



TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS

**CONDILOMATOSIS PERIANAL RECIDIVADA.
ROL DE LA VACUNA CONTRA EL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
EN SU TRATAMIENTO.**

**DOCTORANDO: GUILLERMO MICHELIC
TUTOR: DR. EDUARDO BUMASCHNY
TUTOR EXTERNO: DR. CARLOS PERALTA**

2020

ÍNDICE

HIPÓTESIS	1
OBJETIVOS	1
Objetivos generales	1
Objetivos específicos	1
INTRODUCCIÓN	2
Generalidades e historia	2
Virus del Papiloma Humano (HPV). Características	3
Estructura y clasificación del HPV	4
Epidemiología	6
Patogenia	7
Oncogénesis	9
Infección por HPV	10
Historia natural de la infección	10
Prevalencia	10
Presentación clínica	11
Diagnóstico	12
TERAPÉUTICA	14
Podofilina	14
Ácido tricloroacético	15
Imiquimod	15
Electrocoagulación	15
Crioterapia	16
Láser de CO ₂	16
Procedimientos quirúrgicos	16
Elección de la terapéutica	16
Vacunas antiHPV	17
Eficacia	18
Indicaciones	21
Seguridad	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
RESULTADOS	25
CASUÍSTICA EVALUADA	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	43

HIPÓTESIS

La hipótesis principal de la presente investigación (H1), busca evaluar si la aplicación de la vacuna tetravalente para HPV mejora los índices de curación y disminuye la tasa de recidiva en pacientes que presentan condilomatosis perianal (presencia de condilomas acuminados) previamente tratada con métodos convencionales.

OBJETIVOS

Objetivos generales

- Evaluar la presentación de recidivas en lesiones perianales ocasionadas por el Papilomavirus humano en dos grupos de pacientes: 1) pacientes que recibieron tratamiento local convencional, y 2) pacientes a los que además del tratamiento local convencional se les aplicó vacunación específica (anti HPV).
- Evaluar el comportamiento de las recidivas de la condilomatosis perianal que fueron tratadas en forma convencional, a partir de la aplicación de la vacuna tetravalente antiHPV.
- Determinar si la vacunación con vacuna tetravalente antiHPV en pacientes ya enfermos portadores de condilomatosis perianal es segura y si contribuye a disminuir las recidivas.

Objetivos específicos

- Evaluar los resultados de la vacunación con vacuna tetravalente antiHPV en cuanto a su curación, recidiva y grado de recidiva en individuos enfermos con HPV de localización perianal recidivada.
- Comparar los resultados obtenidos en estos pacientes con los alcanzados con los métodos convencionales, habitualmente empleados en la actualidad (médicos y quirúrgicos) según bibliografía.
- Acumular argumentos para proponer la aplicación de la vacuna antiHPV, para su distribución gratuita como adyuvante en el tratamiento de las recidivas de condilomatosis perianal, su eventual inclusión en el Programa Médico Obligatorio (PMO) y su cobertura por las Obras Sociales para la población adulta.
- Identificar reacciones adversas o efectos colaterales producidos por la aplicación de la vacuna antiHPV en pacientes adultos ya infectados.

INTRODUCCIÓN

Generalidades e historia del descubrimiento del Virus del Papiloma Humano

Este virus es la principal causa de cáncer de ano y del canal anal en la actualidad, observándose un importante incremento de esta patología con una incidencia de 35/100.000 personas (varones que interactúan sexualmente con varones)^{1,4}

El estado de portador del virus cursa en forma asintomática y no produce contagios, pero, al manifestarse las lesiones, la tasa de contagio intra e interpersonal aumenta.²

La infección por HPV de la zona perianal es de difícil curación con altos índices de recidiva. Los métodos químicos locales (ácido tricloroacético, Imiquimod, 5-fluorouracilo) y los ablativos (criocirugía, electrofulguración, resección quirúrgica) tienen un índice de recidiva local cercano al 66%.^{3,1}

La terapéutica actual busca la erradicación del virus en su expresión clínica, mediante la destrucción de las lesiones con electrocauterio, fotocoagulación infrarroja, laserterapia, ablación quirúrgica o criocirugía.⁴

Las topicaciones con ácido tricloroacético son también efectivas, así como el uso tópico de Imiquimod (estimulante local de linfocitos T) en piel queratinizada. El Imiquimod es efectivo para el tratamiento de la enfermedad microscópica, con potencial erradicación de la misma, pero no produce inmunidad humoral.⁴

La transmisión sexual del virus como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino y perianal, fue descrita ya en 1842 por Domenico Rigoni-Stern, en tanto que el origen infeccioso de las verrugas fue establecido en 1907 por Giuseppe Ciuffo. No fue sino hasta 1983 que se relacionó la infección por HPV como una causa de cáncer, cuando el ADN del HPV16 fue aislado en cerca de 60% de las muestras de tejido que Harald zur Hausen y su equipo de investigadores había examinado.⁵

Este hecho alienta a postular que la vacuna tetravalente anti HPV podría ser eficaz en el tratamiento y potencial curación de pacientes ya infectados por algunos de los serotipos más frecuentes y es la hipótesis que inspira la línea de investigación de la presente tesis de doctorado.

Actualmente la vacunación está indicada en el calendario oficial para personas de ambos sexos de 11 años, aplicando la vacuna en dos dosis, la primera el día 0 y la segunda a los 6 meses, pudiéndose aplicar también con el esquema de 3 dosis, la cual es de elección para la vacunación en adultos.²

Harald zur Hausen es el investigador pionero en la investigación de los HPV relacionados con cáncer. Antes de que zur Hausen y colaboradores descubrieran y aislaran los virus oncogénicos, se sospechaba más del virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2) y pocos científicos apoyaban la teoría de zur Hausen. Pocos años después, la hipótesis del virus herpes simple 2 se descartaría, pues no logró identificarse su genoma en los tumores de la región genital.⁶

Para analizar su hipótesis, zur Hausen inició la búsqueda de HPV en cualquier tipo de lesión cervical uterina. A finales de la década de 1970, se contaba ya con la tecnología para el estudio de ADN, y se utilizó para aislar el genoma de los HPV identificados en las verrugas. Mediante ensayos de hibridación y restricción se demostró que los virus que se

aislaron de las diferentes muestras clínicas no eran todos idénticos, de modo que se procedió a clasificarlos por tipos en 1, 2, 3 y 4, y así de forma sucesiva, según se iban descubriendo nuevos subtipos del virus.⁶

En 1980, con el ADN del HPV1 como sonda, Lutz Gissmann (Profesor Asociado en el laboratorio de zur Hausen), identificó y aisló el genoma del HPV6 de un condiloma acuminado, y con la sonda del mismo virus descubrió el HPV1 en un papiloma laríngeo. El punto decisivo ocurrió en 1983, cuando Dürst, Gissmann y otros colaboradores de zur Hausen aislaron el HPV16, y un año después el HPV18, a partir de muestras de carcinoma de cuello uterino. Más adelante se demostró que 60% a 70% de las mujeres con este tipo de cáncer presentaba estos dos tipos virales.⁶

Esta fue la primera evidencia experimental sólida de la asociación del HPV con el carcinoma cervical. De esta forma, se fortaleció la hipótesis del HPV como agente causal del carcinoma cérvicoperianal y creció en gran medida el interés por la investigación entre este virus y otras neoplasias genitales. Al continuar con la investigación, el grupo de zur Hausen descubrió otros tipos virales y mecanismos moleculares en los que los HPV participan en la carcinogénesis.⁶

Gissmann, como investigador del grupo de zur Hausen, participó en la búsqueda de los mecanismos de la respuesta inmunitaria del huésped contra el HPV y las células tumorales. Aunque en ese momento no se trabajó directamente en el desarrollo de una vacuna, sus observaciones han sido de gran utilidad puesto que sentaron las bases para el uso eficaz de los *virus-like particles* (VLPs), que son viriones vacíos, sin genoma viral, producidos en forma recombinante en el laboratorio.⁶

AGENTE

Virus del Papiloma Humano (HPV). Características generales.

Los virus del papiloma humano (HPV) son miembros de la familia *Papillomaviridae*. Las partículas virales son pequeñas y contienen una cadena de ADN de doble hebra. Existen más de 200 genotipos descritos, de los que cerca de una tercera parte se caracterizan por infectar las mucosas del huésped. Según pudo observarse por primera vez en 1950, en imágenes obtenidas con microscopio electrónico en muestras de papilomas de piel.⁵

Los virus de la familia *Papillomaviridae* fueron clasificados inicialmente como una subfamilia de los *Papovaviridae* en 1962, pero se reclasificaron en 2002 como una familia independiente. Esta familia contiene 29 géneros, de los cuales 5 pertenecen al papiloma humano. Se identificaron las clases de los 2 primeros serotipos, HPV1 y HPV2 en 1977 y en 1982 se completó la secuencia genómica del HPV1.⁷

El conocimiento y la comprensión de la historia natural de la infección por HPV se consideran uno de los grandes avances de la ciencia médica. La mayor parte de las infecciones causadas por el HPV no causan síntomas, por lo que incluso pueden pasar inadvertidas. Sin embargo, algunos genotipos virales pueden causar cáncer cervicouterino (CaCu), vulvar, vaginal, peneano, anal y orofaríngeo. En una gran proporción de casos, la infección por HPV se autolimita, por lo que en menos de 10% de los pacientes se observa una infección persistente.⁸

Para poder infectar las células, el HPV requiere la existencia de una microabrasión o un área de transición de epitelios, como la que existe en el cuello uterino, ano o amígdalas. La infección se presenta en los queratinocitos basales del epitelio escamoso estratificado

y el virus se replica en el núcleo de las células infectadas, además de interferir en la diferenciación de estas mismas células.⁵

