

EXTRACTO DEL ESTUDIO

Tomljenovic L., Shaw C.A., Spinoza J.P.,

“Vacunas del Virus del Papiloma Humano (VPH) como una opción para prevenir malignidades cervicales: ¿(Cuán) efectivas y seguras?”,

Current Pharmacological Design,

aceptado el 19/09/2012,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016780>

ÍNDICE

Resumen -----	3
Incidencia del cáncer cervical -----	4
El Virus del Papiloma Humano (VPH)-----	5
Vacunas “contra el cáncer cervical”-----	6
Campañas publicitarias agresivas-----	7
Rápida adopción de la vacunación universal-----	8
Preguntas cruciales sin responder-----	9
Efectividad basada en extrapolaciones-----	10
Sobre el uso de marcadores surrogados-----	11
Adecuación de las variables surrogadas-----	12
¿Cuál es la efectividad real?-----	13
Efectividad de la vacuna del VPH-----	14
Reacciones adversas reportadas-----	15
Reacciones adversas serias-----	16
Casos Clínicos reportados-----	17
¿Se cumplen las condiciones de aprobación?-----	19
Conclusiones del estudio-----	20
Enfermedades registradas tras la vacunación-----	26
Referencias-----	31

RESUMEN

“Hemos llevado a cabo una revisión sistemática de los ensayos de la vacuna del VPH pre y post licencia para determinar la evidencia de su efectividad y su seguridad. Encontramos que el diseño de los ensayos clínicos, así como la interpretación de los datos referentes a su eficacia y seguridad, fueron muy inadecuados. Además, notamos evidencias de una presentación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos (p.ej. exclusión, en las publicaciones revisadas, de cifras sobre la eficacia de la vacuna relacionadas con subgrupos de estudio en los que la eficacia podría ser inferior o incluso negativa).

Ante estos hechos, el amplio optimismo existente acerca de los beneficios a largo plazo de las vacunas contra el VPH parece fundamentarse en unas suposiciones sin demostrar (o que están en desacuerdo con la evidencia de los hechos) y en una malinterpretación significativa de los datos disponibles. Por ejemplo, se afirma que la vacunación del VPH resultará en una reducción del cáncer cervical en aproximadamente el 70%, a pesar de que los ensayos clínicos no han demostrado hasta la fecha que las vacunas hayan prevenido ni un sólo caso de cáncer cervical (ni siquiera la muerte por cáncer cervical), ni que las actuales extrapolaciones optimistas basadas en marcadores surrogados estén justificadas.

Asimismo, la noción de que las vacunas del VPH tienen un perfil de seguridad impresionante sólo se soporta por unos ensayos de seguridad con muchos fallos de diseño, y es contraria a la evidencia acumulada por las bases de datos de vigilancia de la seguridad en la vacunación y por los casos clínicos que continúan asociando la vacunación del VPH con serios efectos adversos (incluyendo la muerte e incapacidades permanentes).

Por lo tanto, concluimos que una mayor reducción de los cánceres cervicales de podría conseguir mejor optimizando el cribaje cervical (que no conlleva ninguno de estos riesgos) y atacando otros factores de la enfermedad, en lugar de confiar en vacunas con un perfil de eficacia y seguridad cuestionables”.

INCIDENCIA DEL CANCER CERVICAL

- El cáncer cervical es una **enfermedad seria** que afecta casi a **medio millón** de mujeres al año **en todo el mundo**.
- Casi el **90%** de las **muertes por cáncer cervical** ocurren en **países subdesarrollados** que carecen de infraestructura médica para implantar programas regulares de cribaje Papanicolau (Pap).
- Por contra, en **países desarrollados** la **tasa de mortalidad por cáncer cervical** es **muy baja** (1.4-1.7 de cada 100.000 mujeres).
- A pesar de ello, una mayor prevención de la mortalidad por cáncer cervical mediante **vacunación profiláctica** contra el HPV **parece una opción conveniente y atractiva** tanto en países desarrollados como subdesarrollados.

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

- El VPH es un factor etiológico necesario, aunque no suficiente, en la patogénesis del cáncer cervical [3]. Sólo **15 de los 100** tipos de VPHs son **oncogénicos** (de alto riesgo) [4,5].
- Una **infección persistente** por VPH(s) oncogénico(s) puede causar lesiones pre-cancerosas, y en última instancia llevar a un cáncer cervical [3,6-8].
- Aunque la infección por VPH es muy común, con casi un 20% de todas las mujeres en edad de cribaje afectadas, **menos del 8% de las mujeres cribadas tienen anomalías citológicas asociadas** [40-43].
- Más importante aún, los médicos saben que el 70% de las infecciones expresadas en la citología remiten en un año, y **más del 90% con VPH se resuelven en dos/tres años** [44-47].
- **De las infecciones por VPH sin resolver, eventualmente sólo el 5% progresarán a lesiones pre-cancerosas CIN 2/3** [48].

VACUNAS “CONTRA EL CANCER CERVICAL”

- ***Si se pudiera*** prevenir durante toda la vida el desarrollo de lesiones pre-cancerosas relacionadas con el VPH, no serían necesarias intervenciones para tratarlas, y el desarrollo de la mayoría de cánceres cervicales ***en teoría*** se podría eliminar.
- Esta premisa llevó en 2006 a la *Food and Drug Administration* (FDA) a **aprobar por la vía rápida** el **GARDASIL** de Merck, la primera vacuna contra el cáncer cervical [11].
- En 2009 la FDA aprobó el **CERVARIX** de GlaxoSmithKline [12].
- Ambas vacunas están diseñadas para prevenir infecciones con las cepas de alto riesgo VPH-16 y VPH-18 que causan la mayoría de episodios de cáncer cervical.
- Además GARDASIL combate las cepas de bajo riesgo VPH-6 y VPH-11, que aunque raramente detectadas en lesiones severas, causan la mayoría de verrugas anogenitales.

CAMPAÑAS PUBLICITARIAS AGRESIVAS

- Desde que ganó la aprobación de la FDA en 2006, Merck ha sido severamente criticada por sus **estrategias agresivas** para promover GARDASIL como una vacuna obligatoria [16-19].
- Algunos eslógans de sus campañas publicitarias más bien parecen diseñadas para **promover el miedo** a la enfermedad (y por lo tanto incrementar la venta de vacunas):

“El cáncer cervical es la segunda causa de muerte por cáncer de la mujer a nivel mundial”

“Tu hija podría ser una afectada menos por el cáncer cervical”

en lugar de promover la toma de decisiones basada en las evidencias sobre los beneficios potenciales de la vacuna.

