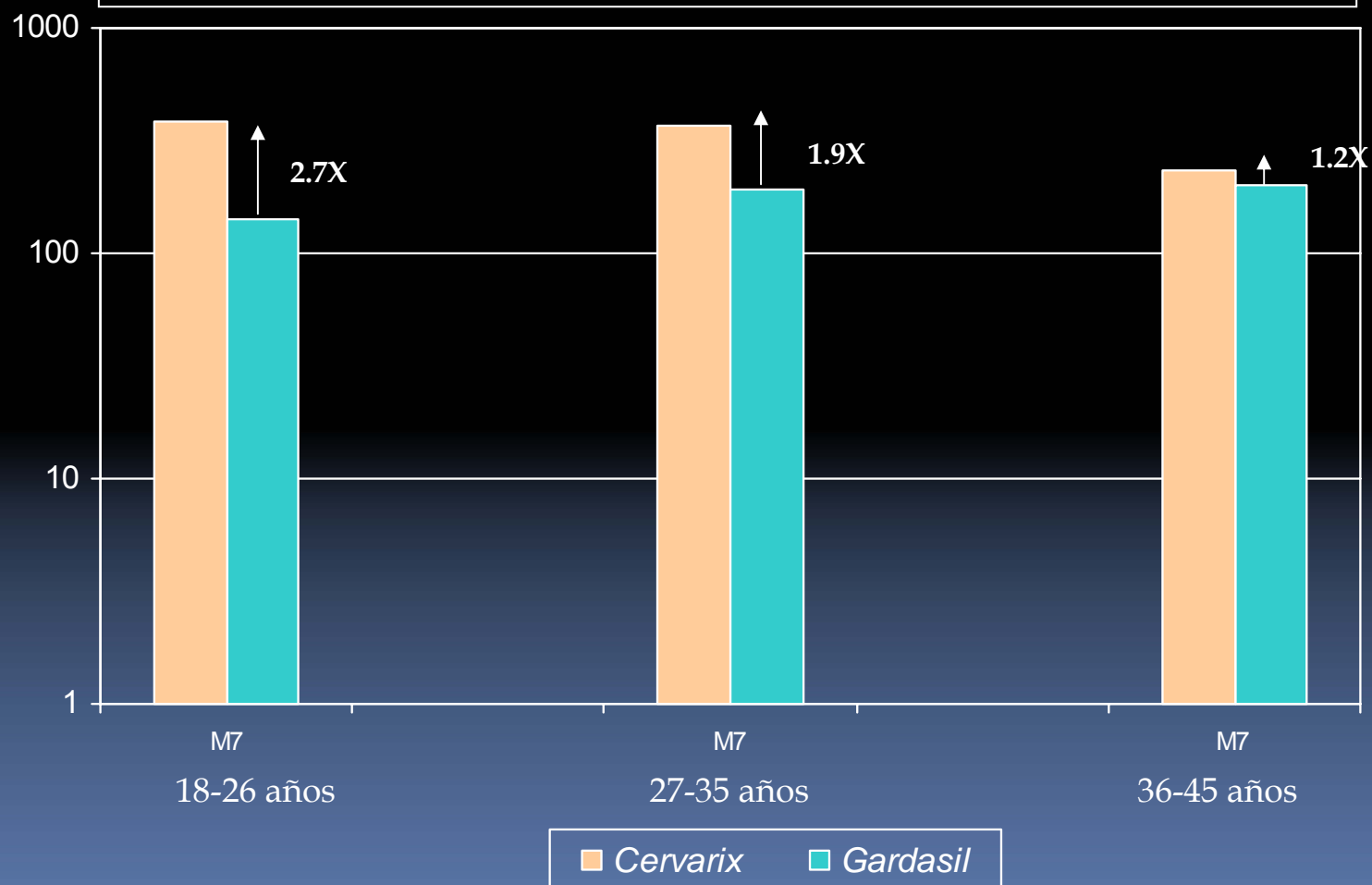
Niveles TMG VPH 18 – PBNA M7 – M12 por grupos de edad

- Al mes 7, GMTs for CVX 6.8 – 9.1X higher than GRD by age group
- Al mes 12, GMTs for CVX 7.0 – 9.1 X higher than GRD by age group



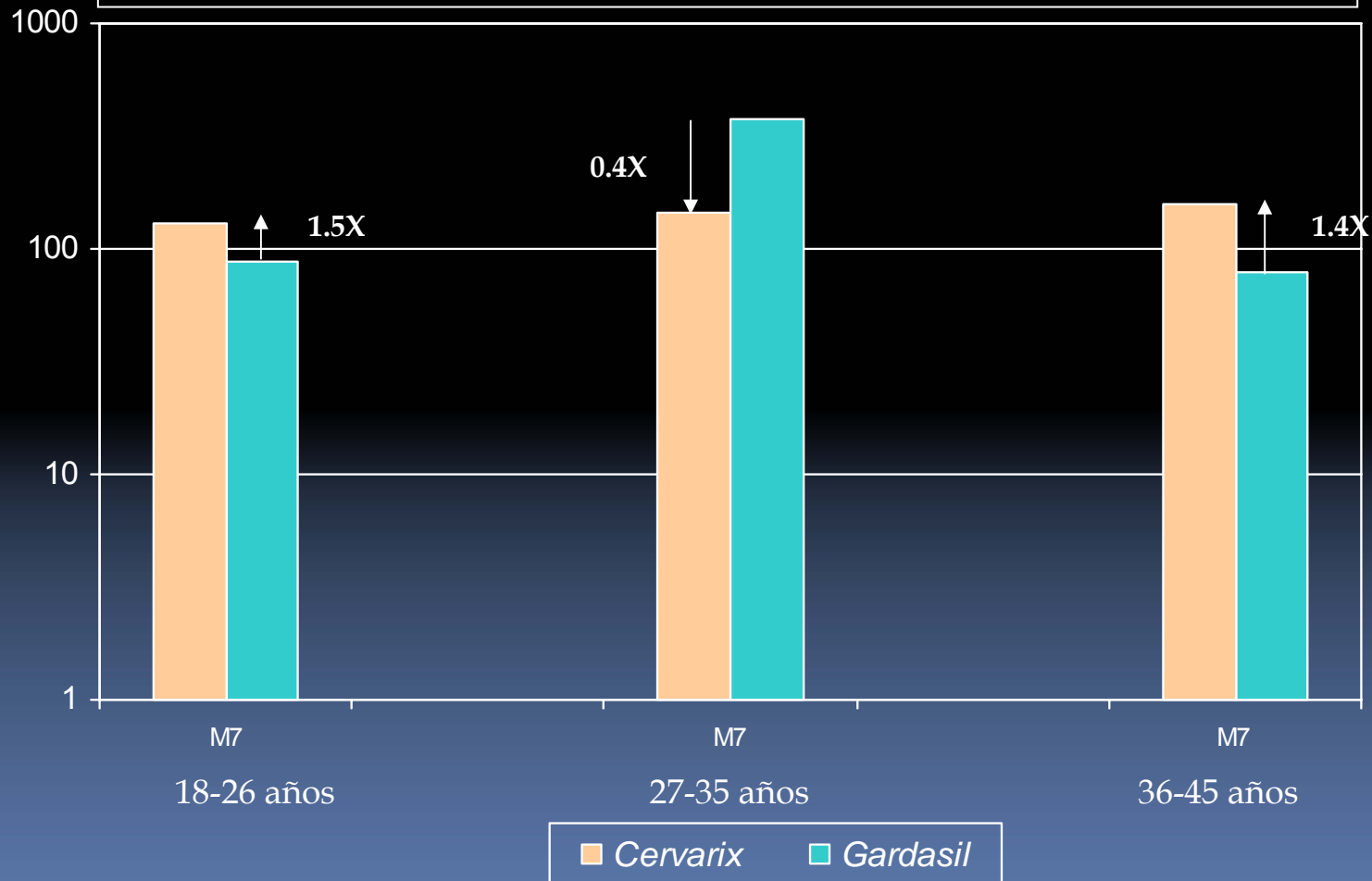
Niveles TMG VPH 31– PBNA M7 por grupos de edad