Los genotipos del HPV que afectan las mucosas, por lo regular se transmiten por vía sexual. Se pueden subdividir entre genotipos de bajo y alto riesgo. Los de alto riesgo se asocian con cáncer de cérvix o cuello uterino, vulvar, vaginal, pene, ano y con otros tumores orofaríngeos.⁸ Más de 40 genotipos pueden propagarse por contacto directo durante el acto sexual vaginal, anal y oral.⁹

ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN DE LOS HPV

Los HPV son un grupo heterogéneo de agentes infecciosos que colonizan tejidos epiteliales y que se han relacionado con diversas enfermedades neoplásicas.^{5,10}

Todos los HPV tienen estructura y organización genética similar; están compuestos por una molécula de ADN circular de doble hebra, de 8,000 pares de bases y una cápside icosaédrica compuesta de 72 capsómeros formados por 2 proteínas estructurales, sin envoltura nuclear. El ADN viral tiene 8 genes, de los cuales 6 codifican para proteínas tempranas (E) y 2 para proteínas tardías (L). Las proteínas E5, E6 y E7 participan en la transformación neoplásica, mientras que la E1 y la E2 lo hacen en la replicación del genoma viral; la proteína E2 también regula la expresión de los genes tempranos y reprime la expresión de los oncogenes E6 y E7.⁶

Los genes L1 y L2 codifican para las proteínas de la cápside. Además de estos genes, el genoma viral tiene una región de 800 pares de bases conocida como región reguladora, que contiene diversos elementos de regulación de la transcripción y de la replicación del virus.^{5,11}

Esta familia tiene alrededor de 200 genotipos, muchos de los cuales producen verrugas benignas o papilomas, mientras que una pequeña parte de ellos son oncogénicos o clasificados como de *alto riesgo* puesto que producen tumores invasivos del cuello uterino y de la región anal, entre otros tipos de cáncer.^{5,12}

Los tipos 16 y 18 se asocian con el cáncer anogenital^{5,12}, los 6 y 11 con lesiones benignas, como el condiloma acuminado.^{8,14}

Los virus de bajo riesgo, como los HPV6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 y 81, se asocian con el condiloma acuminado, la neoplasia intraepitelial de bajo grado y las infecciones asintomáticas.^{8,15}

Se han identificado 15 tipos virales de alto riesgo (oncogénicos) asociados con el cáncer anogenital y con la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Los más comunes son los HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58 y 59.^{8,13,16}

El carcinoma verrucoso se asocia también con el HPV. En 1948 Ackerman publicó la clásica descripción de un tipo de carcinoma de células escamosas, localmente agresivo y no metastático, de lento crecimiento. La descripción original se basó en un tumor de cavidad oral, pero luego se sucedieron reportes en distintas partes del cuerpo incluyendo la región perianal y el recto.^{17,18}

En 1925 fue descrita una lesión peneana de citología aparentemente benigna, pero con un comportamiento invasivo. Debido a su histología similar a la del condiloma acuminado, esta lesión fue denominada Condiloma acuminado gigante o Tumor de Buschke Lowenstein, que probablemente sea un carcinoma verrucoso.^{19,20,21} Este tumor fue inter-

pretado como un condiloma acuminado con posterior transformación maligna, pero en realidad es actualmente considerado un carcinoma verrucoso.

El tumor de Buschke Lowenstein es un tipo de cáncer verrucoso cuya aparición se observa a la edad promedio de 43 años, con una ratio hombre-mujer 2,3 - 1, con un índice de recurrencia del 65%, un índice de mortalidad global del 30% asociado a una incidencia de malignización del 30%, y con un índice de mortalidad del 20% en el grupo invasor.

Los síntomas más frecuentes de presentación son: masa perianal (47%), dolor (32%), absceso o fístula (32%), y sangrado (18%). Estos tumores están asociados al papilomavirus humano y tienen patrones histológicos característicos. Se reportaron focos de carcinoma invasor en el 50% de los casos, carcinoma in situ en un 8% y sin invasión en el 42%. La lesión se presenta macroscópicamente como una verruga gigante exofítica, de color blanco grisáceo, consistencia duroelástica, con un tamaño de 1 a 10 cm.²²

Esta masa semejante a una coliflor puede crecer alrededor del ano, en el canal anal o en el recto inferior y es indistinguible de lesiones benignas. Presenta un comportamiento invasor local con rápido crecimiento y necrosis por presión de los tejidos vecinos con invasión en la fosa isquioanal, de los espacios perirrectales y de la cavidad pélvica. La naturaleza invasiva de la lesión puede causar múltiples trayectos fistulosos que pueden invadir las fascias, el recto o el músculo y causar inflamación, infección y hemorragia. La tomografía computada es un excelente método para determinar la extensión del compromiso tisular.²³ El estudio histopatológico muestra una gran similitud con el condiloma acuminado con marcada proliferación papilar bien diferenciada, epitelio escamoso maduro que se proyecta sobre la piel o la superficie mucosa. Se observan acantosis, paraqueratosis y vacuolización de las capas superficiales. También pueden encontrarse cambios coilocíticos hallados en los condilomas acuminados.²³ Pueden observarse células disqueratóicas o con cambios levemente atípicos, pero no está presente un grado mayor de atipia, asimismo no hay evidencia de invasión linfática, de vasos sanguíneos, u otro criterio histopatológico de malignidad.^{24, 25}

Decidida su extirpación, la extensión de la operación debe ser determinada para cada caso particular y es de suma importancia cerciorarse que no haya tumor residual en la profundidad de la resección. Las técnicas quirúrgicas con intención curativa varían desde resecciones amplias hasta amputación abdominopelviana en los pacientes con compromiso del canal anal.²⁵

La infección por HPV se asocia también con la displasia de alto grado y el carcinoma de células escamosas. El carcinoma de células escamosas tiene una incidencia alta que alcanza al 37 por 100.000.^{26, 27}

El riesgo relativo de desarrollar cáncer anal en pacientes con verrugas anales que mantienen relaciones anales es del 12.6.²⁸ El riesgo de cáncer anal en pacientes HIV positivo es 84 veces mayor con respecto a la población general.²⁹

Los factores de riesgo a tomar en cuenta para desarrollar cáncer de ano en pacientes HIV+ son: recuento de CD4 menor a 200, infección anal crónica por HPV, infección anal con múltiples serotipos de HPV, y altos niveles de HPV oncogénico.³⁰

El riesgo de transformación maligna de los condilomas acuminados es del 1,8%.³¹

Los factores predisponentes para la transformación displásica en los condilomas acuminados son: pacientes que mantienen relaciones anales, condilomatosis objetivable sobre la línea pectínea y serología positiva para HIV.³²

La incidencia de neoplasia anal intraepitelial (AIN) o displasia severa es del 35% en pacientes HIV+ que presentan condilomatosis perianal y del canal anal; el riesgo relativo de condilomatosis anal y neoplasia intraepitelial anal es 4,70. La evolución sin tratamiento de la neoplasia intraepitelial aún permanece desconocida. Pero si realizamos una comparación con los cambios mucosos observados en el cuello uterino en pacientes con displasia severa, probablemente un alto porcentaje de estos pacientes desarrollarán carcinoma invasor.

El alto riesgo relativo de neoplasia intraepitelial en pacientes con condilomas acuminados lleva a la indicación quirúrgica de resección total del área displásica, observándose en las piezas anatomopatológicas displasia leve en 23% de los casos, carcinoma in situ en 5,8% y carcinoma invasor en 5,8%.³³

Se encontró ADN para HPV en un 35% de los cánceres escamosos de ano, siendo la frecuencia de hallazgo de ADN HPV 16: 56% y ADN HPV 18: 5%, no encontrándose ADN HPV 6 ni 11.³⁴

Se cree que existe una asociación entre la existencia de HPV y el desarrollo de cáncer de colon.³⁵

Fue también descrita la posibilidad de desarrollar un carcinoma invasor en un condiloma acuminado. Los síntomas duraron entre 3 semanas y 5 años y la cirugía radical fue el tratamiento de elección.³⁶

El tratamiento quirúrgico siempre fue de elección para erradicar los cánceres anales originados en condilomas acuminados. Pero en tiempos actuales se evidencia que el tratamiento de elección es el combinado de quimioterapia con 5 Fluorouracilo, Mitomicina-C, y radioterapia.³⁷

El mismo tratamiento se utiliza para el carcinoma del canal anal no asociado a condilomas acuminados. En cambio, el tratamiento de elección en el carcinoma de células escamosas del canal anal es la radioquimioterapia.³⁸

EPIDEMIOLOGÍA

Se acepta que hasta un 25% de las personas sexualmente activas se infectan por HPV genital hacia los 21 años de edad. También se estima que más de 50% se infectará al menos una vez a lo largo de su vida, y que alrededor de 7% de los adultos tienen infecciones orales por HPV.^{5, 15}

Al realizar un análisis por género, se puede observar una cifra global que señala que, en algún momento de su vida, 42.5% de las mujeres tienen infección genital por HPV.³⁹

Cuando se utilizan estudios de diagnóstico molecular se demuestra la presencia de HPV en hasta el 80% de las mujeres sexualmente activas, las cuales cursan completamente asintomáticas.³⁹ El pico de incidencia de infección es antes de los 24 años. Se ha observado otro pico de incidencia en algunos países, después de los 45 años de edad.¹

El HPV afecta hasta un 20% de la población; la incidencia de la infección varía dependiendo del tipo de HPV y del grupo de edad de la población que se observe. En términos

generales se puede clasificar en dos grandes grupos que son infección cutánea o de mucosa, dependiendo del sitio anatómico en que se encuentre la lesión.^{40,1}