RÁPIDA ADOPCIÓN DE LA VACUNACIÓN UNIVERSAL

- Los ensayos clínicos para ambas vacunas **parecen indicar** que son **100% efectivas** contra las infecciones persistentes por VPH-16 y VPH-18 que, según la OMS, en conjunto contribuyen aproximadamente al 70% de episodios de cáncer cervical [1,21].
- Los científicos y las **autoridades sanitarias** se han **apresurado** a asumir que la vacunación contra el VPH de todas las niñas antes de su debut sexual puede prevenir el 70% de cánceres cervicales [22,26].
- Consecuentemente la mayoría de países han introducido o están intentando introducir la **vacunación universal** contra el VPH [2,27,28].
- La confianza en la vacuna contra el VPH incluso ha llevado a hacerlas obligatorias para que las chicas de 11-12 años puedan entrar en la escuela en algunos estados de EE.UU. [17]

PREGUNTAS CRUCIALES SIN RESPONDER

- Sin embargo, en medio del optimismo reinante (y de los mandatos oficiales), algunas **preguntas cruciales** permanecen aún **sin responder**:
 - (1) **Duración** de la inmunidad protectora.
 - (2) Eficacia contra las **cepas oncogénicas no cubiertas** por la vacuna.
 - (3) Posibilidad de un **aumento de la frecuencia de las infecciones** con estos tipos de cepa.
 - (4) Eficacia en mujeres con **múltiples tipos de VPH**.
 - (5) Efecto en mujeres con **infecciones preexistentes** por VPH.
 - (6) **Probabilidad de serias reacciones adversas**.

EFECTIVIDAD BASADA EN EXTRAPOLACIONES

• Para responder a las preguntas respecto a la efectividad a largo plazo de las vacunas contra el VPH (o sea la prevención del cáncer cervical) es **crucial** enfatizar que **todas las conclusiones derivadas de los ensayos clínicos están basadas en extrapolaciones** a partir de un conjunto complejo de marcadores surrogados [26,27]. En concreto [14,33-37]:

- (a) La proporción de cánceres asociados con el VPH-16 y VPH-18 que atacan las vacunas, como surrogada de los cánceres evitados.
- (b) Las infecciones por VPH y las lesiones de Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN) pre-cancerosas de grados 1-3, como surrogadas del cáncer.
- (c) Y las chicas de más de 15 años y las mujeres en sus medios-largos 20, como surrogadas de las niñas entre 9 y 12 años.

SOBRE EL USO DE MARCADORES SURROGADOS

- Determinar si un nuevo medicamento proporciona un beneficio real para los pacientes puede llevar mucho tiempo. Este beneficio real (por ejemplo prevenir la mortalidad por una enfermedad severa) se llama “resultado clínico”.
- Cuando la enfermedad en cuestión progresa lentamente, resulta más práctico usar puntos finales surrogados como **medida indirecta** sustitutiva, pensada para representar al resultado clínico [38].
- El uso de un punto final surrogado **acorta** considerablemente el **tiempo necesario** para la obtención de la **aprobación** de la FDA (como fue el caso en el GARDASIL).
- La aprobación de un medicamento basada en ese tipo de puntos finales se da **con la condición** de que los ensayos clínicos post-licencia **verifiquen el beneficio clínico anticipado**.

ADECUACIÓN DE LAS VARIABLES SURROGADAS

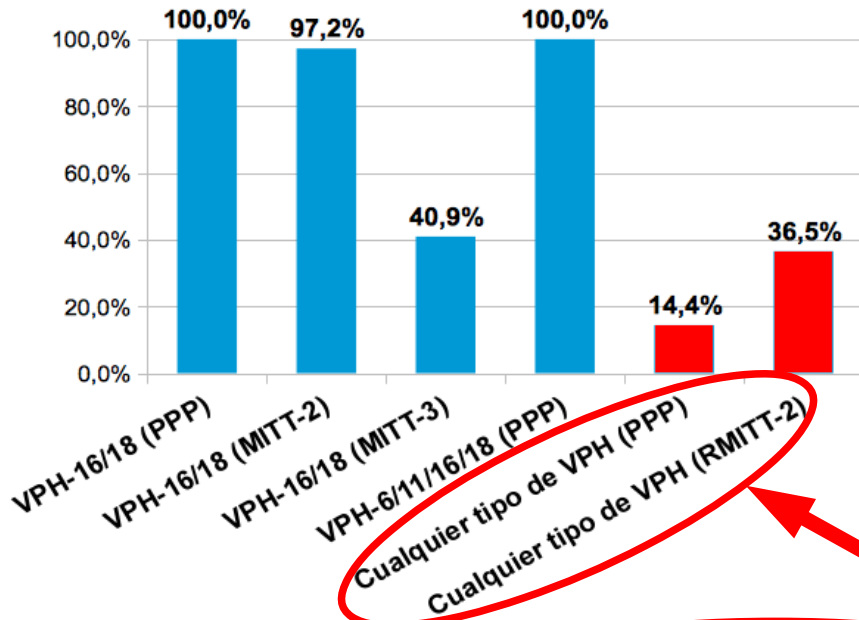
- Como la gran mayoría de **infecciones por VPH** se resuelven en tres años, estas son un **marcador surrogado pobre** para determinar la progresión del cancer cervical.
- La adecuación de las **lesiones CIN-2** como precursoras del cáncer también es **cuestionable** debido a:
 - Altas tasas de clasificaciones erroneas [49,50].
 - Poca reproducibilidad diagnóstica intra/inter-observador [50,51].
 - Altas tasas de resolución en mujeres adolescentes entre 13-24 años (el 38% de CIN-2 se resuelven en un año, el 63% después de dos y el 68% después de tres años) [52].
- Aunque las **lesiones CIN-3** son un marcador **más fiable** de la progresión del cáncer que CIN-2, su **progresión** hacia el cáncer cervical es muy **lenta** (después de 30 años, sólo el 40% de las lesiones CIN-3 visibles se convierten en cáncer cervical).

¿CUAL ES LA EFECTIVIDAD REAL?

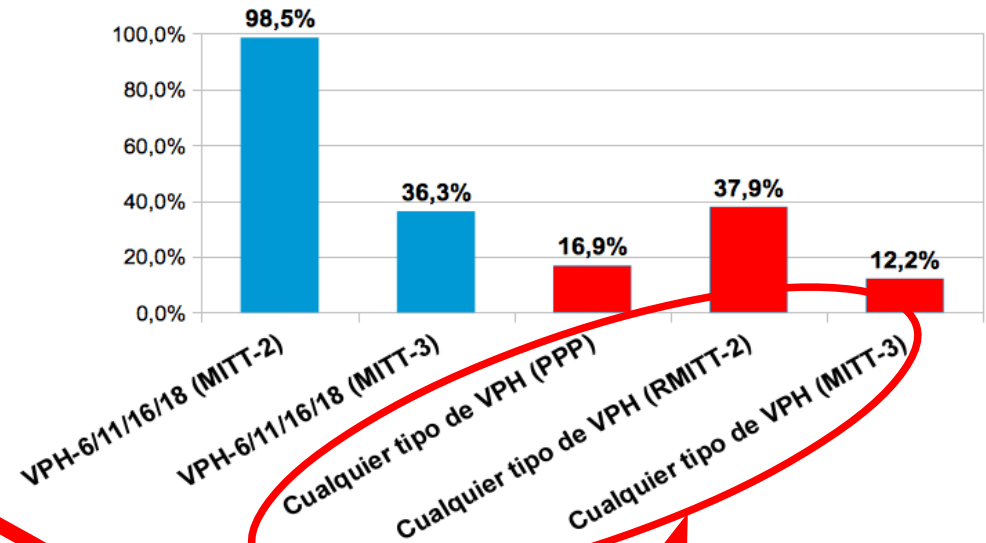
- **La incidencia de infecciones por VPH y la incidencia del cáncer cervical no deben considerarse iguales**, porque el cáncer cervical probablemente no se desarrollará en la mayoría de mujeres infectadas, incluso con VPHs de alto riesgo.
- Además, el cáncer cervical no se desarrolla en el 68% de las mujeres diagnosticadas con lesiones CIN-2 [52] ni en casi la mitad de las diagnosticadas con CIN-3 [39].
- Por último, como existen 15 tipos de VPH de alto riesgo, la infección por **otros VPH de alto riesgo** asociados con cáncer cervical también se debe tener en consideración para determinar los beneficios reales de la vacunación contra el VPH.
- Por lo tanto, **la eficacia total (global) de las vacunas contra el VPH, es decir la reducción de las lesiones CIN 2/3 debidas a todos los tipos de VPH de alto riesgo y no sólo los VPH-16/18, sería la medida más relevante, tanto a nivel individual como en términos de beneficios para la salud general.**