- Al mes 7, TMGs para CVX son equivalentes o 2-3X higher than GRD



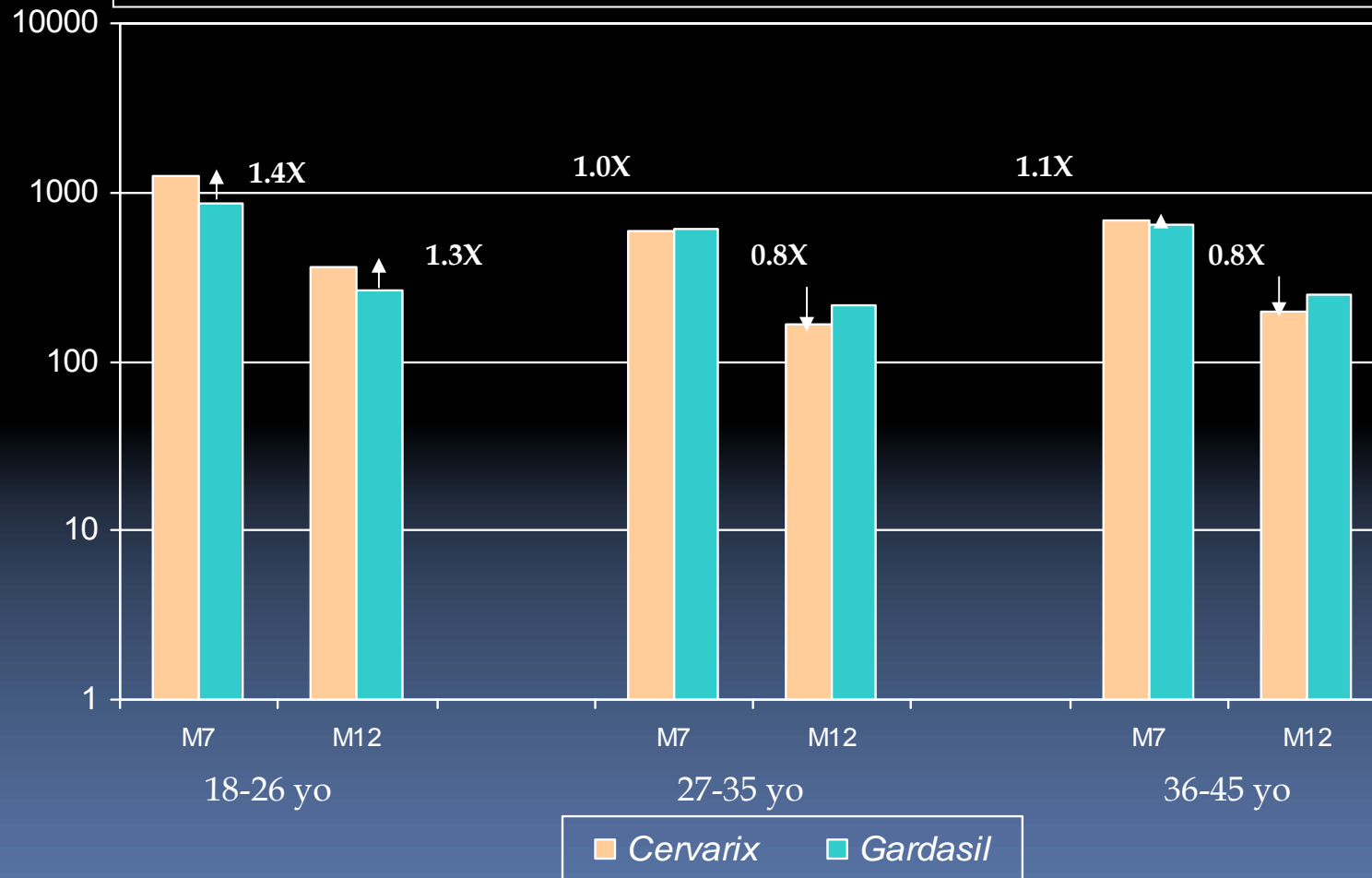
Niveles TMG VPH 45 – PBNA M7 por grupos de edad

- Al mes 7, TMGs para CVX equivalente para 2 grupos de edad
- Al mes 7, TMGs para CRX son ligeramente mas bajos para 1 grupo de edad



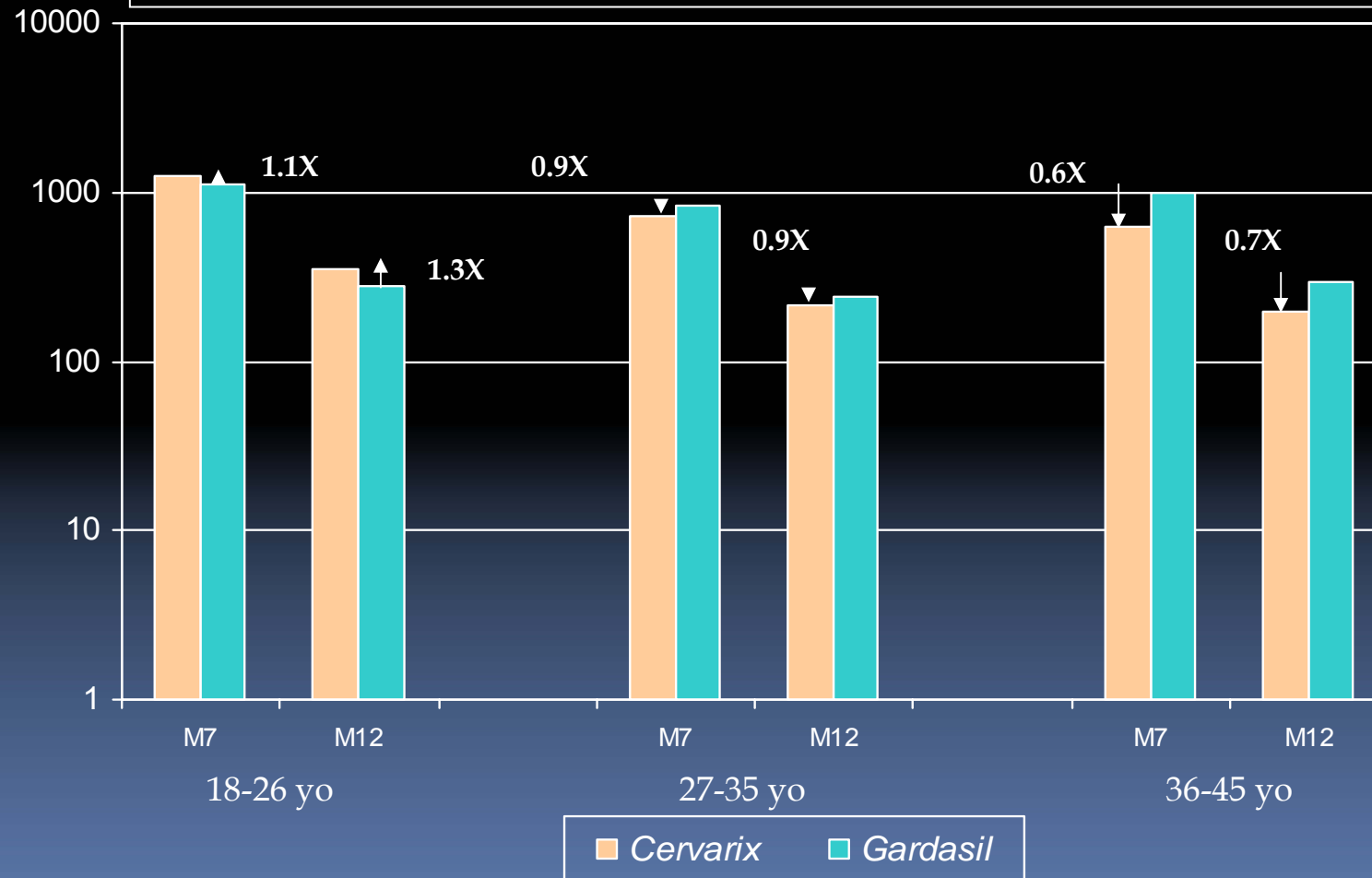
Niveles TMG VPH 31 – ELISA M7 – M12 por Grupo de Edad

- Al mes 7, TMGs para CVX son equivalentes a GRD
- Al mes 12, TMGs para CVX son equivalentes a GRD



Niveles TMG VPH 45 – ELISA M7 – M12 por Grupo de Edad

- Al mes 7, TMGs para CVX son equivalentes a GRD
- Al mes 12, TMGs para CVX son equivalentes a GRD



VPH 31 Seroconversion – ELISA M7 y M12 por Grupo de Edad

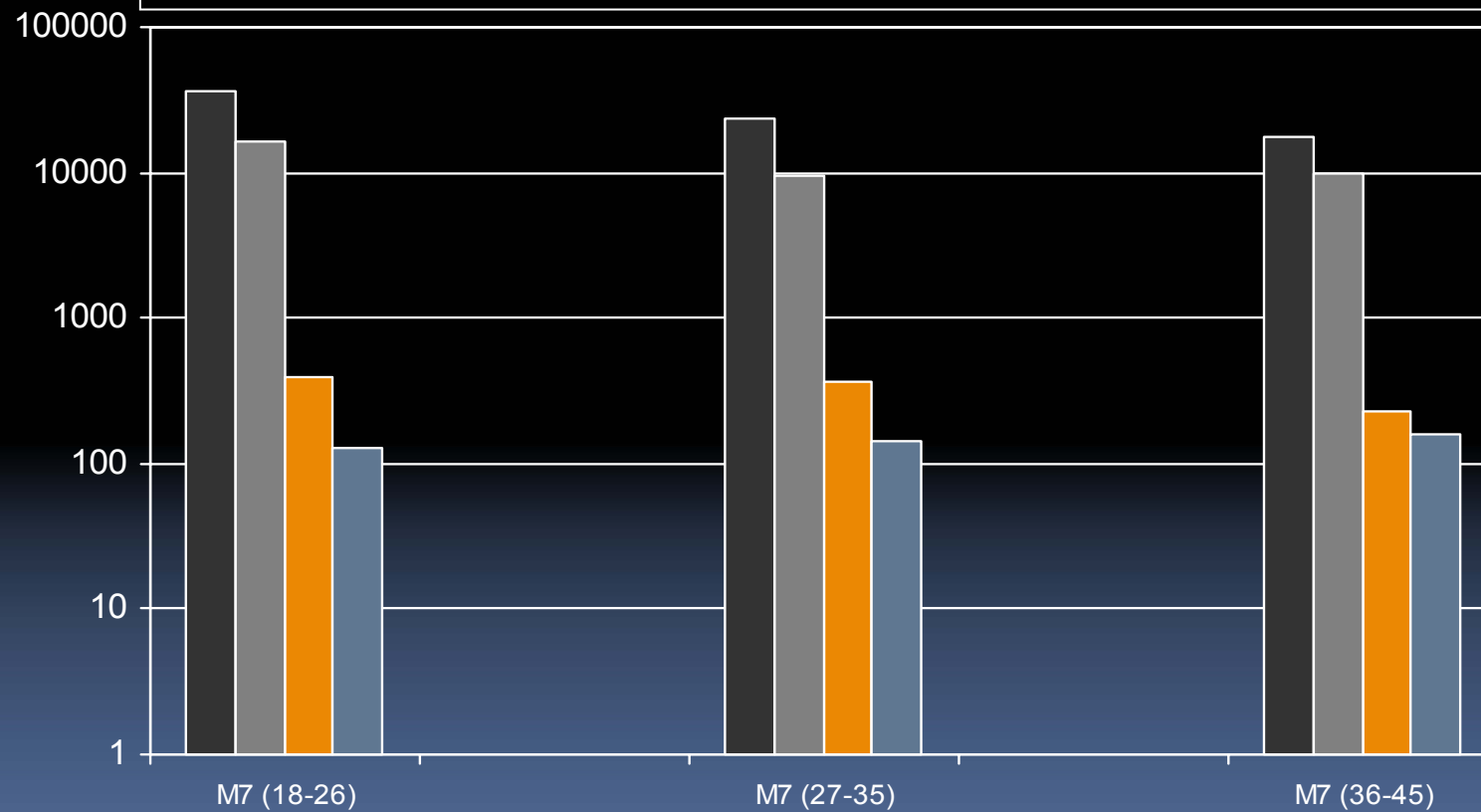
	Cervarix (%)	Gardasil (%)
18-26 años		
M7	100	100
M12	94.7	97.2
27-35 años		
M7	97.6	100
M12	87.8	98.8
36-45 años		
M7	97.4	100
M12	92	96.2