Respecto a la infección de mucosas, se han observado patrones claramente relacionados con el género, la edad y el genotipo del HPV.⁴¹ Este tipo de infección afecta a 10.4% de la población femenina alrededor del mundo. Debe aclararse que esta prevalencia varía entre y dentro de las distintas poblaciones.^{42,1} Casi la mitad de los virus infecta los conductos genitales y el resto produce verrugas no malignas, entre otras lesiones en la piel y las mucosas no genitales.^{43,15}

PATOGENIA

En 1985 se observó que, en la mayoría de las mujeres con carcinoma anogenital, el virus había integrado su genoma al del huésped, preservando siempre los oncogenes *E6* y *E7*, con pérdida o interrupción del gen *E2*. Esto es importante debido a que en las lesiones preinvasoras de la mucosa anogenital, el genoma viral se encuentra en forma *episomal* (circular), esto es, fuera del genoma celular y con el gen *E2* completo. Este último inhibe la actividad de los oncogenes virales, por lo que la rotura del gen *E2* durante la integración se considera un fenómeno indispensable para la activación de los oncogenes virales y con ello, la evolución tumoral de las lesiones preinvasoras a cáncer invasor.⁶

El HPV tiene la capacidad de estimular de forma continua el crecimiento tumoral, lo que favorece que en un periodo habitualmente largo se generen mutaciones al azar en el genoma celular, con la esperable consecuencia de que algunas de ellas le confieran mayor capacidad oncogénica a la célula neoplásica. En base a datos experimentales generados desde los trabajos de zur Hausen, se ha postulado que para que se evolucione a un fenotipo invasor, se requiere una pérdida sucesiva de distintos genes supresores tumorales.⁶

Zur Hausen, Gissmann y su grupo cedieron las sondas de los HPV 6, 11, 16 y 18, y diversos grupos de investigación en todo el mundo descubrieron otros subtipos, lo que permitió un rápido avance para entender cómo los virus causan el cáncer. Con estos datos se inició el desarrollo de vacunas. Actualmente se considera que 5% de los tumores en humanos se relacionan con el HPV.⁶

Los estudios realizados con técnicas de biología molecular de alta sensibilidad y con muestras biológicas adecuadas detectan al HPV de alto riesgo en prácticamente todos los casos de carcinoma escamoso de región anogenital. Las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) se detectan en 70 a 90% de los casos y las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en un 50 a 70%. La detección de células epiteliales escamosas de significado incierto (ASCUS) es cercana a 50%.⁴⁴

La asociación observada entre el HPV y el cáncer anogenital se considera entre las más consistentes de las identificadas en oncología humana y hay consenso creciente en calificarla como causa necesaria, aunque insuficiente, ya que no todas las infecciones por HPV persisten o progresan a carcinoma anogenital.³⁹

Los factores determinantes que se conocen para que esta progresión ocurra, son:

1. Dependientes del virus:

- Tipo viral (genotipo).
- Persistencia de la infección en exámenes repetidos.
- Carga viral por unidad celular (factor probable).

2. Ambientales:

- Anticoncepción hormonal oral. El uso de hormonas durante 5 años o más se asocia de forma significativa con la neoplasia cervical.
- Paridad. Se ha observado una asociación positiva que se comporta de forma lineal, a mayor número de embarazos a término, mayor es el riesgo. Este factor junto con el anterior, sugieren una asociación positiva entre HPV y hormonas esteroideas.⁴⁵
- Tabaquismo. Se ha encontrado mayor riesgo de carcinoma en pacientes fumadoras, aunque no se conoce bien la dinámica de esta interacción.
- Edad de inicio de la vida sexual activa. Es un factor de riesgo conocido. La prevalencia de HPV más alta comprende las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responde a los patrones de comportamiento sexual de la comunidad. El grupo de edad en el que ocurre el pico de contagio es el que incluye a pacientes de hasta 24 años. El riesgo acumulado a 3-5 años es mayor a 40%. Después de este pico, sigue una disminución marcada, que se comporta de forma lineal con la edad.

En algunas poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en mujeres posmenopáusicas, postulándose que quizá representa la reactivación de una infección latente que se asocia a la reducción fisiológica de la inmunidad natural con la edad.

- Coinfecciones. La *Chlamydia trachomatis* parece ser un cofactor que actúa por inducción de inflamación crónica y de metabolitos mutágenos.^{35,36} El herpes simple tipo 2 también parece actuar como cofactor, con una evidencia más dudosa.
- Deficiencias nutricionales.
- Conducta sexual de la población. El contagio por el virus se produce por contacto directo. Los lugares más susceptibles de invasión viral son aquellos donde se producen procesos de rápida replicación y diferenciación celular, como la zona de transformación escamocolumnar del cuello uterino (más activa aún en mujeres jóvenes) y la línea pectínea anal, por lo que son sitios de mayor frecuencia para el desarrollo de displasias y neoplasias.
- El HPV además se relaciona con el cáncer de vulva. Este tipo de cáncer responde a 2 modelos etiológicos. El primero ocurre en mujeres menores de 50 años, está ligado a infección por HPV y cursa con lesiones precursoras como neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (VIN II-III). El segundo tipo se produce en mujeres mayores de 50 años, es independiente de la infección viral y no cursa con lesiones precursoras. La fracción de casos atribuible al HPV es de aproximadamente un 50%.¹
- Es importante remarcar el papel del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), como muestran los estudios en los que se detectó que en mujeres HIV positivas el riesgo de infección por HPV de alto y bajo riesgo sería de entre 1.8 y 2.7 veces superior, con una persistencia 1.9 veces mayor.⁴⁶
- Finalmente, se ha calculado que la prevalencia de HPV en mujeres dedicadas a la prostitución es de 48% en Japón, de 50% en México y de 61.6% en España.¹
- En pacientes HIV⁺ un recuento de CD4 bajo se correlaciona con aumento de la condilomatosis perianal.⁴⁶

ONCOGÉNESIS

La infección por tipos oncogénicos del HPV es la causa principal de la neoplasia intraepitelial cervical. El riesgo de progresión de lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado parece ser mayor en pacientes con infección persistente por tipos oncogénicos de HPV y valores altos de carga viral.¹⁵

Las variantes genéticas del HPV difieren entre sí hasta en 2% de su genoma, y algunas de éstas se han relacionado con lesiones más avanzadas o tipos histológicos de comportamiento más agresivos. La incidencia de carcinoma anogenital tiene una variación endémica importante, como lo demuestra el hecho de que en diferentes regiones y países puede relacionarse con una distribución específica de variantes virales. Por ejemplo, las variantes del HPV16 tienen distribución distinta entre los cinco continentes. Las variantes asiático-americanas se encuentran principalmente en México, Centro, Sudamérica y España; las variantes africanas en África; las asiáticas en el sudeste de Asia y las variantes europeas en todas las regiones, excepto en África^{7,16}

Se conocen variantes virales para los HPV18, 33, 45, 52, 53, 58 y 66, entre otros; en México se han detectado variantes del HPV18, 31, 35 y 45, algunas de ellas asociadas con tipos histológicos de carcinoma anogenital, cuyo comportamiento es más agresivo. Recientemente se descubrió en México la variedad asiático-americana (compuesta por subclases asiático-americanas en América del Norte y asiático-americanas de Centroamérica) del HPV16, detectada en cerca de 25% de las mujeres mexicanas con carcinoma anogenital; su prevalencia es nula o muy baja en el resto del mundo.¹⁷

Otras variantes del virus se han estudiado poco y no se han investigado aún la mayor parte de ellas.^{7,16} Pocos estudios se han ocupado de la relación entre las infecciones cervicales con tipos específicos del HPV y el grado de las anormalidades citológicas.

El HPV 16 registró la carga viral más elevada (cuantificada por la captura de híbridos) y fue un factor asociado de forma independiente con los resultados histológicos. La captura de híbridos es principalmente informativa puesto que es semicuantitativa y no puede discriminar entre diferentes tipos de HPV oncogénicos que influyen en la carga viral.¹⁴

Los valores de carga viral varían entre los diferentes tipos de HPV. Esto se basa en los valores de carga viral por equivalente de células observadas por infecciones únicas por HPV (HPV16, 31, 52 y 58). Conforme aumentan los valores de carga viral se encontró un mayor riesgo de desarrollar cáncer anogenital invasor.¹⁴

La asociación de HPV - carga viral con el grado de las lesiones cervicales, se relaciona con el número de copias de HPV absoluta de tipo específico, que puede determinarse mediante RT-PCR.¹⁵

Aunque parece haber una asociación entre la carga viral de HPV16 y el resultado citológico, la carga viral puede no ser un predictor adecuado de carcinoma cervical.⁴⁵

El efecto de las lesiones de bajo grado que rodean una lesión de alto grado en la mucosa, limita la interpretación clínica de la carga viral, lo que funciona como un determinante del riesgo de desarrollar malignidad cervical.⁴³ Por lo tanto, lograr definir la importancia de la carga viral como una herramienta de pronóstico para determinar la regresión, progresión o perfil de recurrencia de la infección por HPV está limitada por diversos factores. La falta de homogeneidad en las mediciones de carga viral y la subjetividad del diagnóstico citológico dificulta la comparación entre los diferentes estudios y no permite lograr un

consenso respecto a la utilidad de la carga viral. El mecanismo subyacente de la carga viral y las lesiones cervicales es incierto. Se desconoce si al aumentar el número de copias, se produce en forma simultánea un aumento en la expresión de la proteína viral.