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA DEL VPH

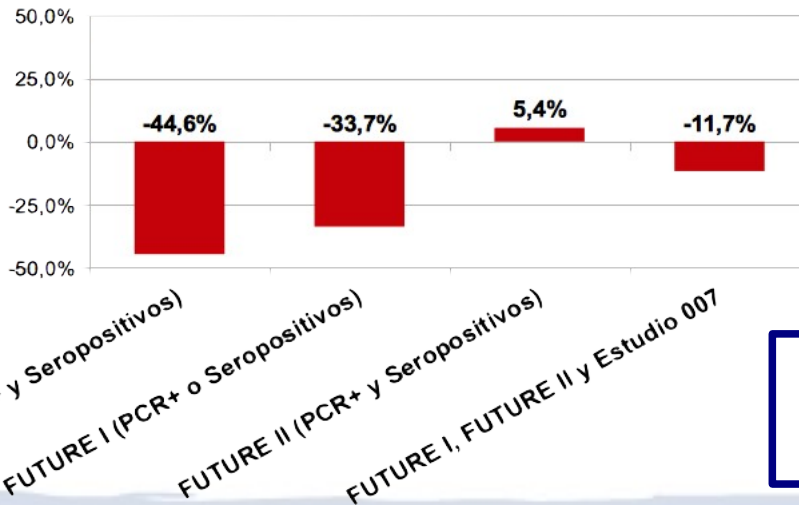
Pre-licencia: FUTURE II (ensayo de fase III) [54]



Pre-licencia: análisis de eficacia combinada: FUTURE I, FUTURE II (fase III) y Estudio 007 (Fase II) [54]



Pre-licencia: Eficacia en sujetos con infección persistente por VPH previa a la vacunación (VPH-6/11/16/18) [54]



Datos excluidos de la publicación oficial

Efectividad en base a la remisión de lesiones CIN-2/3+

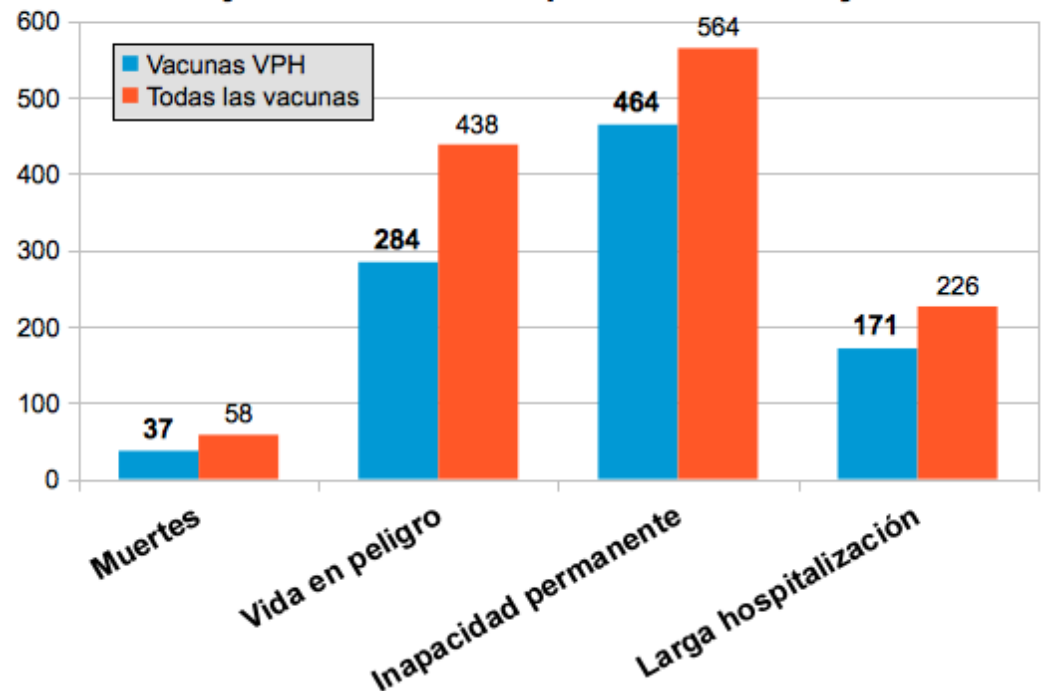
REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS

- Desde 2006, la agencia VAERS de EE.UU. recibió un total de **20.663 reacciones adversas (ADRs) de las vacunas del VPH en hombres y mujeres**, un 8% de las cuales (1592) eran serias, incluyendo **73 muertes**, 348 amenazas a la vida y **581 casos** que resultaron en **incapacidad permanente**.

- Comparado con todas las demás vacunas administradas sólo a chicas, **GARDASIL y CERVARIX** estuvieron asociadas con (ver Figura):

- Alrededor del **60% de todas las ADRs serias** (63.8% de todas las muertes, 64.8% de las amenazas vitales)
- El **82% de casos de incapacidad permanente**.