VPH 45 Seroconversion – ELISA M7 y M12 por Grupo de Edad

	Cervarix (%)	Gardasil (%)
18-26 años		
M7	100	100
M12	98.1	98.1
27-35 años		
M7	98.8	100
M12	91	96.6
36-45 años		
M7	98.8	100
M12	93.6	97.6

TMGs Cervarix® por Tipo de VPH – PBNA M7 por Grupo de Edad

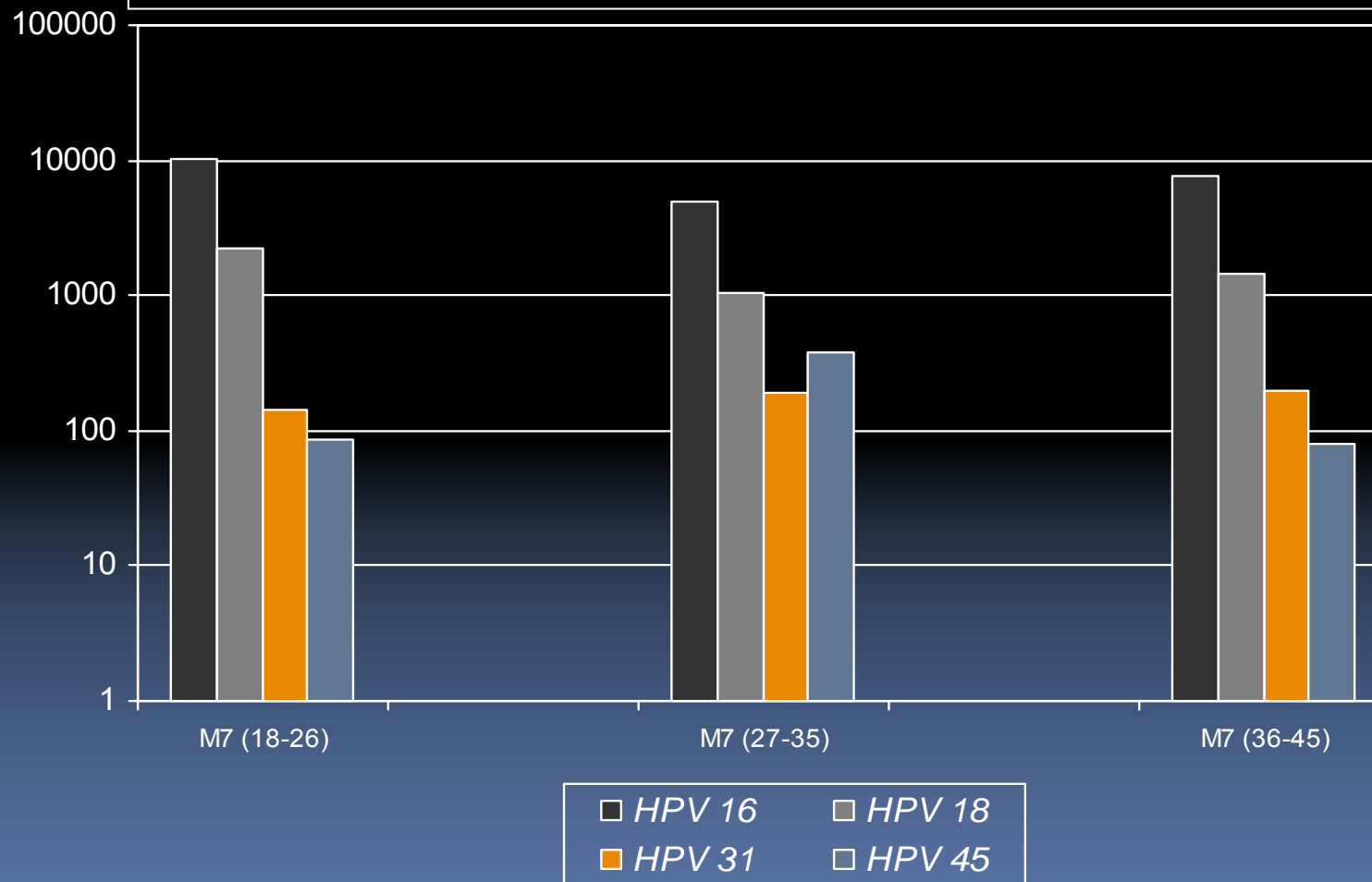
• VPH 16 y 18 TMGs son ~2 logs mas altos que VPH 31 y 45, respectivamente



■ HPV 16 ■ HPV 18
■ HPV 31 ■ HPV 45

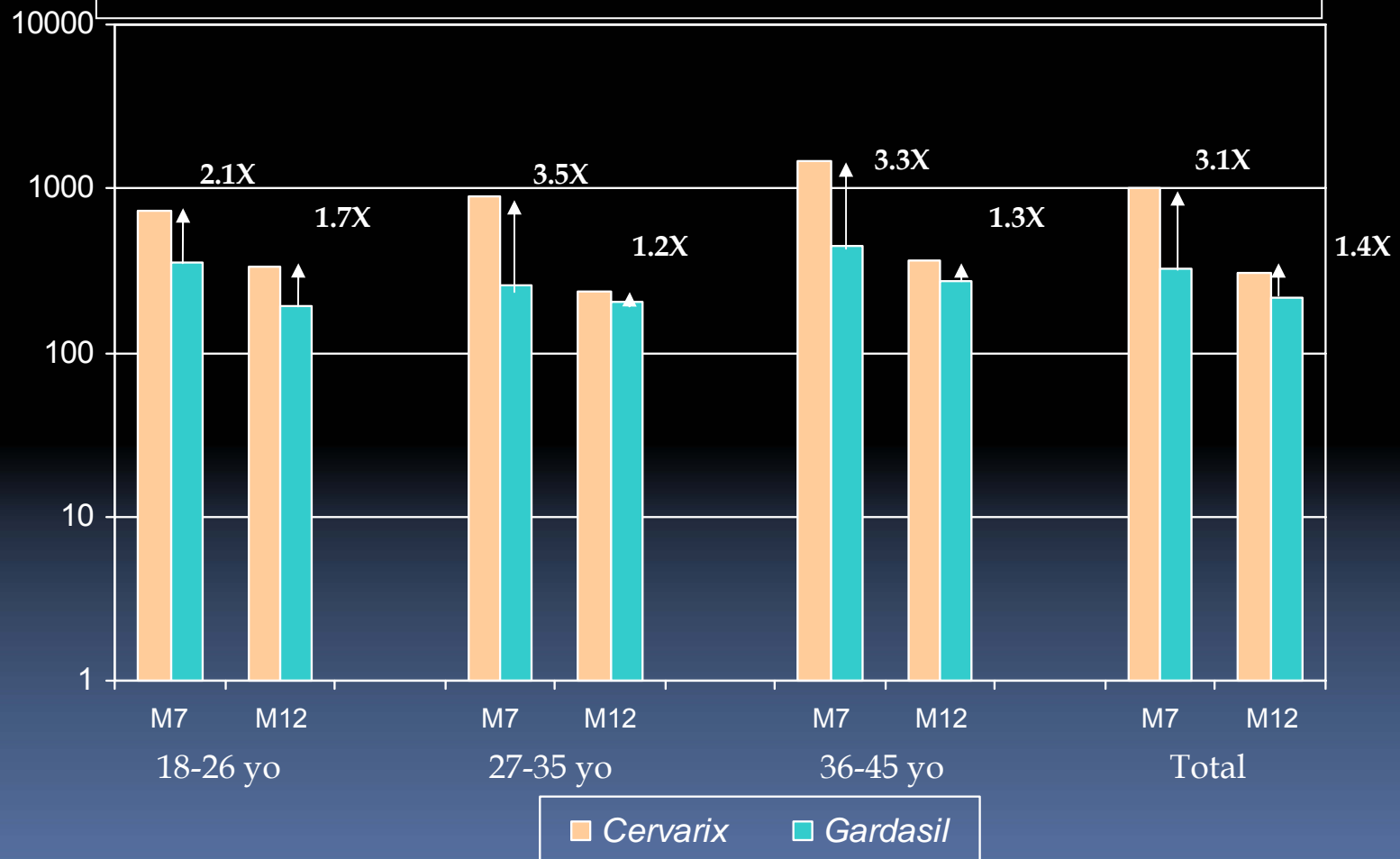
TMGs Gardasil® por tipo de VPH – PBNA M7 por Grupo de Edad