Actualmente no se conoce la alteración específica de las funciones celulares de los diferentes tipos de HPV oncogénicos que pueden inducir lesiones cervicales. Dadas las diferencias filogenéticas y los polimorfismos dentro del genoma del HPV, es posible que las oncoproteínas del HPV específicas de cada tipo difieran en su afinidad por sus respectivas proteínas celulares específicas. Por ejemplo, *in vitro*, la oncoproteína E6 de alto riesgo se une más fuertemente a p53 en comparación con la oncoproteína E6 de bajo riesgo.⁴⁴

Las características específicas del ciclo productivo para HPV16 se correlacionan con la gravedad de la progresión de las lesiones cervicales.⁴⁵

INFECCIÓN POR HPV

Historia natural de la infección

El agente causal del condiloma acuminado es el virus papiloma humano (HPV) del que se conocen al menos 200 serotipos. Es un virus autoinoculable, sumamente contagioso, y de transmisión intra e interpersonal.⁴⁶

El periodo de incubación es comúnmente de 1 a 6 meses, pero puede ser más prolongado, teniendo mayor prevalencia en la población homosexual.⁴⁶

A pesar de que fue considerada una enfermedad de transmisión sexual, se reportan casos de transmisión vertical al momento del parto, y transmisión por contacto directo intra o interpersonal.¹

El virus papiloma humano (HPV) infecta el epitelio escamoso en personas de ambos sexos originando la lesión visible que es el condiloma acuminado o verruga en la región anoperineal, y en hombres, cáncer de pene, ano y orofaringe.⁴⁶

El índice de infección genital es similar en hombres y mujeres, en un periodo de 12 meses, la probabilidad que un hombre sexualmente activo adquiriera una nueva infección por HPV es 0,29 a 0,39 por 1000 personas (mismo índice para las mujeres). Sin embargo, existen diferencias entre los sexos en la respuesta inmune ante el HPV: las mujeres presentaron seropositividad para HPV en un 17,9% (con una mayor proporción de anticuerpos) y los hombres en un 7,9%. La menor respuesta inmune a la infección natural en hombres explicaría la mayor prevalencia de infecciones por HPV en el sexo masculino y la mayor heterogeneidad correspondiente a la edad de infestación.⁴⁶

Prevalencia

Después del cáncer de cérvix, el cáncer anal es la neoplasia más frecuentemente asociada con el HPV. Se estima que 90% de los casos están asociados con el virus, en particular con los genotipos 16 y 18 (predominantes en el cáncer anal).¹

La mayor incidencia de HPV se observa en adultos jóvenes entre 18-28 años, particularmente mujeres.^{52, 53} Hasta un 70% de los casos de infección se autolimitan después de un año y un 90% al cabo de 2 años, pero cuando la infección es causada por uno de los genotipos de alto riesgo, hay una alta probabilidad de que se desarrollen lesiones premalignas, que posteriormente progresarán a carcinoma invasor.³

Cuando se ajusta por edad, el carcinoma de cuello uterino, en mujeres de todo el mundo, es el segundo tipo de cáncer más frecuente. La incidencia ajustada por edad es de 8.1

por cada 100,000.¹ Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), cada año, unos 14 millones de estadounidenses se infectan con el HPV; a aproximadamente 12,000 mujeres se les diagnostica y 4,000 mueren de cáncer cervical causado por ciertas cepas del HPV. Además, al HPV se lo vincula con varias otras formas de cáncer que afectan tanto a hombres como a mujeres.^{43,46}

La presencia de condilomas acuminados en la región anorrectal y urogenital se relaciona con la transmisión sexual, aunque también han sido descritos los contagios interpersonales no sexuales y la vía vertical. Las verrugas ocurren con mayor frecuencia en hombres homosexuales (alrededor del 46%) pero también se reportan en pacientes heterosexuales, en mujeres y aun en niños.^{47,1}

En Estados Unidos de Norteamérica, la condilomatosis perianal es (en cuanto a su frecuencia) la tercera enfermedad de transmisión sexual, después de la gonorrea y de la uretritis no gonocócica. En dicho país, es la enfermedad de transmisión sexual viral más frecuentemente diagnosticada.^{50,51} Se estima que aproximadamente el 1% de los adultos sexualmente activos porta verrugas genitales visibles.¹⁹ Sin embargo numerosos estudios predicen que si se efectuara en toda la población detección de ADN de HPV, la incidencia general de infección en mujeres estaría entre el 15 y el 50%.⁴⁸

En ocasión de un trasplante renal la incidencia de condilomas acuminados es de 2,4 a 4%. En pacientes con inmunosupresión por HIV con CD4 menor a 200 la condilomatosis perianal llega al 61%.⁴⁹

Las verrugas perianales son más frecuentes en hombres homosexuales que ejercen un rol receptivo. De estos, el 72% presentan verrugas internas además de los condilomas perineales.⁵⁰ El 50 % de los pacientes con SIDA que presentan condilomatosis perianal son portadores de los serotipos de alto riesgo 16 y 18.

Presentación clínica

Las localizaciones anatómicas donde son encontrados los condilomas acuminados incluyen la región perianal y el canal anal (verrugas anogenitales, neoplasias intraepiteliales), además de otras partes del periné, vulva, vagina y pene. La localización perianal en la condilomatosis es más frecuente que la localización peneana ya que el área perianal es más húmeda y más favorable para el crecimiento y la proliferación del HPV.⁴⁷

Los pacientes que padecen condilomas acuminados refieren molestias menores, asociadas a la aparición de lesiones verrugosas visibles, únicas o múltiples, en la región anal.

⁴⁶

El 70% de los pacientes se quejan de prurito anal, que se produce por la irritación que producen las verrugas por sí mismas y por la deficiente limpieza de la zona luego de la defecación.

El 50% de los pacientes experimentan algún tipo de sangrado asociado a la defecación y a la fragilidad de las verrugas. Otros pacientes se quejan de humedad anal o ano húmedo y la gran mayoría advierten *disconfort* y dolor. Las pacientes con condilomas vaginales pueden presentar secreción vaginal.⁴⁶

Otras formas de presentación de la infección por HPV en hombres pueden conformar un cuadro patológico sumamente grave, incluyendo severos tipos de cáncer oral y anogenitales.⁴⁶

Por la alta asociación que poseen las diferentes localizaciones se recomienda examinar el canal anal y el recto, la región perianal completa en pacientes de ambos sexos portadores de verrugas perineales; en hombres el pene y el escroto, y en mujeres la vulva, la vagina y el cérvix.⁴⁶

Los condilomas acuminados varían en tamaño y forma desde una pequeña lesión sobrelevada de 1 milímetro hasta masas de aspecto de coliflor, de varios centímetros. Su superficie es papiliforme, son blancos o rosados. Las verrugas individuales (que pueden ser sésiles o pediculadas), tienen una tendencia a crecer en forma radial y pueden hacerse confluentes y rodear todo el ano. Este crecimiento puede llegar a ocluir parcialmente el ano, que a veces se identifica con dificultad.

Se halló que 37% de los hombres y 25% de las mujeres tenían condilomatosis coexistente en la región perianal y endoanal.⁵² Las lesiones verrugosas pueden extenderse dentro del canal anal e incluso del recto. Las verrugas vulvares pueden crecer en forma exacerbada hasta cerrar el introito.

Por efecto de la humedad de la región perianal, las verrugas pueden desarrollarse con facilidad y producir una secreción sumamente irritante y de olor desagradable, y al ser de consistencia esponjosa y blanda pueden sangrar fácilmente al roce.⁵³

Las relaciones anales favorecen la proliferación de las verrugas en el canal anal, por la inoculación del virus asociado al trauma mucoso repetido. Los condilomas acuminados ocurren más frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos.⁵³

Diagnóstico

En la mayoría de los casos la aparición clínica de las lesiones hace que el diagnóstico sea obvio. Sin embargo, los tratamientos previos con Podofilina pueden alterar su morfología y su crecimiento, y pueden afectar la correcta identificación.

La histopatología muestra marcada acantosis de la epidermis con hiperplasia de las células epidérmicas, paraqueratosis y una infiltración de células inflamatorias crónicas. Se observa vacuolización de las células epidérmicas de la capa superior.

La aplicación de ácido acético al 5% puede revelar evidencia subclínica de infección por HPV al demostrar epitelio más blanquecino.⁴⁶

Todos los contactos y parejas sexuales de los pacientes portadores de HPV deben ser examinados en búsqueda de presencia de condilomas. Asimismo, es necesario descartar otras enfermedades infectocontagiosas como gonorrea, sífilis, uretritis no gonocócicas y HIV, entre otras, debido a su alta asociación.⁴⁶

Los estudios concomitantes que deben realizarse a los pacientes infectados por HPV son:

proctosigmoideoscopia, coprocultivo, examen parasitológico seriado en materia fecal, serología para sífilis, hisopado para gonococo en uretra, recto y faringe.⁵⁴

En el 97% de los pacientes que presentaron infección clínica por HPV se halló ADN viral, y 22,4% de los hombres presentó infección uretral por HPV.⁵⁴

Los condilomas planos (lesiones relacionadas con la sífilis secundaria), deben ser diferenciados ya que poseen diferente evolución, y es importante recordar que ambas patologías pueden ocurrir concomitantemente. El diagnóstico definitivo de condiloma plano

sifilítico se realiza por examen de campo oscuro donde se identifican las espiroquetas o el *Treponema pallidum*.⁵⁵

Otra patología que debe ser descartada es el carcinoma escamoso de ano que se presenta como una lesión más indurada y dolorosa. El diagnóstico definitivo se realiza con biopsia dirigida.⁵⁵

TERAPÉUTICA

El tratamiento de los condilomas perineales sin el concomitante tratamiento de los condilomas endoanales o rectales generalmente falla y recidiva.⁴⁶

Los agentes habitualmente utilizados son la podofilina, el ácido tricloroacético, el imiquimod, la electrocoagulación, la crioterapia, el láser de CO₂ y los procedimientos quirúrgicos.