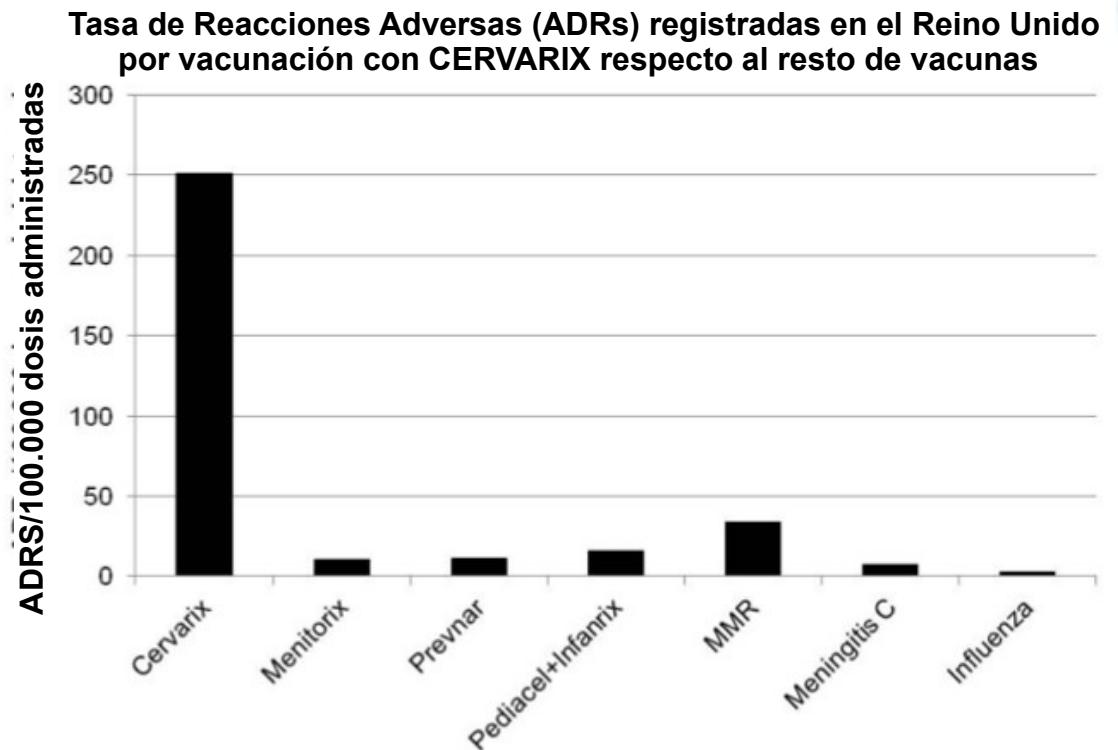
ADRs (2006-2012) relacionadas con Gardasil y Cervarix en comparación con todo el resto de vacunas en EE.UU. en mujeres de edad comprendida entre 6 y 29 años



REACCIONES ADVERSAS SERIAS

• La lista conjunta de ADRs serias registradas por la vacunación del VPH en EE.UU., Reino Unido, Australia, Holanda, Francia y Irlanda incluyen, entre otros [59,61,64-73]:

- *Muerte*
- *Enfermedades desmielinizantes del Sistema Nervioso Central (esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda)*
- *Síndrome de Guillain-Barré (GBS)*
- *Convulsiones*
- *Paralisis*
- *Parestesia*
- *Mielitis transversal*
- *Síndrome de fatiga crónica*
- *Anafilaxis*
- *Desórdenes autoinmunes*
- *Trombosis venosa profunda*
- *Embolismos pulmonares*
- *Impedimentos visuales*



CASOS CLÍNICOS REPORTADOS [73-91]

Neurología. 2010;25(1):58-69



NEUROLOGÍA

www.elsevier.com



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



LETTERS TO THE EDITOR

Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus

Encefalomiелitis aguda diseminada con lesiones tumefactas tras vacunación contra el virus del papiloma humano

Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: Data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006–2009

Nizar Souayah^{a,*}, P.A. Michas-Martin^c, Abu Nasar^d, Nataliya Krivitskaya^a, Hussam A. Yacoub^a, Hafiz Khan^e, Adnan I. Qureshi^b

A report of five cases of CNS demyelination after quadrivalent Human Papilloma Virus vaccination: Could there be any relationship?

George Balamoutsos¹, Maria Bouktsi², Marina Paschalidou¹, Ioannis Milonas²
¹ 2nd Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

CMAJ

RESEARCH



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination

Julia M.L. Brotherton MD MPH, Mike S. Gold MD, Andrew S. Kemp MD PhD, Peter B. McIntyre MD PhD, Margaret A. Burgess MD, Sue Campbell-Lloyd RN, on behalf of the New South Wales Health HPV Adverse Events Panel

Published at www.cmaj.ca on Sept. 1, 2008.

Brief report

Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl

Claudia Della Corte^{a,1}, Antonio Carlucci^{b,2}, Paola Francalanci^{c,3}, Anna Alisi^{a,4}, Valerio Nobili^{a,*}

CASOS CLÍNICOS REPORTADOS (II)

Lupus (2012) 21, 158-161
<http://lup.sagepub.com>

SPECIAL ARTICLE

Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection?

HF Soldevilla, SFR Briones and SV Navarra
University of Santo Tomas, Manila, Philippines



Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Short communication

Brachial plexus neuritis following HPV vaccination

Ph. Debeer^{a,*}, P. De Munter^b, F. Bruyninckx^c, R. Devlieger^d

Parkinsonism and Related Disorders 15 (2009) 792-794

LETTER

Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis



Letter to the Editor

Opsoclonus myoclonus after human papilloma virus vaccine in a pediatric patient[☆]

Multiple Evanescent White Dot Syndrome After Vaccination for Human Papilloma Virus and Meningococcus

Steven M. Cohen, MD

European Journal of Neurology 2010

LETTER TO THE EDITOR

Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil

S. Blitshteyn

Department of Neurology, State University of New School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, NY, USA

¿SE CUMPLEN LAS CONDICIONES DE APROBACIÓN?

- La vacuna contra el VPH GARDASIL fue la primera en obtener licencia para uso en niñas y mujeres entre 9 y 26 años [14].
- Recibió una **aprobación de Via Rápida** por la FDA después de un proceso de revisión prioritaria de seis meses.
- Para ser aprobado por Vía Rápida, un medicamento tiene que demostrar lo siguiente:
 - (1) Mostrar una efectividad superior a los tratamientos existentes (si los hay disponibles).
 - (2) Evitar los efectos colaterales de un tratamiento existente.
 - (3) Mejorar el diagnóstico de una enfermedad seria, en la cual el diagnóstico prematuro resulte en una mejora del resultado.
 - (4) Y disminuir la toxicidad clínica significativa de un tratamiento aceptado [38].

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO (I)

- El cáncer cervical progresa muy lentamente y puede ser, y hasta ahora ha sido, prevenido de forma efectiva mediante cribaje Pap regular [2,7].
- Las altas tasas de mortalidad por esta enfermedad están en los países en desarrollo y son debidas principalmente a [32]:
 - (1) Detección en etapas muy tardías de la enfermedad.
 - (2) Carencia de medios de cribaje y tratamiento.
 - (3) Nutrición e higiene subóptimas, y por lo tanto inmunidad comprometida en las mujeres afectadas.
- ***En contra de las muchas afirmaciones de los fabricantes de vacunas, y de las fuertes recomendaciones de las agencias de salud mundiales, no existe evidencia que la vacunación con GARDASIL o CERVARIX pueda tener algún impacto notable en reducir la incidencia del cáncer cervical, al menos no en países con programas regulares de cribaje [7,13].***

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO (II)

- Las actuales **concepciones erróneas** **ámpliamente extendidas** acerca de los beneficios a largo plazo de la vacunación del VPH parecen haberse derivado de:

(1) Una **malinterpretación significativa de los datos de los ensayos clínicos**. Esto es, extrapolaciones no válidas y prematuras a partir de (a menudo dudosos) marcadores surrogados como las lesiones de Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN).

(2) Y la **presentación sesgada y selectiva de los resultados de los estudios clínicos**. Es decir: presentando la eficacia combinada contra lesiones CIN 1-3 o CIN 2/3; no reportando los p-valores; excluyendo ciertas cifras de eficacia de las publicaciones oficiales, como las relativas a subgrupos de estudio en los que la eficacia podría ser menor o incluso negativa, como es el caso de las mujeres con infecciones por VPH preexistentes.