- TMGs VPH 16 y 18 son ~0.5-2 logs mas altos q' VPH 31 y 45, respectivamente



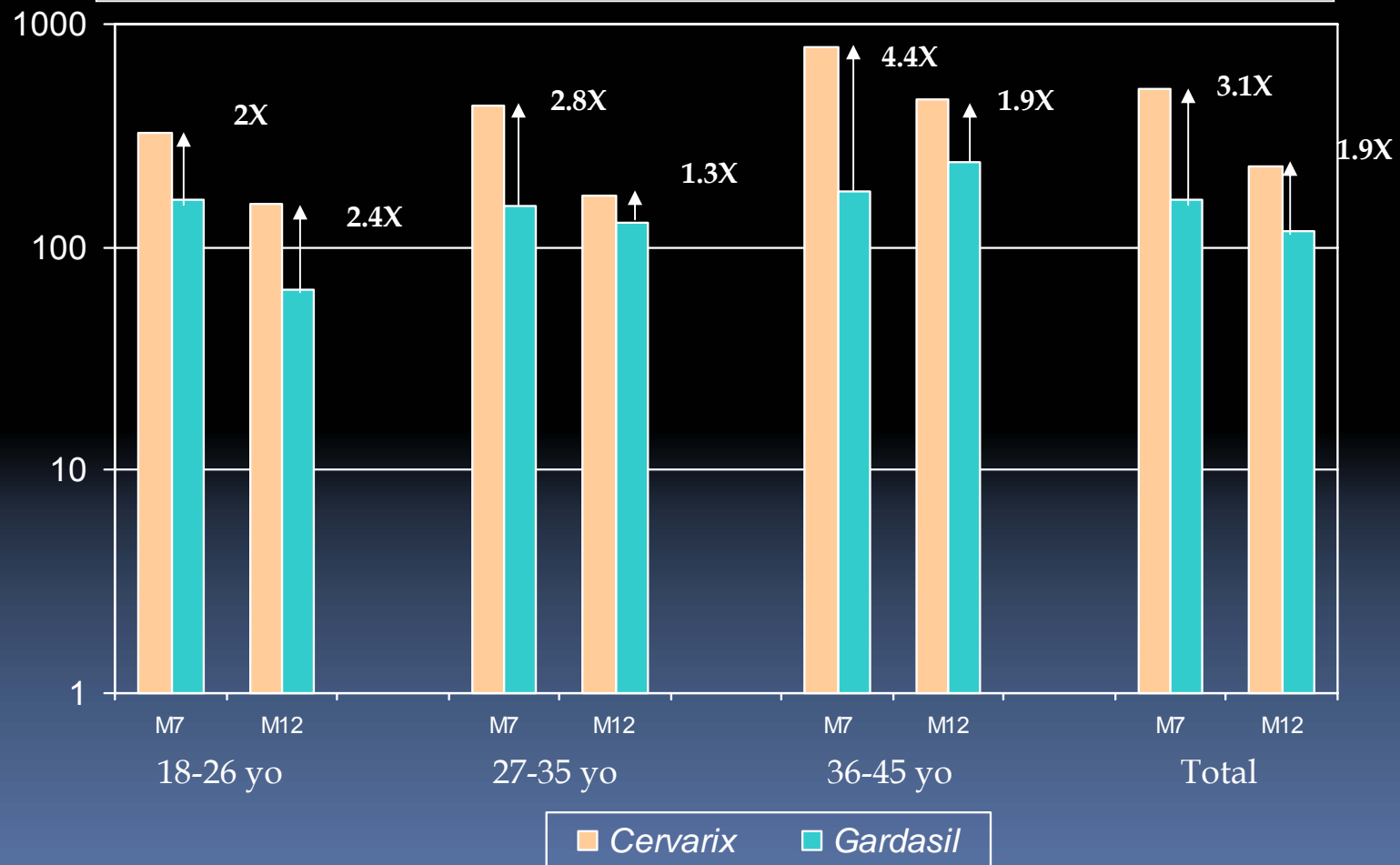
VPH 16 Respuestas Cel B de Memoria en Sujetos con Cel B Detectables al M7 y M12 – por Grupo de Edad & Total

- Al M7, respuesta cel-B para CRX son 2-3.5X mas altas que GRD
- Al M12, respuesta cel-B para CRX son 1.2-1.7X mas altas que GRD



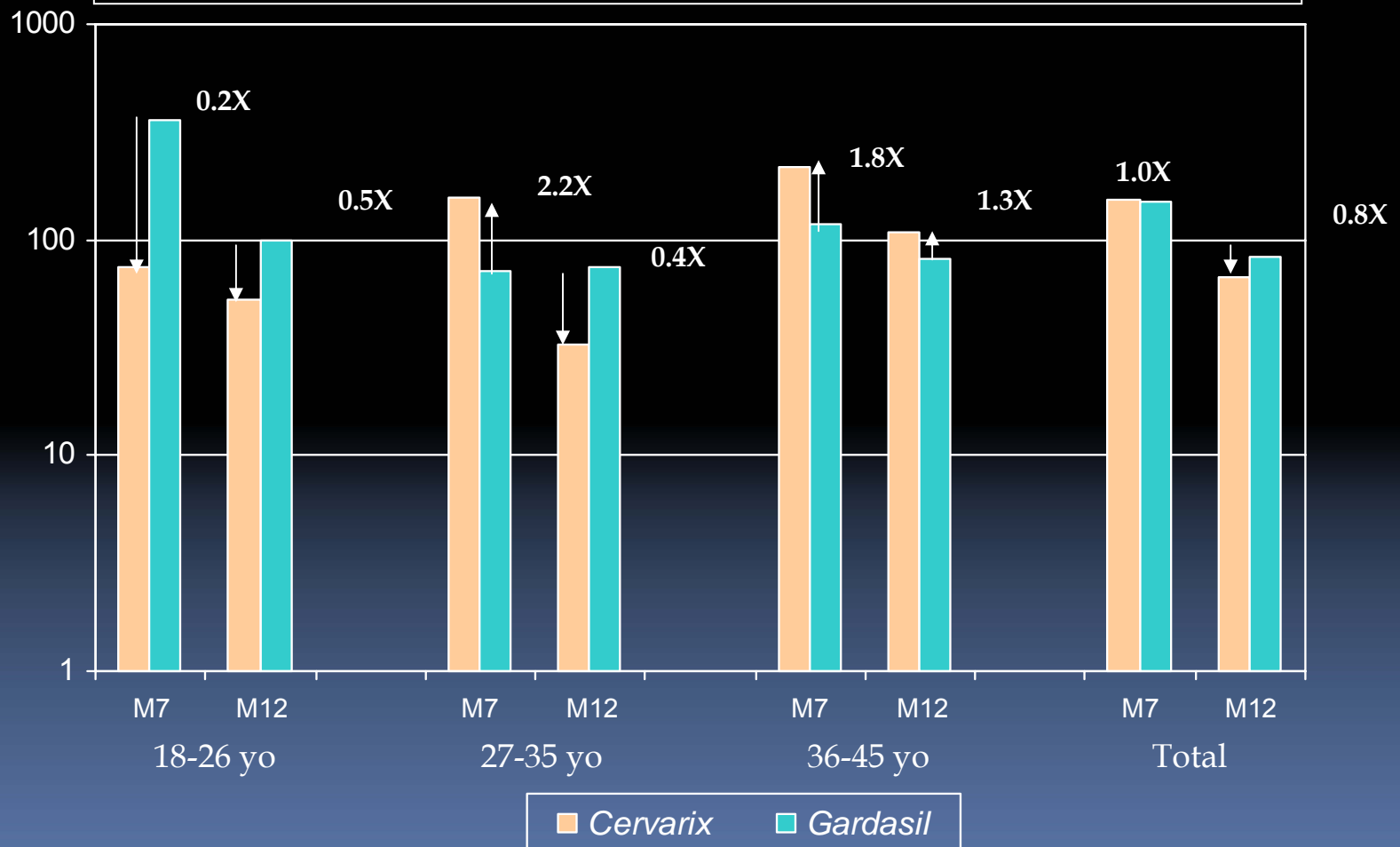
VPH 18 Respuesta Cel B de Memoria en Sujetos con Cel B Detectables al M7 y M12 – por Grupo de Edad & Total

- At M7, B cell responses for CRX are 2-4.4X higher than GRD
- At M12, B cell responses for CRX are 1.3-2.4X higher than GRD