En la población estudiada a propósito de esta investigación se emplearon vacunas antiHPV.

Podofilina

La aplicación local de Podofilina a menudo resulta efectiva para la erradicación de la infección por HPV. La Podofilina es un agente citotóxico que se aplica en un vehículo líquido de parafina o tintura de benzoína que se adhiere a las verrugas. Las concentraciones usadas varían entre 5% y 50%, siendo la concentración de 25% la más empleada.

La aplicación se realiza sobre las verrugas exclusivamente sin tocar la piel sana circunferencial porque la Podofilina es sumamente irritante. Se coloca polvo secante en la piel sana circunferencial y luego de 8 horas se lava la región con agua.

Este tratamiento es repetido semanalmente hasta la desaparición de las verrugas.

La aplicación única raramente es efectiva, y muchas veces el tratamiento es discontinuado a causa de la irritación y el dolor de la piel circundante.

La Podofilina tiene muchas desventajas, al no ser un compuesto puro, su preparación puede variar en potencia; no puede ser aplicada por el paciente mismo y por lo tanto debe concurrir todas las semanas al médico; las reacciones adversas locales suelen ser severas y la penetración de la droga en piel queratinizada es pobre, por lo cual las lesiones recientes son las que más responden al tratamiento con esta droga.

Los efectos adversos locales más frecuentes son: necrosis severa, fístula perianal, y dermatitis. La aplicación de gran cantidad de Podofilina puede ocasionar efectos sistémicos severos: hematológicos, hepáticos, renales, gastrointestinales, respiratorios y del sistema nervioso central.⁴⁶ Su uso está prohibido durante la gestación por su efecto teratogénico y abortivo.

No se recomienda el uso crónico de Podofilina por su capacidad de producir displasia. El tratamiento con Podofilina induce cambios temporales que son difíciles de diferenciar histológicamente de un carcinoma. Se observan células alargadas, hinchadas con citoplasma pálido basófilo, material de cromatina disperso y gran vacuolización perinuclear y paranuclear. Otros cambios incluyen células eosinófilas con núcleos picnóticos y varios tipos de alteraciones nucleares. Estas anomalías son temporarias y retroceden completamente al suspender el tratamiento.⁵⁶

La podófilotoxina, uno de los componentes de la Podofilina, es segura y puede autoaplicarse siendo apta para el tratamiento con una efectividad del 45 al 53%, pero con tasas de recidiva de 91%.⁵⁷

Ácido tricloroacético

El ácido tricloroacético es un agente cáustico utilizado en forma tópica para el tratamiento de las verrugas perianales y endoanales. Se realizan topicaciones con algodón cada 7 a 10 días, sin contacto con la piel circundante para evitar inflamación.

Las verrugas cambian rápidamente de color: de rosado a blanco nacarado. Se recomienda utilizar analgesia en los casos de topicaciones masivas de grandes acúmulos de condilomas.

Presenta un índice de recurrencia mayor al 25%, es un procedimiento que se puede realizar en consultorio, no produce dolor ni úlceras y es generalmente efectivo en pocas semanas, siendo necesarias de 1 a 13 topicaciones y con una mayor efectividad a la cuarta semana.⁵⁸

Imiquimod

El Imiquimod es una imidazoquinolina, un nuevo componente sintético que actúa como inmunomodulador aumentando las vías de la inmunidad natural y la adquirida (particularmente las células T helper tipo 1) y de este modo obteniendo un efecto claro antiviral, antineoplásico y de tipo inmunorregulador.

El mecanismo de acción del Imiquimod consiste en una inducción de citoquinas en la piel que dispara la respuesta inmune del huésped al reconocer la presencia de una infección viral o una neoplasia cutánea, erradicando posteriormente la lesión.⁶¹

Se utiliza en forma tópica en una concentración al 5%; se aplica directamente por el paciente y es segura y muy bien tolerada en el manejo de verrugas asociadas al HPV.

El tratamiento se realiza aplicando la crema tres veces por semana durante 16 semanas.

Presenta una efectividad del 50%. Es más efectivo en mujeres, en cuyo caso se reporta un 72% de curaciones completas, en tanto que en hombres se alcanza una curación completa en 33% de los casos. Se cree que esto está relacionado con la mayor queratinización de la piel peneana en relación a la piel vulvar.

Fue observada una tasa baja de recurrencia: entre el 8,8% a los 3 meses y 23% a los 6 meses, con una efectividad global del 50% al término del tratamiento.⁶²

En pacientes circuncidados la efectividad de la erradicación de la enfermedad al término del tratamiento llegó al 62%.

El efecto colateral más común fue el eritema local en un 67%.^{46,62}

Electrocoagulación

La electrocoagulación (procedimiento que requiere anestesia local) es un método efectivo para destruir condilomas acuminados pequeños.

Los beneficios y complicaciones varían de acuerdo a la habilidad del operador que debe controlar la profundidad y extensión de la herida.

El objetivo es obtener un coágulo blanco que se correlaciona con una quemadura de segundo grado. Estas heridas deberían curar sin dejar una cicatriz significativa. Sin embargo, es frecuente producir heridas con escaras negras que corresponden a una quemadura de tercer grado, que cicatriza con retracción posterior. Si se produce una quemadura de tercer grado circunferencial puede derivar en una estenosis anal.⁵⁹

Crioterapia

La crioterapia es un método destructivo usado en el tratamiento de los condilomas acuminados. Se han utilizado muchas técnicas, incluyendo el empleo de nitrógeno líquido, nieve de dióxido carbónico y aire líquido. Como en la electrocoagulación, son de suma importancia una adecuada profundidad y extensión de la herida. Tiene escasa morbilidad posterior y es bien tolerada por los pacientes, pero con índices de recurrencia cercanos al 25%.⁶⁰

Láser de CO₂

El desarrollo de tecnología láser presenta otro método promisorio con baja tasa de recurrencia postratamiento. Se ha relacionado el uso del láser con menor tasa de recurrencia y menores efectos colaterales.

Es un método rápido, efectivo y fácil de usar, pero el instrumento es de alto costo.

La tasa de recurrencia a los 12 meses es del 14% y a los 24 meses del 33% y su efecto colateral más frecuente es la defecación dolorosa (por 6 semanas promedio).⁶³

Procedimientos quirúrgicos

La escisión quirúrgica es necesaria cuando el compromiso anal es importante por gran crecimiento de verrugas. El procedimiento se realiza con anestesia regional o general. Este método evita el uso de electrocoagulación, excepto que sea necesario para detener un sangrado postoperatorio. La resección se realiza con tijeras previa instilación de solución fisiológica debajo de la epidermis. Es importante conservar la mayor cantidad de piel y mucosa circunferencial a fin de evitar estenosis cicatrizal en un tiempo posterior.

Asimismo, se debe tener especial cuidado con el esfínter interno y el esfínter externo.

Las verrugas localizadas en el canal anal deben ser removidas.

Las heridas perineales e intraanales tienden a cicatrizar lentamente, con grados variables de dolor y de efectos colaterales, como secreción, sangrado, supuración, hematomas.

Si la cantidad de verrugas hace que su resección completa sea imposible en un solo paso, se debe realizar una segunda cirugía al mes de la primera.

Fue descrita una recurrencia de 42% alrededor del segundo mes del postoperatorio.^{64, 65}

Elección de la terapéutica, recurrencia y seguimiento post tratamiento

Es muy difícil escoger el tratamiento ideal de la condilomatosis perianal ya que se trata de una enfermedad con altos índices de recidiva, hecho que deriva en altos costos. Los esquemas terapéuticos utilizados son numerosos, con diferentes grados de recurrencia reportada, que van del 25% al 70%.⁴⁶

La terapia con mejor relación costo efectividad es la escisión quirúrgica (con un costo promedio de 285 dólares EE.UU.). La terapia láser y la Podofilina tienen un costo de 424 dólares. La criocirugía presenta costos de 951 dólares, el ácido tricloroacético de 986 dólares, el Imiquimod de 1.255 dólares y la Podofilina de 1632 dólares.⁶⁶ No hemos hallado información accesible al respecto en nuestro país.

Los elevados índices de recidiva se asocian con diversos factores, incluyendo recontagio por contacto sexual, relocalización alejada del virus a través de los vasos linfáticos y lesiones no advertidas.⁶⁷

La recidiva puede ser causada por diferentes factores biológicos como largos periodos de incubación del HPV e interacciones entre el virus y la inmunidad local. Además, muchos reportes muestran cómo el HPV desestabiliza la inmunidad local al deplecionar y alterar aspectos morfológicos de las células de Langerhans.⁶⁸

En pacientes HIV⁽⁺⁾ la infección tiende a perpetuarse en el tiempo por depleción de linfocitos CD4, CD16 (macrófagos Natural Killer) y CD1a (células de Langerhans) de las áreas infectadas por el HPV. Este fenómeno se correlaciona bien con la inmunosupresión sistémica de estos pacientes.⁶⁹

Los pacientes pueden tener múltiples reinfecciones relacionadas con la promiscuidad sexual. Por lo tanto, es de suma importancia que sus parejas sean debidamente tratadas para que el tratamiento sea efectivo.

El período de incubación puede ser largo y puede causar reinfección de las parejas sexuales o provocar recidiva. Se debe advertir a los pacientes sobre la alta tasa de recidiva de esta patología.

Los factores de riesgo para reinfección o recidiva de condilomatosis perianal incluyen pacientes inmunodeprimidos (HIV con recuento de CD4 menor a 200, leucemia, síndrome linfopénico idiopático, pacientes trasplantados) los cuales tienen tasas de recidivas cercanas al 66%, en comparación con pacientes eunutridos y sin patología concomitante que tienen un índice de recidiva del 27%. Además, el lapso hasta la recidiva es más corto en el grupo inmunodeprimido: 6.8 meses vs 15 meses del grupo control.