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO (III)

- Todos los factores anteriores proporcionan una **visión imprecisa de la efectividad global de las vacunas** del VPH que puede llevar a confusión.
- Además la exclusión de cifras de efectividad negativa de las publicaciones revisadas **impide un análisis independiente y objetivo** de su verdadero valor profiláctico.
- **Resultan preocupantes las opiniones sobre la seguridad** de las vacunas del VPH que pueden llevar a confusión, basadas sólo en estudios clínicos patrocinados por los fabricantes con un diseño sesgado con errores de tipo 2 (falsos negativos).
- Y aún más preocupante es el hecho de que estas opiniones sean **propagadas por las principales autoridades sanitarias** públicas a nivel mundial.

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO (IV)

- La **inusual severidad y alta frecuencia**, así como la consistencia de los patrones de **reacciones adversas a la vacuna** del VPH sospechadas, registradas por varias bases de datos de seguridad en las vacunas, plantean una **preocupación importante acerca de la seguridad** de los programas de vacunación del VPH.
- En concreto, nada menos que **el 8% de todas las reacciones adversas** reportadas a la agencia VAERS de EE.UU., así como las identificadas en los ensayos clínicos pre-licencia, **han sido clasificadas de serias** [34].
- En comparación con todas las vacunas restantes en esta base de datos, sólo **GARDASIL y CERVARIX** están asociadas con casi el **63.8% de las muertes**, el **64% de las amenazas vitales**, y el **82% de casos de incapacidad permanente** en mujeres de menos de 30 años.

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO (V)

- Como la vacunación del VPH se está llevando a cabo actualmente en cerca de 100 países de todo el mundo, la salud a largo plazo de muchas mujeres jóvenes puede estar innecesariamente en peligro por los “beneficios” aún desconocidos de esta vacuna.
- A pesar de que las pre-adolescentes de 15 años tienen riesgo cero de morir por cáncer cervical, se enfrentan a un riesgo de muerte e incapacidad permanente debida a una condición autoinmune o neurodegenerativa de por vida, por vacunas que hasta la fecha no han prevenido ni un sólo caso de cáncer cervical, ni siquiera la muerte por cáncer cervical.
- En vacunas con beneficios inciertos diseñadas para prevenir una enfermedad que ya se puede prevenir mediante el cribaje Pap y la cirugía LEEP que no conllevan esos riesgos, el riesgo para las vacunadas debería ser negligible [31].

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO (y VI)

- A diferencia del cribaje y la cirugía LEEP, **las vacunas del VPH no ofrecen beneficios terapéuticos** porque no pueden causar la remisión de infecciones o lesiones pre-existentes por VPH-16/18 [7,54].
- **Al contrario, GARDASIL puede exacerbar el cáncer cervical en mujeres con infecciones preexistentes por VPH-6/11/16/18.**
- En cambio **con un cribaje efectivo, existe poca necesidad de una vacuna del VPH**, puesto que es poco probable que la vacunación reduzca la mortalidad por cáncer cervical más allá de lo que puede conseguir el cribaje Pap [7,13].
- Desafortunadamente, como apuntan Gerhardus y Razum, ***“la confianza ciega en las nuevas vacunas [del VPH] ha llevado a la impresión de que no existe la necesidad de evaluar su efectividad”*** [26].

ENFERMEDADES REGISTRADAS TRAS LA VACUNA

- El **síndrome opsoclono-mioclono-atáxico (SOMA)** o encefalopatía de Kinsbourne es un trastorno del movimiento de origen autoinmune frecuentemente paraneoplásico o parainfeccioso. Es raro y puede aparecer a cualquier edad, aunque con mayor frecuencia entre los 6 y 36 meses. El diagnóstico es clínico, aunque alguno de los tres signos cardinales puede no estar presente y las mioclonias pueden ser de refuerzo intencional disimuladas con el temblor. Su presentación puede ser aguda, subaguda o crónica, apareciendo con frecuencia en primer lugar la ataxia. El opsoclono es un trastorno de la motricidad ocular sacádica y su aparición es un signo de alarma para buscar en todos los casos un posible tumor de células derivadas de la Cresta neural (TCN), incluso ante la evidencia inicial de un origen parainfeccioso.
- La **neuritis del plexo braquial** o Síndrome de Parsonage-Turner (SPT) o Plexitis Braquial, es una neuritis principalmente del tronco superior del plexo braquial, siendo bilateral en un 25% de los casos. Presenta una incidencia de 1,5 casos/100.000 habitantes, sobre todo en varones y durante la 3.a–5.a décadas de la vida. La forma típica es de origen desconocido (aunque se ha descrito asociación con factores desencadenantes y coexiste en ocasiones con procesos inmunes). Consta de varias fases. Fase de neuritis con dolor agudo y súbito en hombro irradiado a la extremidad, fase de parálisis y amioatrofia (deltoides, supraespinoso, infraespinoso, y/o serrato anterior sobre todo) y fase de recuperación que suele durar entre 6 meses y 1 año, sin secuelas, aunque en ocasiones pueden presentar algún déficit motor permanente.

ENFERMEDADES REGISTRADAS TRAS LA VACUNA (II)

- El **Síndrome de puntos blancos evanescentes** afecta a pacientes jóvenes, entre la 2.^a y 4.^a décadas, y en su mayoría mujeres. Es unilateral en el 90% de las ocasiones. Su sintomatología suele ser aguda en forma de pérdida de agudeza visual central, aumento de la mancha ciega y fopsias. En el fondo de ojo se observan manchas de coloración blanquecina a nivel del EPR (epitelio pigmentario de la retina) con mayor frecuencia en el polo posterior que se pueden extender hacia la media periferia. La mácula adopta un patrón granular característico y puede aparecer una inflamación del nervio óptico y el consiguiente defecto pupilar aferente. Las lesiones del fondo de ojo suelen desaparecer de manera espontánea en un período variable, entre 6-10 semanas, aunque puede persistir una cierta alteración del EPR.
- La **Encefalomiелitis aguda diseminada** (EMAD) es un proceso inflamatorio, desmielizante focal o multifocal de la sustancia blanca, tanto del encéfalo como de la médula espinal, de curso agudo o subagudo, de resolución gradual, con base autoinmune, generalmente de presentación monofásica, que suele manifestarse tras un proceso infeccioso, vírico o bacteriano, enfermedades del colágeno o tras vacunaciones. La EMAD afecta fundamentalmente la sustancia blanca supra e infratentorial y medular; puede estar también comprometida la sustancia gris y núcleos de la base y es más frecuente en la infancia. El tratamiento para la EAD está enfocado en reducir la inflamación cerebral con medicamentos antiinflamatorios. La mayoría de las personas responden a corticosteroides intravenosos como la metilprednisolona. Cuando los corticosteroides no funcionan, la plasmaféresis o el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa han mostrado producir una mejoría.