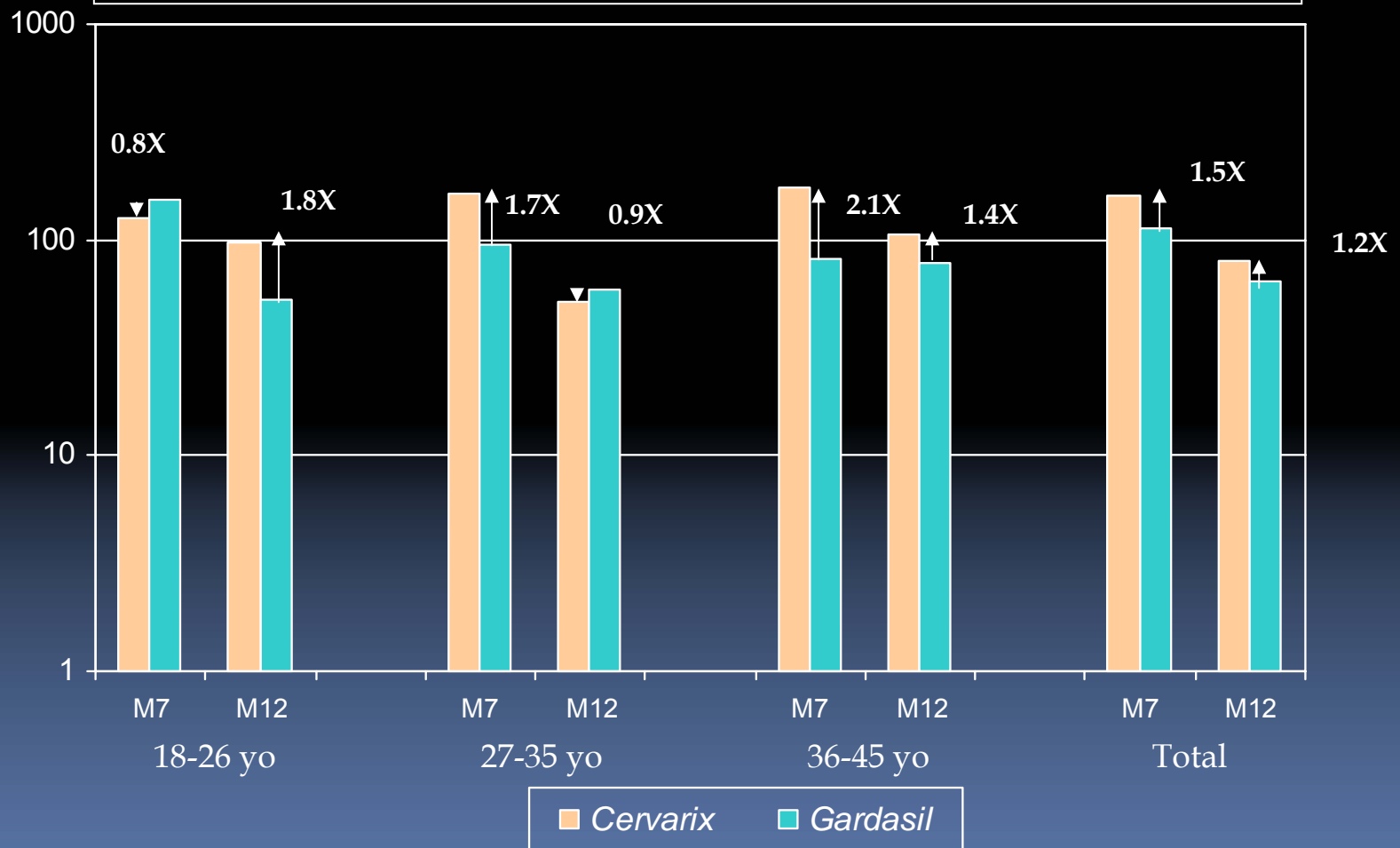
VPH 31 Respuesta Cel B de Memoria en Sujetos con Cel B Detectables al M7 y M12 – por Grupo de Edad & Total

• Al M7 y M12, respuestas cel B para CRX y GRD son equivalentes



HPV 45 Respuestas Cel B de Memoria en Sujetos con Cel B Detectables al M7 y M12 – por Grupo de Edad & Total

• Al M7 y M12, respuestas cel B para CRX y GRD son equivalentes



Interpretación de la Data:

- **El estudio comparativo de GSK no proporciona datos clínicos relevantes para la toma de decisiones:**
 - No se mide eficacia
 - Para vacunas de VPH, no existe un correlato inmune de protección
 - Para vacunas VPH, la eficacia o la duración de la protección no se puede predecir comparando los niveles de anticuerpos o las respuestas inmunes entre dos vacunas.

GARDASIL® Demostración de Memoria Inmune

Respuesta de memoria probada por re-exposición al antígeno¹

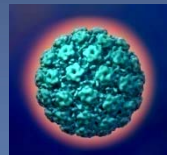
Respuesta Anti-PVH 16 (Niveles TMG con IC 95%)



La memoria inmunológica es el sello de las vacunas que suministran protección por largo tiempo.

Reto Antigénico
Re exposición al antígeno. Mes 60.

1. Olsson, SE et al Vaccine 2007; 25: 4931 - 4939

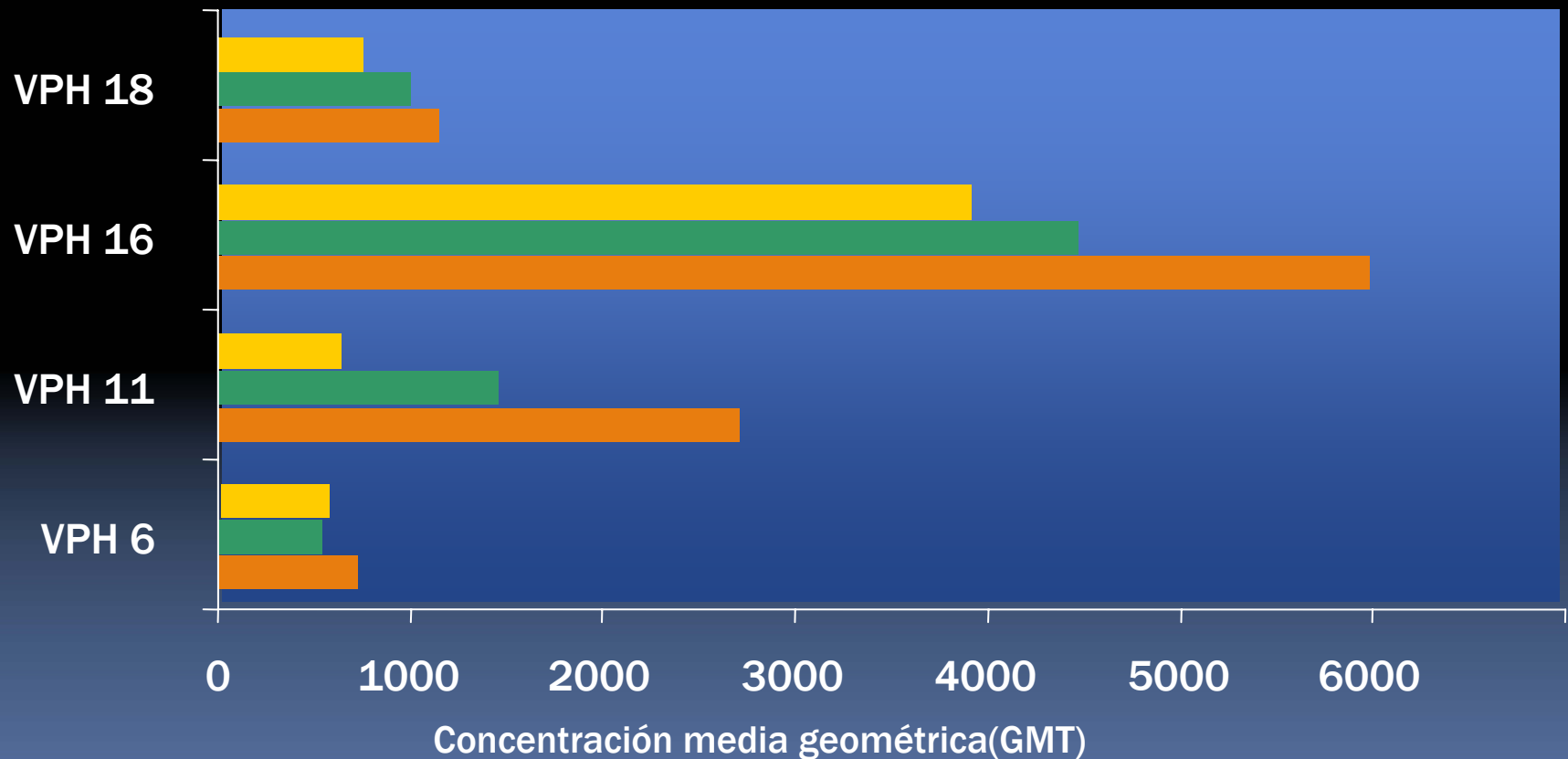


Anticuerpos neutralizantes sugieren una respuesta anamnésica (de memoria) a GARDASIL™*

■ 1 mes post dosis 3 (mes 7)