El seguimiento debe hacerse cada 4 semanas por un mínimo de 3 meses para comprobar que el paciente esté libre de verrugas. Las verrugas recidivadas pequeñas pueden ser tratadas fácilmente en consultorio.^{70, 71}

Es imprescindible el uso de profilácticos para prevenir la transmisión sexual. Las relaciones sexuales se pueden reanudar luego de 3 meses libres de enfermedad.⁷²

Vacunas antiHPV, tipos y características

Teniendo en cuenta que el cáncer anogenital y las verrugas genitales guardan estrecha relación en ambos géneros con infecciones por el HPV, se han desarrollado dos vacunas altamente inmunogénicas para la prevención de esta virosis. Una de ellas es cuadrivalente, contra los HPV6, 12, 16 y 18, y la otra es bivalente, contra los tipos 16 y 18.

Diversos estudios demuestran que la aplicación de la vacuna en la población adulta no tiene efectos colaterales ni aumenta la morbilidad, utilizando el mismo esquema de la población de 11 años.^{9, 11} Los pacientes vacunados para HPV presentan una inmunización a largo plazo de más de 10 años.^{2, 11}

En vista de que una parte fundamental en el manejo de las infecciones por HPV es el aspecto preventivo, las vacunas representan una opción extraordinaria. La vacuna tetravalente contra el HPV está presente desde el 2006 y la literatura considera excelente el grado de protección que ofrece (además de que protege contra verrugas genitales y cáncer anogenital).⁷³

Las características particulares de las vacunas contra el HPV son:

- a. *Vacuna tetravalente HPV6, 11, 16 y 18*. Se prepara mediante una proteína recombinante sintetizada en levaduras y se administra con un compuesto alumínico convencional. El esquema de vacunación es con fechas 0, 2 y 6 meses después de la dosis inicial.
- b. *Vacuna bivalente HPV16 y 18*. Sintetizada mediante un sistema de expresión celular de un *baculovirus*, combinado con un compuesto de aluminio, más lípido A monofosforilado (AS04), que permite la protección e inducción de altos y prolongados títulos de anticuerpos, además de un aumento de la inmunidad mediada por células. Su protocolo de administración es la aplicación de una dosis con fecha 0, 1 y 6 meses, después de la dosis inicial.⁷⁴

En las mujeres, sin infección previa ni actual por alguno de los genotipos de HPV presentes en esas vacunas, éstas proporcionan una protección mayor al 90% frente a una infección persistente por HPV, durante periodos de hasta 10 años tras la vacunación (el máximo tiempo de seguimiento en los estudios realizados). El mayor impacto debería obtenerse con la vacunación de las mujeres antes de la edad de exposición a los HPV. Como las vacunas anti-HPV no eliminan el riesgo de cáncer de cérvix, siguen siendo necesarias pruebas de detección de esta neoplasia para su tratamiento oportuno.

Un mes después de la tercera dosis de la vacuna contra HPV, cerca del 100 % de las mujeres con edades entre 15 a 26 años, presentan anticuerpos detectables para cada genotipo del HPV en concentraciones de 12 a 26 veces más altas que aquellas que se registran en pacientes sin infección previa.⁷⁵

Se ha encontrado que las respuestas de anticuerpos, tanto de la vacuna para la hepatitis B (recombinante) como para la vacuna cuadrivalente para HPV son similares, ya sea que se administren en la misma ocasión en distintas oportunidades.⁷⁵

Eficacia de las vacunas antiHPV

En mujeres que recibieron tres dosis, las vacunas actualmente disponibles han demostrado una eficacia mayor al 90% para evitar la infección persistente debida a genotipos 16 o 18. Para la vacuna bivalente, ensayos en fase II han mostrado 0 casos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) relacionada con genotipos 16 y 18, entre 481 mujeres vacunadas, y 5 casos entre 470 mujeres del grupo placebo, con una eficacia de 100% para la vacuna tetravalente.¹

Debido al largo período necesario para la manifestación de cáncer anogenital invasor, el mejor marcador de la eficacia de las vacunas destinadas a la prevención de esta patología es el desarrollo de alteraciones citológicas.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés: *Food and Drug Administration*) declaró a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) como un marcador sustituto eficaz para estudios clínicos, y es esta patología el indicador clínico primario en todos los estudios de eficacia que analizan las vacunas destinadas al cáncer cervical. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la falta de presentación de NIC 1 no es un marcador de la prevención de cáncer, ya que esta patología se resuelve espontáneamente con el tiempo. Las lesiones NIC 2 y especialmente las NIC 3 sirven como marcadores más factibles para la prevención de cáncer, ya que su progresión a cáncer es más probable.⁷⁶

La vacuna tetravalente recombinante de HPV es una mezcla de partículas de virus derivadas de las proteínas de la cápside L1 de los tipos 6, 11, 16, 18. Demostró buena inmunogenicidad en mujeres jóvenes (16-26 años), y en hombres y mujeres entre 9 y 15 años, induciendo títulos de anticuerpos antiHPV altos y duraderos. Tiene la potencial capacidad de reducir eficazmente la infección persistente y la enfermedad genital en mujeres. Similarmente, tiene la facultad de reducir significativamente las lesiones anogenitales por HPV en hombres. Es administrada intramuscularmente en un régimen de 3 dosis: dosis inicial seguida por dos dosis subsecuentes al mes 2 y al mes 6. La vacuna está indicada y se considera efectiva para la prevención del cáncer cervical uterino, vulvar y vaginal, en lesiones precancerosas y en verrugas genitales asociadas con el virus del HPV serotipos 6, 11, 16, 18 en adolescentes y mujeres jóvenes.^{77,78}

En un estudio randomizado a doble ciego controlado, en más de 20.000 mujeres jóvenes entre 16 y 26 años, la vacuna mostró una alta efectividad en la prevención de la displasia cervical de cualquier grado y de lesiones genitales externas relacionadas con el HPV tipos 6, 11, 16 y 18. Se realizó un seguimiento de 2 años observándose que la vacuna fue bien tolerada, siendo los efectos adversos más comunes las reacciones eritematosas en el sitio de punción y fiebre leve.^{77,78}

En 2006 se presentó Gardasil, una vacuna aprobada por la FDA que ya no se distribuye en los Estados Unidos, para prevenir ciertos tipos de cáncer y enfermedades causadas por cuatro variedades del HPV. Recientemente fue desarrollado el Gardasil 9 (vacuna recombinante nonavalente contra el HPV), para la prevención del HPV de los serotipos 6/11/16/18/31/33/45/52/58.^{79,80,16} Durante su desarrollo, se realizaron tres estudios no clínicos de seguridad para evaluar la toxicidad dosis dependiente y la toxicidad pre y postnatal en rata Sprague Dawley. En todos los estudios, la vacuna fue administrada por vía intramuscular en una dosis de 0,5 ml, que es la utilizada en humanos, dividida en partes iguales en cada cuádriceps. En el estudio de toxicidad a dosis repetida, se evaluaron efectos colaterales, no encontrándose efectos negativos en ratas machos o hembras. Con respecto a los efectos teratogénicos de la vacuna no se observaron malformaciones ni abortos a los 3 meses de la segunda dosis de vacunación.⁸¹

La vacuna produce un buen nivel de anticuerpos en todos los individuos inyectados y sin efectos colaterales asociados. En los estudios preclínicos se comprobó su eficacia y seguridad.⁸² Actualmente la FDA aprobó el uso de Gardasil 4 y 9 para personas entre 27 a 45 años de edad de ambos sexos.⁸³

En un estudio randomizado, controlado, doble ciego, realizado en 3.463 hombres heterosexuales y 602 hombres homosexuales, con seroconversión negativa al momento de la vacunación, se obtuvieron muestras sanguíneas para anticuerpos posteriormente, al día 1, y al mes 7, 24 y 36. El estudio demostró que los pacientes se seroconvierten a los 7 meses (del 87,4 al 99,2%) y continúan siendo seropositivos para HPV 6, 11, 16, 18 al mes 36 (89%, 94%, 98% y 57 % de positividad respectivamente). La vacuna es altamente inmunogénica en pacientes hombres de 16 a 23 años, con respuestas similares a las obtenidas en mujeres.