ENFERMEDADES REGISTRADAS TRAS LA VACUNA (III)

- El **Síndrome de taquicardia ortostática postural** (PoTS) es una condición de disautonomía,¹ Más específicamente intolerancia ortostática, en la que un cambio desde la posición supina a una posición vertical provoca un gran aumento anormal en la frecuencia cardíaca, llamada taquicardia. Varios estudios muestran una disminución del flujo sanguíneo cerebral con sistólica y diastólica del flujo sanguíneo cerebral (CBF) la velocidad disminuyó en un 44% y 60%, respectivamente. Los pacientes con POTS tienen problemas para mantener la homeostasis al cambiar de posición, es decir, pasar de una silla a otra o de llegar o alcanzar algo por encima de sus cabezas. Muchos pacientes también experimentan síntomas cuando se está parado o incluso mientras se está acostado. Los síntomas se presentan en diversos grados de severidad según el paciente. POTS pueden ser muy debilitante. Algunos pacientes son incapaces de asistir a la escuela o al trabajo, y especialmente los casos graves pueden incapacitar completamente al paciente.
- La **pancreatitis** es la inflamación del páncreas. Esto ocurre cuando las enzimas pancreáticas (especialmente la tripsina) que digieren la comida se activan en el páncreas en lugar de hacerlo en el intestino delgado. La inflamación puede ser súbita (aguda) o progresiva (crónica). La pancreatitis aguda generalmente implica un solo "ataque", después del cual el páncreas regresa a su estado normal. La pancreatitis aguda severa puede comprometer la vida del paciente. En la pancreatitis crónica, se produce un daño permanente del páncreas y de su función, lo que suele conducir a la fibrosis (cicatrización).

ENFERMEDADES REGISTRADAS TRAS LA VACUNA (IV)

- Las **Enfermedades desmielinizantes** provocan una pérdida de mielina, cubierta protectora y aislante que recubre los axones de las neuronas. Puede afectar selectivamente a la mielina del sistema nervioso central, como ocurre en la esclerosis múltiple, o a la del sistema nervioso periférico, como el síndrome de Guillain-Barré, o bien de forma combinada, en todo el sistema nervioso. Los signos y síntomas más comunes al comienzo de las enfermedades desmielinizantes consisten en debilidad de una o más extremidades, pérdida visual, parestesias, diplopía, vértigo y trastornos del equilibrio. La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante más frecuente y estudiada del SNC. Un porcentaje menor que 10% de los enfermos mueren a causa de las consecuencias de la esclerosis múltiple o de sus complicaciones.
- El **síndrome de Guillain-Barré** también conocido como síndrome de Guillain-Barré-Landry es un trastorno neurológico autoinmune en el que el sistema inmunitario del cuerpo ataca a una parte del sistema nervioso periférico, la mielina, que es la capa aislante que recubre los nervios. Cuando esto sucede, los nervios no pueden enviar las señales de forma eficaz, los músculos pierden su capacidad de responder a las órdenes del encéfalo y éste recibe menos señales sensoriales del resto del cuerpo. El resultado es la incapacidad de sentir calor, dolor y otras sensaciones, además de paralizar progresivamente varios músculos del cuerpo. No hay una cura específica, y el manejo consiste en tratamientos que reducen la gravedad de los síntomas y aceleran la recuperación en la mayoría de los pacientes. Por lo general, la plasmaféresis y el tratamiento con altas dosis de inmunoglobulinas son la terapia de elección.

ENFERMEDADES REGISTRADAS TRAS LA VACUNA (y V)

- El **Lupus eritematoso sistémico (LES)** es una enfermedad autoinmunitaria, lo que significa que el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error al tejido sano. Esto lleva a que se presente inflamación prolongada (crónica). La causa subyacente de las enfermedades autoinmunitarias no se conoce completamente. El lupus eritematoso sistémico puede ser leve o tan grave como para causar la muerte. La enfermedad es mucho más común en mujeres que en hombres y puede presentarse a cualquier edad, pero aparece con mayor frecuencia en personas cuyas edades están comprendidas entre los 10 y 50 años. Las personas de raza negra y las asiáticas resultan afectadas con más frecuencia que las personas de otras razas. **No existe cura para el lupus eritematoso sistémico** y el objetivo del tratamiento es el control de los síntomas. La enfermedad se puede tratar con: Antinflamatorios no esteroides (AINES) para tratar la artritis y la pleuresía. Cremas que contienen corticosteroides para tratar las erupciones de piel. Un medicamento antipalúdico (hidroxicloroquina) y dosis bajas de corticosteroides para los síntomas cutáneos y artríticos.
- La **hepatitis autoinmune** es un tipo de hepatitis con carácter autoinmune, es decir, el proceso de inflamación y destrucción del hígado es secundario a una respuesta anómala por parte del sistema inmunitario en contra de los antígenos presentes en la superficie de los hepatocitos. Se cree que esta respuesta anómala puede ser secundario a una infección viral y en donde el componente genético resulta importante. Al igual que la cirrosis biliar primaria, otro trastorno inmunitario, tiene una mayor prevalencia en mujeres que en hombres (70%). Debido a la etiopatogenia autoinmune del cuadro inflamatorio, el tratamiento se base en glucocorticoides y azatioprina con un 60%-80% éxitos, aunque muchas veces los pacientes terminan por sufrir recaídas