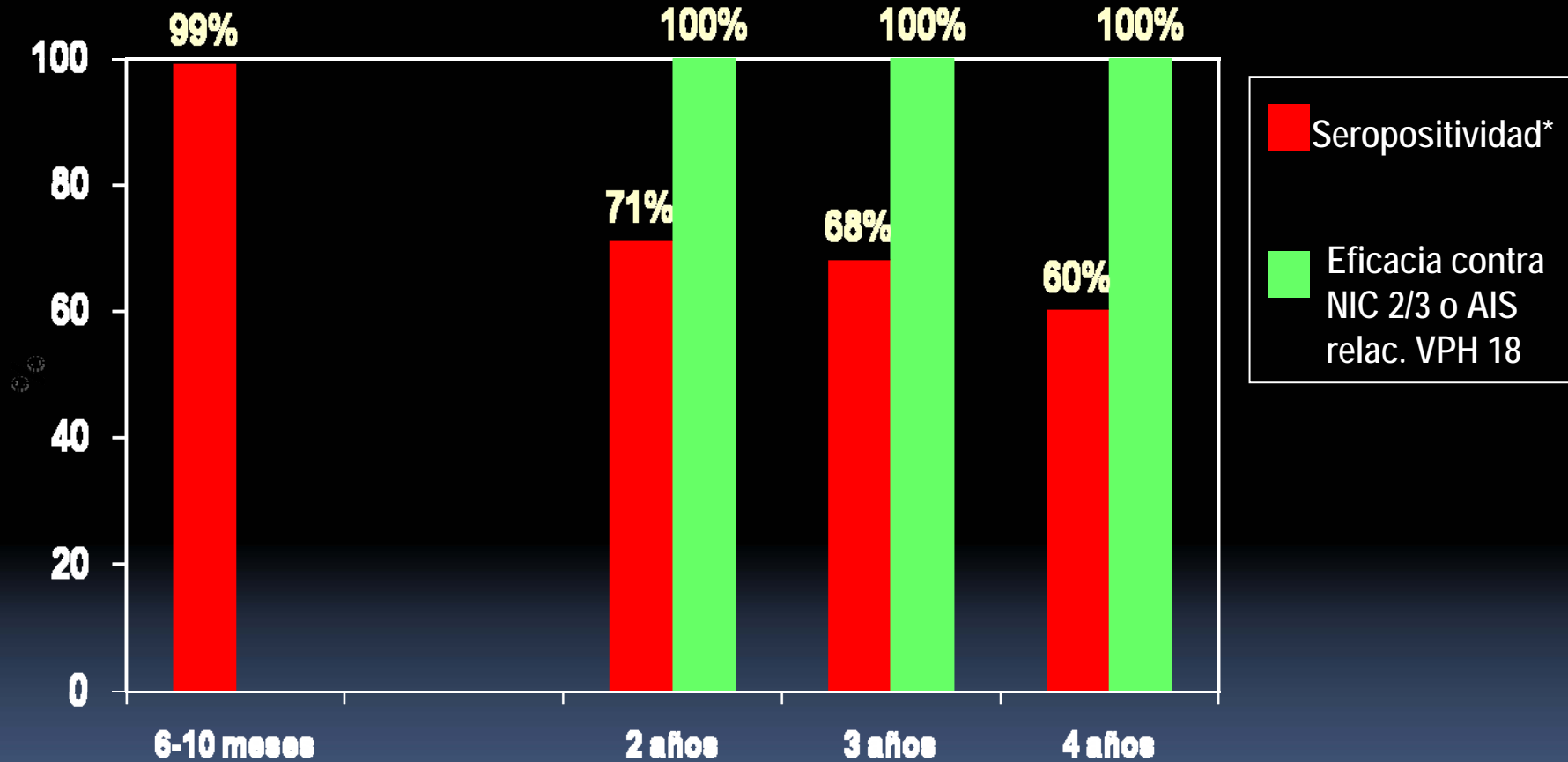
■ 1 semana post dosis 4 (mes 60 + 1 semana)

■ 1 mes post dosis 4 (mes 61)

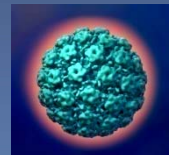


*En individuos naïve al tipo relevante de VPH del día 1 al mes 60

Seropositividad y eficacia de GARDASIL® contra enfermedad cervical relacionada con VPH 18 (NIC 2/3 o AIS) en mujeres de 16–26 años



*Seropositividad a VPH 18 (anticuerpos neutralizantes contra un solo epítipo medido por cLIA)



Nombre de la vacuna

Gardasil®

Cervarix®

Tiempo de seguimiento	36 meses (avanzado)	15 meses (intermedio)
Tipos VPH incluidos	6, 11, 16 y 18	16, 18
Eficacia frente a CIN 2+ por VPH 16 o 18	Probada	Probada
Eficacia VS CIN 2+ por VPH 16	Probada	Probada
Eficacia VS CIN 2+ por VPH 18	Probada	Todavía no probada ^a
Eficacia VS CIN 2 por VPH 16 o 18	Probada	Probada
Eficacia VS CIN 3 por VPH 16 o 18	Probada	Todavía no probada ^a
Eficacia terapéutica	No	No
Eficacia frente a VIN 2/3	Probada	No reportada
Eficacia frente a VaIN 2/3	Probada	No reportada
Eficacia frente a verrugas genitales	Probada	No objetivo de vacuna
Seguridad tras 6 años de seguimiento	Segura ^b	Segura ^c
Tolerabilidad	Aceptable	Aceptable
Protección cruzada (definición de infección persistente)	6 meses	12 meses
Protección cruzada (lesiones)	Reportada	No Reportada
Duración de la protección ^d	5-6 años	5-6 años
Inmunogenicidad en preadolescentes	Probada	Probada
Inmunogenicidad en mujeres adultas	Probada	Probada
Memoria inmune a los 6 años	Probada	No reportada

Resultados Clave de Estudios clínicos de Vacunas en Fase III

X. Bosch et al; *British Journal of Cancer* (2008) 98, 15 – 21

^a Probado en análisis combinado de ensayos de Fase II y III. ^b En evaluación post comercialización (http://www.who.int/vaccine_safety/en/)
^c En ensayos clínicos ^d Corresponde a la duración de los ensayos en 2007

Vaccine Efficacy Against Oncogenic Non-Vaccine HPV Types - ATP-E Cohort

HPV Type	6-month persistent infection			12-month persistent infection			CIN2+		
	Vacc n	Contr n	VE % (96.1% CI)	Vacc n	Contr n	VE % (96.1% CI)	Vacc n	Contr n	VE % (96.1% CI)
HPV 31	46	215	78.7 (70.2,85.2)	21	102	79.4 (66.1,88.1)	2	25	92.0 (66.0,99.2)
HPV 33	67	123	45.7 (25.1,60.9)	31	50	38.0 (-1.4,62.6)	12	25	51.9 (-2.9,78.9)
HPV 45	23	94	75.7 (60.4,85.7)	10	27	63.0 (18.4,84.7)	0	4	100 (-67.8,100)
HPV 52	314	339	7.8 (-8.7,21.8)	150	143	-4.7 (-34.3,18.3)	12	14	14.3 (-108.1,65.4)
HPV 58	144	147	1.8 (-26.0,23.4)	64	56	-14.9 (-70.7,22.5)	6	17	64.5 (1.5,89.2)

Vaccine Efficacy Against Oncogenic Non-Vaccine HPV Types - ATP-E Cohort

HPV Type	6-month persistent infection			12-month persistent infection			CIN2+		
	Vac c n	Cont r n	VE % (96.1% CI)	Vac n	Cont r n	VE % (96.1% CI)	Vac n	Co ntr n	VE % (96.1% CI)
HPV 31/33/45 /52/58	534	755	30.2 (21.5,38.1)	255	336	24.4 (10.0,36.5)	30	64	53.0 (24.7,71.3)
Any onco. type except 16/18	1247	1406	12.1 (4.7,19.0)	567	643	12.1 (0.9,22.1)	50	109	54.0 (34.0,68.4)
Any onco. type	1271	1647	25.0 (18.9,30.6)	585	803	28.4 (19.8,36.1)	54	142	61.9 (46.7,73.2)

Protección Cruzada: Eficacia frente Neoplasia Cervical de Alto Grado (CIN 2/3 o AIS)

Población “Naïve a infección por VPH”

Análisis combinado de los Protocolos 013 y 015 (N = 19.383; 16-26 años de edad) 3 años de seguimiento

	Gardasil N: 4616	Placebo N: 4680	Eficacia	95% IC
31/45	8	21	62%	10 – 85
31/33/45/52/58	27	48	43%	7 – 66
31/33/35/39/45/51/52/56/ 58/59	38	62	38%	6 – 60