La protección cruzada es un elemento fundamental en la elección de la vacuna para HPV en los programas de vacunación. Se realizaron dos estudios clínicos *FUTURE* (*Females United To Unilaterally Reduce Endo/ectocervical disease I y II*) evaluando la vacuna tetravalente, y tres estudios clínicos *PATRICIA* (*Papilloma Trial Against Cancer In young Adults*, HPV 007 y HPV 0023) de la vacuna bivalente. El análisis de las poblaciones de los

estudios *FUTURE* y *PATRICIA* sugiere que existe una protección cruzada de la vacuna contra otros serotipos (HPV 31, 33, 45).^{11,39}

La eficacia del Gardasil es pertinente en lo que al Gardasil 9 respecta, ya que ambas vacunas son producidas de manera similar y abarcan cuatro de las variedades del HPV. En un estudio en el que participaron aproximadamente 3.200 mujeres de entre 27 y 45 años de edad, a las que se dio seguimiento por un promedio de 3,5 años, el Gardasil mostró una eficacia de 88 % en la prevención combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones precancerosas vaginales y de la vulva, lesiones precancerosas cervicales y cáncer cervical, relacionados con las variedades del HPV contra las que inocular la vacuna.⁸⁴

La aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) del Gardasil 9 para su uso en mujeres de 27 a 45 años de edad está sustentada en estos resultados y en los nuevos datos que se desprenden del seguimiento de este estudio a largo plazo.⁸⁵ La FDA es una dependencia del Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos que resguarda la salud pública asegurando la protección, eficacia y seguridad de los medicamentos tanto veterinarios como para los seres humanos, las vacunas y otros productos biológicos destinados al uso en seres humanos, así como de los dispositivos médicos. La dependencia también es responsable de la protección y seguridad del suministro nacional de alimentos, los cosméticos, los suplementos dietéticos, los productos que emiten radiación electrónica, así como de la regulación de los productos de tabaco.⁸³

La eficacia del Gardasil 9 en los varones de 27 a 45 años de edad se infiere a partir de los datos antes descritos para las mujeres de 27 a 45 años, así como de los datos sobre la eficacia del Gardasil en varones más jóvenes (de 16 a 26 años de edad) y los datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico en el que 150 hombres, de 27 a 45 años de edad, recibieron un régimen de 3 dosis de Gardasil durante 6 meses.⁵

La seguridad del Gardasil 9 fue evaluada en un total de aproximadamente 13.000 hombres y mujeres. Las reacciones adversas de las que se informó con más frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección, inflamación, enrojecimiento y dolores de cabeza.⁸⁰

La FDA concedió a la solicitud para el Gardasil 9 la designación de *evaluación prioritaria*. Este programa facilita y agiliza la evaluación de productos médicos que tratan una enfermedad grave o potencialmente mortal.⁸¹ Se concedió la aprobación de este complemento a la Solicitud de Permiso Biológico para el Gardasil 9, a Merck, Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc.⁸³

El estudio Sentinel de la FDA no encontró que hubiera relación alguna entre el tromboembolismo venoso y la vacuna Gardasil.⁸⁵

El estudio de Lancet contó con un total de 4.055 individuos que fueron vacunados con una o más dosis de vacuna, siendo elegidos al azar y similares en número los integrantes del grupo vacunado y del grupo vacunado con placebo. La composición de los grupos fue homogénea con respecto a sexo y edad.⁸² La eficacia de la vacuna se demuestra al primer mes luego de la tercera dosis, donde se verifica una seroconversión para 6, 11, 16, 18 mayor al 97,4%. Sólo un 0,9% no tuvo seroconversión para ningún serotipo y el 1,5% para 3 serotipos de los cuatro provistos por la vacuna. La vacuna demostró ser eficaz contra lesiones genitales externas relacionadas por el HPV 6, 11, 16, 18 con una disminución del número de lesiones asociadas de HPV 6 del 59,4% (95% CI, 31,2 - 76,8) y HPV 11 76,3% (95% CI, 40,8 - 92).^{16, 82}

La eficacia de la vacuna contra condilomas acuminados fue del 67,2% para HPV 6 y 11 (95% CI, 47,3 - 80,3).⁸²

La vacuna también reduce la infección persistente en los cuatro serotipos. La eficacia fue del 68,3% (95% CI, 57,1 - 76,9) y la reducción en la detección de ADN viral tuvo una eficacia del 34,2% (95% CI, 22,7 - 44,2).⁸²

Indicaciones de la vacuna antiHPV

Los pacientes trasplantados de órganos sólidos están en riesgo de contraer la enfermedad por papilomavirus. La vacuna tetravalente de HPV está recomendada en dicho caso. En un estudio de cohorte en pacientes jóvenes trasplantados se determinó la inmunogenicidad luego de la tercera dosis de vacuna y se comprobó una inmunidad del 63,2% para serotipo 6, del 68,4% para serotipo 11, del 63,2% para serotipo 16 y del 52,6% para serotipo 18.^{86,87}

La inmunización en pacientes trasplantados con altos niveles de inmunosupresión provoca una menor protección con niveles subóptimos de anticuerpos antiHPV. La vacunación en pacientes inmunosuprimidos es segura y bien tolerada.⁸⁶

En 2014, la FDA aprobó el Gardasil 9, que protege contra las mismas cuatro variedades de HPV que el Gardasil, así como contra cinco variedades adicionales del virus. El Gardasil 9 fue aprobado para su uso en hombres y mujeres de entre 9 y 26 años de edad.⁸⁵

La FDA aprobó el 5 de octubre de 2018 una solicitud complementaria para el Gardasil 9 que amplía el uso ya aprobado de la vacuna, para incluir a hombres y mujeres de 27 a 45 años de edad. El Gardasil 9 previene ciertos tipos de cáncer y enfermedades causadas por los nueve tipos del HPV contra los que inocular la vacuna.⁸³

Seguridad

Se realizó un seguimiento de dos años observándose que la vacuna fue bien tolerada, siendo las reacciones eritematosas en el sitio de punción y la fiebre leve, los efectos adversos más comunes.⁷⁹

Aproximadamente un 69% en el grupo vacunado antiHPV y un 64% en el grupo vacunado con placebo reportaron efectos colaterales luego de la vacunación. La mayoría de estos eventos fue asociada con el sitio de vacunación en el grupo vacunado con antiHPV. Un incremento en la temperatura corporal a 37,8° C fue reportado en 6% de los casos sin diferencias significativas entre ambos grupos.⁸⁸

Aproximadamente 14% de ambos grupos reportaron eventos sistémicos adversos relacionados con la vacunación (grupo antiHPV 14.1% y grupo placebo 14.6%) y no se reportaron eventos serios asociados con la vacunación. No hubo muertes relacionadas a la vacunación.

La seguridad del Gardasil 9 fue evaluada en un total de aproximadamente 13.000 hombres y mujeres. Las reacciones adversas de las que se informó con más frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección, inflamación, enrojecimiento y cefalea.^{87,88,89,90}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo randomizado de poblaciones portadoras de papilomavirus, configurando un estudio de serie de casos con grupo control, identificando sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos previos a la recaída, vacunación y evolución. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaban contraindicaciones formales para la aplicación de la vacuna (alergia, inmunodepresión severa, coagulopatías, desnutrición severa).

El número total de la muestra fue de 30 pacientes en cada rama, con distribución al azar en cuanto a sexo y edad ya que la revisión estadística del diseño y análisis de poder, arroja un número de 30 casos como requerimiento *mínimo muestral* para cada grupo, a fin de descartar la hipótesis nula y encontrar significancia estadística. Dado dicho tamaño muestral, el presente se debe considerar un estudio piloto de tipo exploratorio, por lo que de acuerdo a sus resultados deberá incrementarse la población en estudio con trabajos randomizados a fin de ratificarlos y aportar evidencia de calidad científica.

Se incluyeron en la presente investigación pacientes con condilomatosis anal clínica recidivada, mayores de 18 y menores de 75 años (edad media 39 años), libres de patología inmunodepresora activa o de enfermedades concomitantes avanzadas, que recibieron tratamiento previo con algunos de los métodos convencionales (ablativos o químicos) y que fueron posteriormente inoculados con tres dosis de la vacuna tetravalente antiHPV. La vacuna utilizada fue la tetravalente para serotipos 6, 9, 11 y 18. Fue aplicada en forma intramuscular en tres dosis sucesivas al día 0, a los 30 días y a los 6 meses.

El grupo control estuvo integrado por pacientes mayores de 18 y menores de 75 años (edad media 37 años), con distribución al azar en cuanto a sexo y edad, libres de patología inmunodepresora activa o de enfermedades crónicas concomitantes avanzadas, que no recibieron vacuna, que presentaban recidiva de condilomatosis perianal, y que habían sido tratados con alguno de los métodos convencionales (topificaciones con ácido tricloroacético, Imiquimod, cirugía con o sin electrofulguración).

Los grupos estudiados fueron homogéneos en relación a sexo y edad. Su distribución fue al azar.

Se analizaron los datos obtenidos en ambos grupos, observándose si existía curación o recidiva, si se modificaba el período libre de enfermedad y en caso de existir nueva recidiva, grado de severidad.

Se utilizó una escala clínica de graduación de severidad de tres niveles (leve, moderada, severa) relacionada con el número de lesiones (verrugas) observadas. Se consideró *recidiva leve* el hallazgo de hasta 3 verrugas de un diámetro menor a 3 mm; *recidiva moderada* el hallazgo de 4 a 7 verrugas con un diámetro menor o igual a 5 mm y *recidiva severa* la presencia de un número de verrugas mayor a 7 sin importar el diámetro.

El periodo de observación (tiempo de seguimiento) en cada grupo fue de 24 meses.

a- Diseño del estudio.

- Estudio retrospectivo de serie de casos.

b- Ámbito del estudio.

- Ámbito asistencial privado.

c- Población y muestra. Tiempo de seguimiento.

- Se incluyeron pacientes portadores de HPV perianal recidivado de ambos sexos con las características previamente señaladas.
- El tiempo de seguimiento fue de 24 meses a partir de la vacunación antiHPV.

d- Criterios de inclusión.

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años y menores de 75 años.
- Con condilomatosis perianal recidivada.
- Previamente tratados con tratamientos químicos o ablativos.
- Vacunados posteriormente en forma profiláctica para HPV.

e- Criterios de exclusión.

- Pacientes que presentaban condilomatosis perianal sin tratamiento previo.
- Pacientes que padecían enfermedades crónicas severas concomitantes.
- Pacientes que no podían ser seguidos a largo plazo.
- Pacientes que fueron vacunados previamente sin haber padecido condilomatosis.

f- Tamaño de la población.

- Grupo vacunado n= 30 pacientes.
- Grupo control n= 30 pacientes.

g- Distribución (sexo y edad) de la población.

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y menores de 75 años, con domicilio en CABA y Gran Buenos Aires

h- Datos recogidos de la muestra.

- Sexo.
- Edad.
- Tiempo de evolución de la patología.
- Tipo de tratamientos antiHPV previos a la recidiva.
- Vacunación antiHPV previa.
- Resultados post vacunación.

i- Números de casos, valor mínimo.