REFERENCIAS

- [1] WHO/ICO HPV Information Centre. Human papillomavirus and related cancers. Summary report update. November 15, 2010. Available at: http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/X_WX.pdf?CFID=5169709&CFTOKEN=39667351 [Accessed 21 July 2011].
- [2] Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? *Ann Med* 2011. doi: 10.3109/07853890.2011.645353.
- [3] Castle PE. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8(3): 224-30.
- [4] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88(1): 63-73.
- [5] Clifford GM, Gallus S, Herrero R, *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366(9490): 991-8.
- [6] Australian Government Department of Health and Ageing. Screening to prevent cervical cancer: guidelines for the management of asymptomatic women with screen detected abnormalities, NHMRC, National Screening Program. 2005. Available at: <http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/publications/synopses/wh39.pdf> [Accessed 28 March 2011].
- [7] Harper DM, Vierthaler SL. Next Generation Cancer Protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females. *ISRN Obstet Gynecol* 2011. doi: 10.5402/2011/457204.
- [8] Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, *et al.* Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17): 1336-43.
- [9] U.S. Food and Drug Administration (FDA) News Release. June 8, 2006. FDA Licenses New Vaccine for Prevention of Cervical Cancer and Other Diseases in Females Caused by Human Papillomavirus. Rapid Approval Marks Major Advancement in Public Health. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108666.htm> [Accessed 19 March 2012].
- [10] Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-2): 1-24.
- [11] Cancer Council Australia. Cervical Cancer Vaccine. Available at: <http://www.cervicalcancervaccine.org.au/> [Accessed 19 March 2012].
- [12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm> [Accessed 19 March 2012].
- [13] Harper DM, Williams KB. Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov Med* 2010; 10(50): 7-17.
- [14] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *et al.* (FUTURE I Investigators) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1928-43.
- [15] Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, *et al.* External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35(Suppl 2): S210-24.
- [16] McGee G, Johnson S. Has the spread of HPV vaccine marketing conveyed immunity to common sense? *Am J Bioeth* 2007; 7(7): 1-2.
- [17] Flogging gardasil. *Nat Biotechnol* 2007; 25(3): 261.
- [18] Rothman SM, Rothman DJ. Marketing HPV vaccine: implications for adolescent health and medical professionalism. *JAMA* 2009; 302(7): 781-6.
- [19] Mello MM, Abiola S, Colgrove J. Pharmaceutical Companies' Role in State Vaccination Policymaking: The Case of Human Papillomavirus Vaccination. *Am J Public Health* 2012. doi: 10.2105/AJPH.2011.300576
- [20] Haug C. The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA* 2009; 302(7): 795-6.
- [21] WHO/ICO. Information Centre on Human Papilloma Virus and Cervical Cancer. Available at: <http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/SummaryReportsSelect.cfm> [Accessed 21 July 2011].
- [22] de Kok IM, van Ballejoen M, Habbema JD. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(15): 1083-92.
- [23] Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Largeton N, Myers ER. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2008; 6: 4.
- [24] Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2008; 359(8): 821-32.
- [25] Annemans L, Remy V, Oyee J, Largeton N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(3): 231-45.
- [26] Gerhardus A, Razum O. A long story made too short: surrogate variables and the communication of HPV vaccine trial results. *J Epidemiol Community Health* 2010 May; 64(5): 377-8.
- [27] Kristensen FB, Gerhardus A. Health technology assessments: what do differing conclusions tell us? *BMJ* 2010; 341: c5236.
- [28] Merck Newsroom. U.S. Prescribing Information for GARDASIL® Updated; Indication Not Granted for Use in Adult Women, April 6, 2011. Available at: http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/vaccine-news/2011_0406.html Accessed 19 March 2012].
- [29] Lippman A, Melnychuk K, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ* 2007; 177(5): 484-7.
- [30] Spinoza JP, Riva C, Biollaz J. Letter to the editor response to the article of Luisa Lina Villa HPV prophylactic vaccination: the first years and what to expect from now. *Cancer Lett* 2011; 304(1): 70.
- [31] Tomljenovic L, Shaw CA. Mandatory HPV vaccination. *JAMA* 2012; 307(3): 254; author reply -5.
- [32] Sarojini NB, Srinivasan S, Madhavi Y, Srinivasan S, Shenoi A. The HPV Vaccine: Science, Ethics and Regulation. *Econom Polit Weekly* 2010; 45(48): 27-34.
- [33] The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1915-27.
- [34] Paavonen J, Naud P, Salmeron J, *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, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374(9686): 301-14.
- [35] Harper DM, Nieminen P, Paavonen J, Lehtinen M. Cervical cancer incidence can increase despite HPV vaccination. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(9): 594-5; author reply 5.
- [36] De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, *et al.* Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010; 28(38): 6247-55.
- [37] Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, *et al.* Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009; 374(9706): 1975-85.
- [38] U.S. Food and Drug Administration. Fast Track, Accelerated Approval and Priority Review. Available at: <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccessstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm> [Accessed 19 March 2012].
- [39] McCreddie MR, Sharples KJ, Paul C, *et al.* Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9(5): 425-34.
- [40] de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(7): 453-9.
- [41] Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, *et al.* HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(7): 672-82.

REFERENCIAS (II)

- [42] Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202(12): 1789-99.
- [43] Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, *et al.* Practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(3): 331-5.
- [44] Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, *et al.* Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180(5): 1415-23.
- [45] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7): 423-8.
- [46] Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, *et al.* The natural history of human papillomavirus as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998; 132(2): 277-84.
- [47] Molano M, Van den Brule A, Plummer M, *et al.* Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003; 158(5): 486-94.
- [48] Schiffman M, Rodriguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncol* 2008; 9(5): 404-6.
- [49] Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Wentzensen N, Gravitt PE. Impact of improved classification on the association of human papillomavirus with cervical precancer. *Am J Epidemiol* 2009; 171(2): 155-63.
- [50] Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(5): 805-15.
- [51] Carreon JD, Sherman ME, Guillén D, *et al.* CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of populationbased cervical samples. *International Journal of Gynecological Pathology* 2007; 26(4): 441-6.
- [52] Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, *et al.* Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6): 1373-80.
- [53] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-92.
- [54] Food and Drug Administration Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Background Document: Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine. May 18, 2006 VRBPAC Meeting. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf> [Accessed 19 March 2012].
- [55] Villa LL, Costa RL, Petta CA, *et al.* High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95(11): 1459-66.
- [56] Merck&Co. Protection with Gardasil. Available at: <http://www.gardasil.com/what-is-gardasil/cervical-cancer-vaccine/index.html> [Accessed 20 July 2011].
- [57] American Academy of Pediatrics (AAP) statement on HPV vaccine. Press release, September 13, 2011. Available at: http://www.immunizeadulta.org/pdfs/aap_hpv2011.pdf [Accessed 19 March 2012].
- [58] Harper DM, Franco EL, Wheeler C, *et al.* Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9447): 1757-65.
- [59] Paper provided by MHRA for Joint Committee on Vaccination and Immunisation June 2010: Vaccine associated suspected adverse reactions reported via the Yellow Card scheme during 2009. Available from: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@_dh/@ab/documents/digitalasset/dh_118753.pdf [Accessed 17 July 2011].
- [60] U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Information from FDA and CDC on Gardasil and its Safety (Archived). 2008. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/HPVArchived.html> [Accessed 22 July 2011].
- [61] Irish Medicines Board (IMB). Update on national monitoring experience with Gardasil. 11th November 2010. Available at: http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/IMB_Gardasil_We_bUpdate_11Nov2010.pdf [Accessed 17 July 2011].
- [62] Food and Drug Administration. Workshop on Non-clinical Safety Evaluation of Preventative Vaccines: Recent Advances and Regulatory Considerations. 2002. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/workshopsmeetingsconferences/transcriptsminutes/ucm054459.pdf> [Accessed 30 May 2011].
- [63] Diaz M, Kim JJ, Albero G, *et al.* Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India. *Br J Cancer* 2008; 99(2): 230-8.
- [64] Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, *et al.* Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302(7): 750-7.
- [65] Paper provided by MHRA for Joint Committee on Vaccination and Immunisation June 2009: Vaccine associated suspected adverse reactions reported via the Yellow Card scheme during 2008. Available at: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@_dh/@ab/documents/digitalasset/dh_110017.pdf [Accessed 17 July 2011].
- [66] Database of the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Overview adverse events following immunization in association with Cervarix. February 3, 2010. Available at: http://www.lareb.nl/documents/kwb_2010_2_cerva.pdf [Accessed 24 July 2011].
- [67] Irish Medicines Board (IMB). Update on national monitoring experience with Gardasil. 9th February 2011. Available at: http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/IMB_Gardasil_We_bUpdate_09Feb2011.pdf [Accessed 17 July 2011].
- [68] Lawrence G, Gold MS, Hill R, Deeks S, Glasswell A, McIntyre PB. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2007. *Commun Dis Intell* 2008; 32(4).
- [69] Menzies R, Mahajan D, Gold MS, Roomiani I, McIntyre P, Lawrence G. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2008. *Commun Dis Intell* 2009; 33(4).
- [70] Mahajan D, Roomiani I, Gold MS, Lawrence GL, McIntyre PB, Menzies RI. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2009. *Comm Dis Intell* 2010; 34(3).
- [71] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Vaccins contre les infections dues à certains papillomavirus humains (HPV). Gardasil® : Troisième bilan du plan de gestion des risques européen et national (12/07/2011). Available at: <http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Vaccins/Vaccins-contre-les-infections-dues-a-certains-papillomavirus-humains-HPV/%28offset%29/2> [Accessed 17 July 2011].
- [72] U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). WONDER VAERS Request. Available at: <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> [Accessed March 2012]
- [73] Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, *et al.* Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine* 2011; 29(5): 886-9.
- [74] Chustecka Z. HPV Vaccine: Debate Over Benefits, Marketing, and New Adverse Event Data. *Medscape Med News*. 2009. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/707634> [Accessed 25 January 2011].
- [75] Suspected adverse reactions received by the MHRA. Cervarix Human papillomavirus (HPV) vaccine (as of 29 July 2010). Available at: <http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/DefaultSplashPP/CON023340?ResultCount=10&DynamicListQuery=&DynamicListSortBy=xCreationDate&DynamicListSortOrder=Desc&DynamicListTitle=&PageNumber=1&Title=Human%20papillomavirus%20%28HPV%29%20vaccine> [Accessed 24 July 2011].
- [76] 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; 29(29-30): 4654-6.
- [77] Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus* 2012; 21(2): 158-61.
- [78] Sutton I, Lohoria R, Tan IL, Clouston P, Barnett MH. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 116-9.