Protección mantenida por al menos 4 años

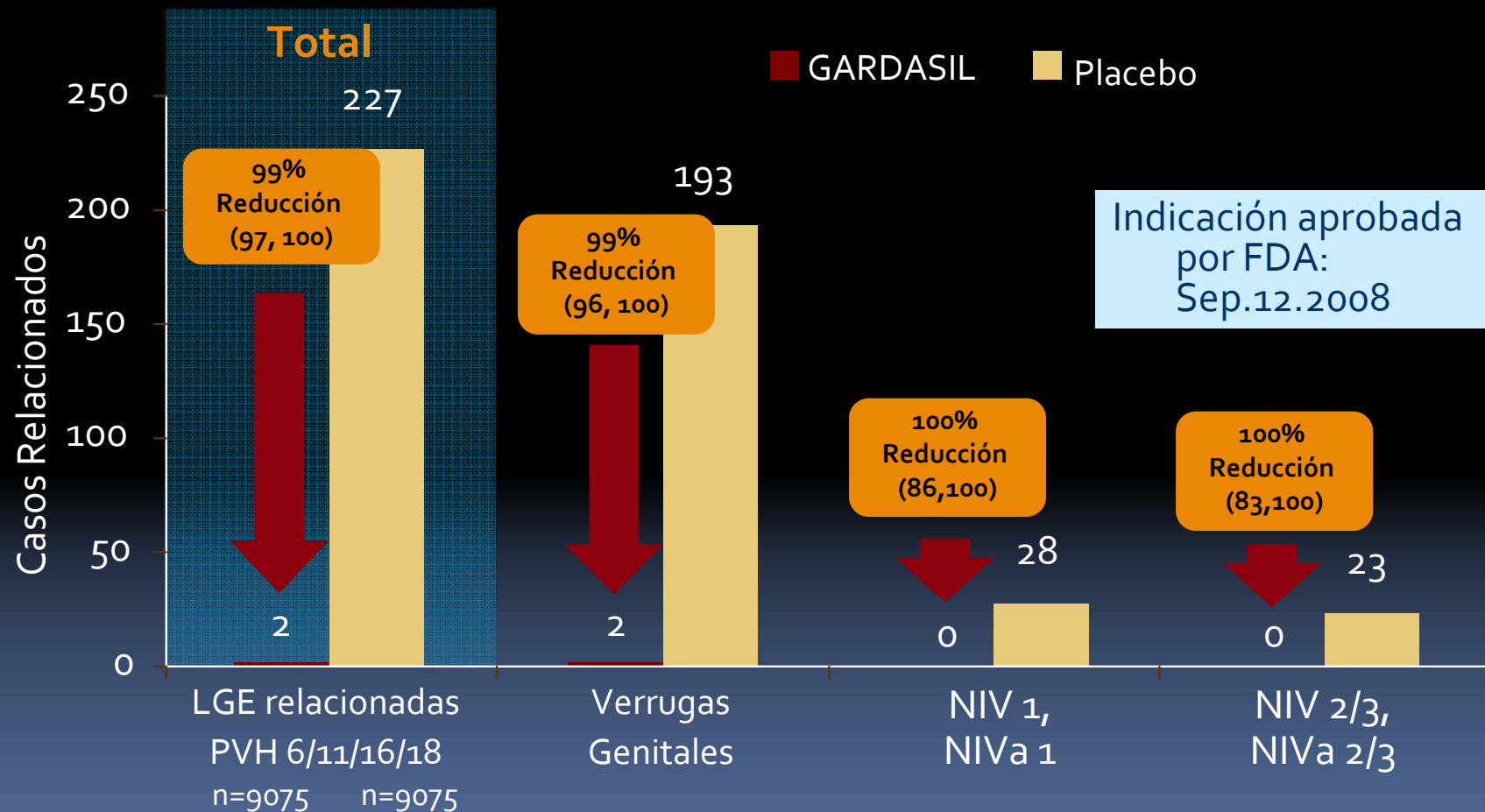
El ensayo no está diseñado para el análisis individual por tipos

Brown, DR.: Quadrivalent HPV type 6, 11, 16, 18 L1 VLP Vaccine: Updated 4 year analysis of cross-protection against CIN2/3 AIS caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18

Comunicación P5P – 02 al 24 IPV, Nov 2 – 9 2007, Beijing, PR China

GARDASIL: Eficacia contra Lesiones Genitales Externas relacionadas con HPV 6/11/16/18

Población de Eficacia Por-Protocol



LGE = lesión genital externa; NIV = neoplasia intraepitelial vulvar; NIVa = neoplasia intraepitelial vaginal

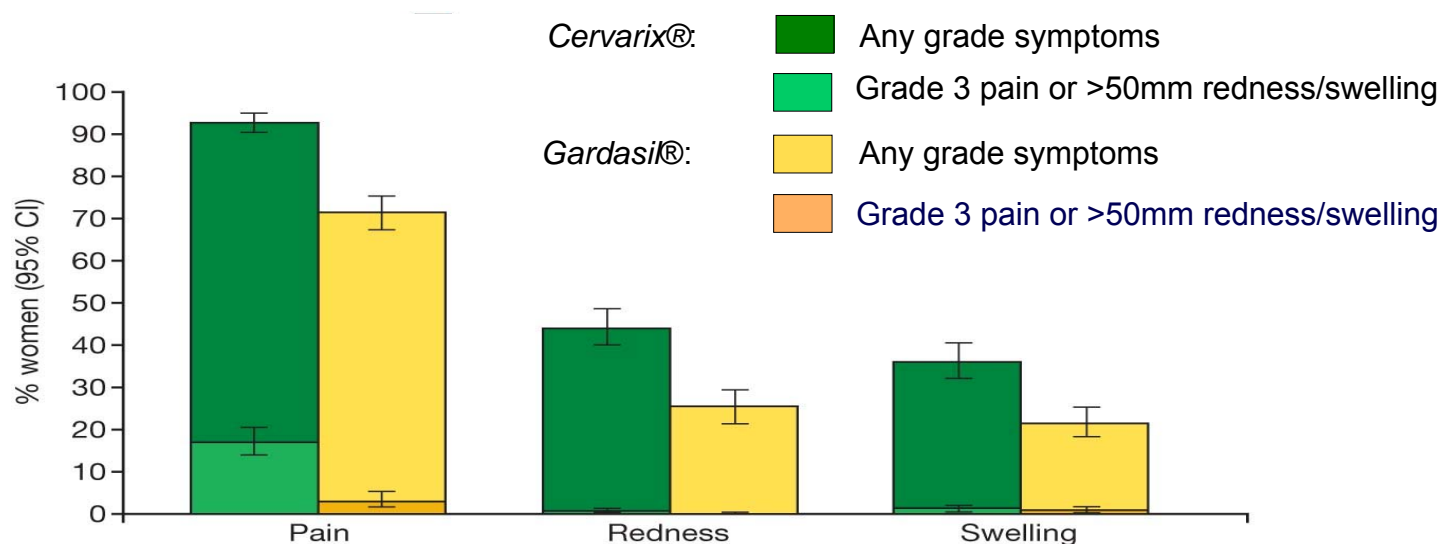
Haupt RM. ACIP. February 27, 2008. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/downloads/mtg-slides-feb08/14-3-hpv.pdf>. Accessed July 11, 2008.

Evaluación de seguridad en estudios clínicos

- N:25,274 sujetos
- Solo el 0.05% Reportaron Eventos Adversos Serios.
 - Cefalea [0.02% GARDASIL (3 casos) vs. 0.02% AAHS Control (2 cases)],
 - Gastroenteritis [0.02% GARDASIL (3 casos) vs. 0.02% AAHS Control (2 cases)],
 - Appendicitis [0.03% GARDASIL (4 casos) vs. 0.01% AAHS Control (1 case)],
 - Pelvic inflammatory disease [0.02% GARDASIL (3 cases) vs. 0.04% AAHS Control (4 cases)],
 - Urinary tract infection [0.02% GARDASIL (2 cases) vs. 0.02% AAHS Control (2 cases)],
 - Pneumonia [0.02% GARDASIL (2 casos) vs. 0.02% AAHS Control (2 cases)],

Safety Evaluations (Total Vaccinated Cohort)

- Higher percentage of women reported solicited local symptoms within 7 days after any dose in the GSK vaccine group
 - Symptoms were transient (mean duration ≤ 3.3 days) and resolved



- Solicited general symptoms generally comparable for both vaccines except for fatigue and myalgia (higher in GSK vaccine group)
- Unsolicited symptoms (including SAEs) similar between groups
- Compliance with 3-dose course high for both vaccines ($\geq 84\%$)

Grade 3 pain defined as pain preventing normal activity

Sistemas de Reporte.

- USA
 - VAERS (Vaccine Adverse Event Report System)
 - VSD (Vaccine safety Data Link)
 - ACIP (Comité asesor de practicas de Inmunización)
- Reino Unido.

CERVARIX: Yellow Card Scheme

- Este informe resume las reacciones adversas sospechadas de haber sido causadas por la vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV): Cervarix, en el Reino Unido.
- Este incluye los informes recibidos entre el 14 de abril de 2008 y el 27 de enero de 2009. Estos informes han sido sometidos voluntariamente por los profesionales de la salud y los miembros del público vía el esquema de la tarjeta amarilla Yellow Card Scheme (www.yellowcard.gov.uk) y por los fabricantes de la vacuna como parte de sus requisitos legales

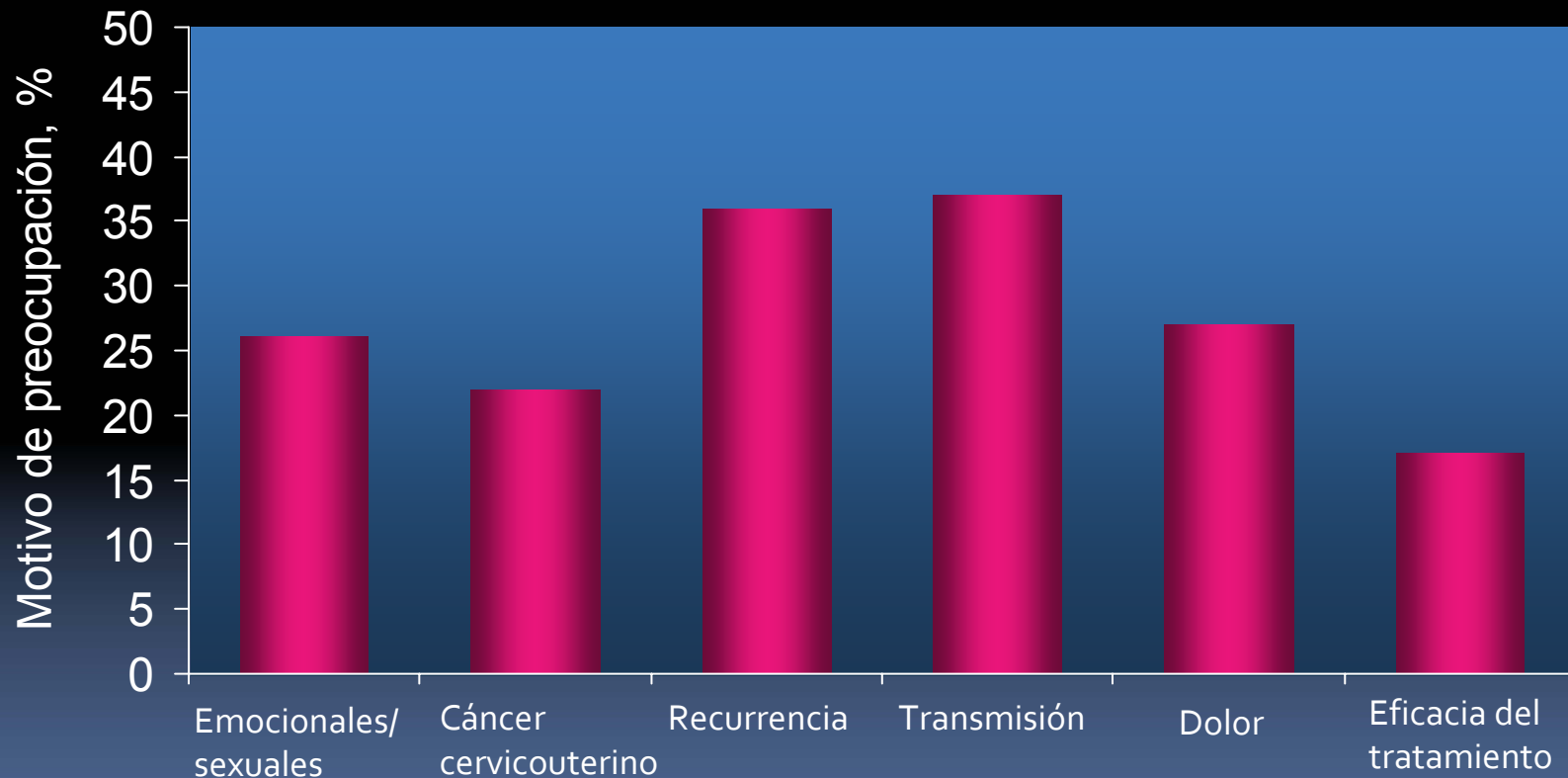
Cervarix

Nervous system disorders	Complex regional pain syndrome	1
	Convulsion	4
	Dizziness	2
	Dysarthria	1
	Epilepsy	1
	Facial palsy	1
	Grand mal convulsion	1
	Guillain-barre syndrome	1
	Hemiparesis	1
	Hypoaesthesia	2
	Lethargy	1
	Loss of consciousness	1
	Migraine	3
	Paraesthesia	3

No están descritos los casos.....

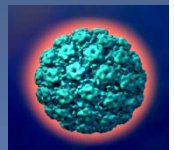
Las verrugas genitales tienen repercusiones psicosociales para los pacientes

Motivos de preocupación entre hombres y mujeres con verrugas genitales (N = 166)^a

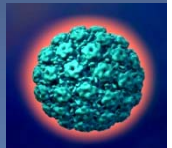
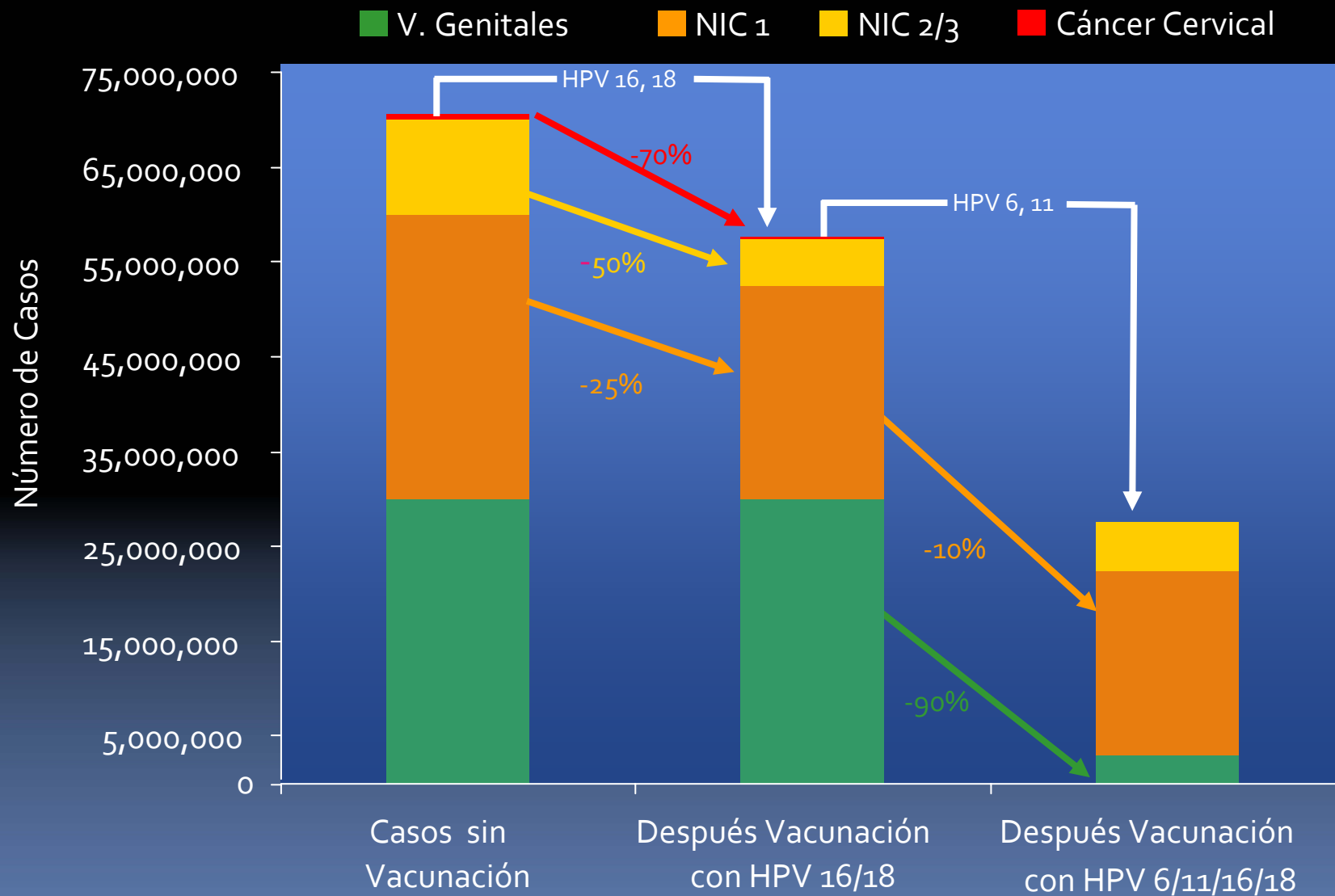


^aCada paciente podía señalar más de un motivo de preocupación.

Maw RD, Reitano M, Roy M. *Int J STD AIDS*. 1998;9:571-578.



Vacunación Contra VPH 6, 11, 16, 18 Podría Reducir Dramáticamente la Incidencia de Enfermedad



CONCLUSIONES

Las dos vacunas profilácticas contra VPH

- ❖ SON EFICACES PARA PREVENIR LESIONES PRE-NEOPLASICAS CERVICALES DE ALTO GRADO
- ❖ LA VACUNA TETRAVALENTE HA DEMOSTRADO Y ESTA APROBADA PARA PROTECCIÓN CONTRA LESIONES DE ALTO GRADO DE LA VULVA Y VAGINA
- ❖ AMBAS SON SEGURAS Y BIEN TOLERADAS
- ❖ CONFIEREN PROTECCIÓN QUE DURA AL MENOS 6 AÑOS
- ❖ PROTECCIÓN CRUZADA CONTRA ENFERMEDAD
- ❖ EFICACIA EN MUJERES 9 A 26 AÑOS GARDASIL Y 10 A 25 AÑOS CERVARIX
- ❖ EFICACIA EN MUJERES ≥ 25 AÑOS CON VACUNA TETRAVALENTE

Conclusiones

- La diferencia principal entre las dos vacunas es la prevención adicional de enfermedad relacionada con VPH (tipos 6 y 11): verrugas genitales (90%), NIC de bajo grado (~10%), PRR (~90%).
- La memoria inmune es el sello de las vacunas que suministran protección por largo tiempo.
- El único marcador relevante de la duración de la protección es la eficacia contra la enfermedad.