REFERENCIAS (III)

- [79] Chang J, Campagnolo D, Vollmer TL, Bompreszi R. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 1-3.
- [80] Alvarez-Soria MJ, Hernandez-Gonzalez A, Carrasco-Garcia de Leon S, Del Real-Francia MA, Gallardo-Alcaniz MJ, Lopez- Gomez JL. [Demyelinating disease and vaccination of the human papillomavirus.]. *Rev Neurol* 2011; 52(8): 472-6.
- [81] Mendoza Plasencia Z, Gonzalez Lopez M, Fernandez Sanfiel ML, Muniz Montes JR. [Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus]. *Neurologia* 2010; 25(1): 58-9. **ARTÍCULO EN ESPAÑOL.**
- [82] Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, Regula JU, Hametner C. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology* 2009; 72(24): 2132-3.
- [83] Schaffer V, Wimmer S, Rotaru I, Topakian R, Haring HP, Aichner FT. HPV vaccine: a cornerstone of female health a possible cause of ADEM? *J Neurol* 2008; 255(11): 1818-20.
- [84] McCarthy JE, Filiano J. Opsoclonus Myoclonus after human papilloma virus vaccine in a pediatric patient. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(10): 792-4.
- [85] Debeer P, De Munter P, Bruyninxck F, Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine* 2008; 26(35): 4417-9.
- [86] Cohen SM. Multiple Evanescent White Dot Syndrome After Vaccination for Human Papilloma Virus and Meningococcus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; 1-3.
- [87] Das A, Chang D, Biankin AV, Merrett ND. Pancreatitis following human papillomavirus vaccination. *Med J Aust* 2008; 189(3): 178.
- [88] Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008; 179(6): 525-33.
- [89] Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil (letter to the editor). *European Journal of Neurology* 2010; 17(7): e52.
- [90] Gandey A. Report of Motor Neuron Disease After HPV Vaccine. *Medscape Med News*. 2009. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/711461> [Accessed 25 January 2011].
- [91] Löwer J. Two unclear cases of death. Can we still recommend HPV vaccination? *MMW Fortschr Med* 2008; 150(8): 6.
- [92] Merck&Co. Gardasil product sheet. Date of Approval 2006. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM11263.pdf> [Accessed 25 July 2011].
- [93] Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36(1): 4-8.
- [94] Couette M, Boisse MF, Maison P, et al. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem* 2009; 103(11): 1571-8.
- [95] Authier FJ, Cherin P, Creange A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 2001; 124(Pt 5): 974-83.
- [96] Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2009; 72(2): 135-9.
- [97] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001; 124(Pt 9): 1821-31.
- [98] Shaw CA, Petrik MS. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem* 2009; 103(11): 1555-62.
- [99] Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med* 2007; 9(1): 83-100.
- [100] Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *J Inorg Biochem* 2011; 105(11): 1489-99.
- [101] Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum Vaccine Adjuvants: Are they Safe? *Curr Med Chem* 2011; 18(17): 2630-7.
- [102] Tomljenovic L, Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity in pediatric populations. *Lupus* 2012; 21(2): 223-30.
- [103] Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26(51): 6630-8.
- [104] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18(13): 1217-25.
- [105] Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun* 1996; 9(6): 699-703.
- [106] Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(11): 648-52.
- [107] Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2011; 271(2): 193-203.
- [108] Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, Egilman DS. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007; 334(7585): 120-3.
- [109] Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J* 2011; 11(6): 471-91.
- [110] Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system. *JAMA* 2008; 300(9): 1069-71.
- [111] DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA* 2008; 299(15): 1833-5.
- [112] Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, et al. Prediction of cancer mortality in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010, on the basis of relative survival analysis. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *APMIS Suppl* 1995; 49: 1-161.
- [113] Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, et al. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol* 2003; 84(Pt 8): 2105-9.
- [114] Fagot JP, Boutrelle A, Ricodeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* 2011; 29(19): 3610-6.
- [115] Berkhof J, Bogaards J, Coup v, Meijer CJM. Modelling the influence of screening uptake on the future incidence of cervical cancer and the cost-effectiveness of HPV vaccination. In: *Proceedings of the 26th International Papillomavirus Conference*, Montreal, Canada, July 2010.
- [116] Lancucki L, Fender M, Koukari A, et al. A fall-off in cervical screening coverage of younger women in developed countries. *J Med Screen* 2010; 17(2): 91-6.
- [117] Reynales-Shigematsu LM, Rodrigues ER, Lazcano-Ponce E. Cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papilloma virus vaccine in Mexico. *Arch Med Res* 2009; 40(6): 503-13.
- [118] Haverkos H. Multifactorial Etiology of Cervical Cancer: A Hypothesis. *Medscape General Med* 2005; 7(4): 57.
- [119] World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, volume 64, Human Papillomaviruses. 1995. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol64/volume64.pdf> [Accessed 28 March 2011].
- [120] Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients: assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 29-34.
- [121] Sorensen HT, Friis S, Norgard B, et al. Risk of cancer in a large cohort of nonaspirin NSAID users: a population-based study. *Br J Cancer*. 2003; 88(11): 1687-92.
- [122] Szarewski A, Maddox P, Royston P, et al. The effect of stopping smoking on cervical Langerhans' cells and lymphocytes. *BJOG* 2001; 108(3): 295-303.
- [123] Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9364): 1159-67.
- [124] Frazer I. God's gift to women: the human papillomavirus vaccine. *Immunity* 2006; 25(2): 179-84.
- [125] Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. *BMJ* 2006; 333(7574): 912-5.
- [126] Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007; 25(29): 5399-408.
- [127] Sharma M, Otendahl J, van der Ham E, Sy S, Kim J. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Thailand. *BJOG* 2011. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02974.x