- 30 pacientes en el grupo a estudiar y 30 pacientes en el grupo control.

j- Variables del estudio.

- 1- Variable independiente.
 - Aplicación de la vacuna para HPV en pacientes con condilomatosis perianal recidivada.
- 2- Variables dependientes.
 - Mejoría documentable de la recidiva.
 - Curación de la condilomatosis perianal.

k- Análisis de los datos.

- Se conformó una base de datos consignando registro de los pacientes, sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos recibidos, resultados post tratamientos y vacuna aplicada con registro de la evolución posterior.
- Los resultados obtenidos fueron evaluados con métodos bioestadísticos ad hoc para determinar su significación estadística.
- Análisis multivariado con test estadístico para grupos independientes nominales con test de Chi Cuadrado.

l- Lugar dónde se realizó el trabajo.

- Ámbito privado del profesional (especialista en Coloproctología).

m- Recursos necesarios y disponibles.

- Reclutamiento de pacientes para diagnóstico y tratamiento asistidos en el ámbito privado.
- Diseño y mantenimiento de una base de datos con registro de los pacientes asistidos con principales características y cuadro de resultados

n- Reparos éticos

- La vacuna está ampliamente testeada en el mundo y es de indicación para vacunación universal en toda la población de 11 años en Argentina.
- No hay datos publicados de efectos adversos de importancia luego de su aplicación.

o- Consentimiento informado.

- Se utilizaron las historias clínicas de pacientes ya vacunados quienes fueron informados que serían incluidos en un estudio retrospectivo clínico.
- El proyecto de Doctorado fue evaluado por el Comité de Ética de la Universidad Abierta Interamericana (UAI) que otorgó su consentimiento para su implementación.
- La aplicación de la vacuna en la población adulta no presenta diferencias con la aplicación en la población general a la edad de 11 años. Por lo tanto, no existe riesgo en cuanto a su uso ni a su aplicación.

RESULTADOS

En los 30 pacientes del grupo de estudio que presentaban condilomatosis perianal recidivada previamente tratada con métodos convencionales (quirúrgicos, físicos o químicos), que recibieron la vacuna tetravalente anti papilomavirus y que fueron comparadas con el grupo control de 30 pacientes que no recibieron vacunación, se observó:

- 25 pacientes (80%) presentaron curación completa a 24 meses de seguimiento.
- 5 pacientes (16,77%) presentaron recidiva de su condilomatosis, 4 de ellos de grado leve y 1 de grado moderado.
- No hubo diferencias en cuanto sexo o edad en los 25 pacientes curados (media de edad 39 años [rango 10-72 años] y relación hombre : mujer 1,3/1,2).
- La media de edad de los 5 pacientes que presentaron recidiva fue 38 años (rango 22-42 años). En cuanto al sexo, fueron 3 hombres y 2 mujeres.
- Momento de aparición de la recidiva. Antes de los 6 meses: 1; entre los 6 y los 24 meses: 4.
- Tiempo promedio de aparición de recidiva. En el grupo vacunado: 5,5 meses; en el grupo control: 11 meses.
- Serotipos aislados: Tipo 6 y 11 en más del 90% de los casos, lo que se correlaciona con los resultados hallados en el grupo control y con la literatura referida.⁹²

De los 30 pacientes que no recibieron la vacuna (Grupo Control), el 80 % (n=24) presentó recidivas de mayor severidad en comparación con el grupo vacunado. En 20 pacientes, éstas se presentaron antes de los 6 meses, con un grado de severidad moderada en 12 (60 %), severa en 5 (25%) y leve en 3 (15%).

La población en estudio y el grupo control fueron evaluados durante 24 meses. No hubo pacientes perdidos en el seguimiento.

De los 30 pacientes que recibieron la vacuna, en los casos en que hubo recidiva, la cantidad de lesiones observadas fue menor. Se constató recidiva en 5 pacientes (16,8%); en 4 de ellos de grado leve y en 1 de grado moderado.

El grupo control (tratado con los métodos convencionales) evidenció un índice de recidivas acorde con la literatura, con un grado de severidad mayor.

El grupo vacunado presentó un índice de recidivas del 16,67%, siendo clínicamente leves el 80% de las mismas y las restantes moderada (20%).

El grupo control presentó un índice de recidivas del 80%. La severidad clínica de las recidivas fue moderada en el 58% y severa del 25% de los casos.

En las Tablas I y II (a continuación) se detalla los datos de cada uno de los pacientes estudiados.

7. CASUÍSTICA EVALUADA**TABLA 1. GRUPO NO VACUNADO (n=30)**

Fecha	Patología	Edad	Sexo	Tratamiento	Vacuna	Serotipo	Retardo en la aparición de la recidiva (meses)	Resultados
17/03/15	Cond. p/anal	27	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	6	2
27/04/15	Cond. p/anal	36	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	6	2
12/05/15	Cond. p/anal	35	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	4	1
27/02/15	Cond. p/anal	55	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	3	3
27/02/15	Cond. p/anal	30	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	11	3	3
27/02/15	Cond. p/anal	35	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	11	6	2
27/02/15	Cond. p/anal	62	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	11	CURADO	0
27/02/15	Cond. p/anal	32	F	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	6	2
27/02/15	Cond. p/anal	40	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	8	2
27/02/15	Cond. p/anal	58	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	8	2
27/02/15	Cond. p/anal	48	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	11	9	3
27/02/15	Cond. p/anal	62	F	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	5	1
27/02/15	Cond. p/anal	44	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	6	1
10/04/15	Cond. p/anal	39	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	6	2
17/04/15	Cond. p/anal	47	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	CURADO	0
23/06/15	Cond. p/anal	25	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	7	3
22/12/15	Cond. p/anal	34	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	4	2
24/08/16	Cond. p/anal	42	F	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	3	2
02/09/16	Cond. p/anal	38	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	6	1
01/11/16	Cond. p/anal	28	F	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	11	6	3
15/11/16	Cond. p/anal	36	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	5	2

Fecha	Patología	Edad	Sexo	Tratamiento	Vacuna	Serotipo	Retardo en la aparición de la recidiva (meses)	Resultados	
12/05/17	Cond. p/anal	28	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	CURADO	0	
12/05/17	Cond. p/anal	24	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	11	5	2	
25/07/17	Cond. p/anal	48	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	5	2	
25/07/17	Cond. p/anal	41	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	3	2	
25/07/17	Cond. p/anal	50	F	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	3	2	
30/08/17	Cond. p/anal	22	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	CURADO	0	
30/08/17	Cond. p/anal	32	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	5	3	
19/10/17	Cond. p/anal	60	M	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	CURADO	0	
19/10/17	Cond. p/anal	32	F	RESECC. + IMQ POST. x 6 s	NO	6	CURADO	0	
Media de edad 37 años Promedio de recidiva 5,5 meses			Sexo masculino = 24 Sexo femenino = 6		RECIDIVA: n=24 (80%) Mes promedio de aparición: 5,5 Leve: 16,6 % Moderada: 58.33% Severa: 25%			RECIDIVADOS: 24 CURADOS: 6	

RESULTADOS: (0=sin recidiva; 1= recidiva leve; 2 = recidiva moderada; 3 = recidiva severa).

Cond. p/anal: Condilomatosis perianal.

RESECC.: Resección local.

IMQ POST: Imiquimod a posteriori.

6 s: Seis semanas.

Tabla 2. GRUPO VACUNADO (n=30)

Fecha	Patología	Edad	Sexo	Tratamiento	Vacuna	Serotipo	Retardo en la aparición de la recidiva (meses)	Resultados
12/01/18	Cond. p/anal	22	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	6	1
06/12/17	Cond. p/anal	19	F	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
30/01/17	Cond. p/anal	40	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	11	CURADO	0
30/08/17	Cond. p/anal	44	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
30/08/17	Cond. p/anal	23	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
24/05/17	Cond. p/anal	45	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
12/05/17	Cond. p/anal	29	F	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	16	11	1
19/05/17	Cond. p/anal	40	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	11	8	1
23/11/16	Cond. p/anal	42	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	12	1
15/06/15	Cond. p/anal	28	F	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
12/05/17	Cond. p/anal	25	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
01/11/16	Cond. p/anal	23	F	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
08/11/16	Cond. p/anal	35	F	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
01/11/16	Cond. p/anal	18	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
12/02/18	Cond. p/anal	23	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	11	CURADO	0
27/04/18	Cond. p/anal	48	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	18	CURADO	0

Fecha	Patología	Edad	Sexo	Tratamiento	Vacuna	Serotipo	Retardo en la aparición de la recidiva (meses)	Resultados
11/04/18	Cond. p/anal	38	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
08/11/16	Cond. p/anal	39	F	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	12	1
05/11/17	Cond. p/anal	63	F	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
05/08/17	Cond. p/anal	26	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
04/09/17	Cond. p/anal	24	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
23/11/16	Cond. p/anal	48	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	11	CURADO	0
24/08/16	Cond. p/anal	46	F	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
12/04/16	Cond. p/anal	72	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
08/08/17	Cond. p/anal	19	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	11	CURADO	0
08/08/17	Cond. p/anal	52	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
08/08/17	Cond. p/anal	42	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
08/08/17	Cond. p/anal	55	F	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
08/08/17	Cond. p/anal	55	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	11	CURADO	0
19/10/17	Cond. p/anal	52	M	RESECCIÓN +VACUNACIÓN POSTERIOR	SI	6	CURADO	0
Media de edad 39 años Promedio de recidiva 11 meses			Sexo masculino = 21 Sexo femenino = 9		RECIDIVA: n=5 (16.67%) Mes promedio de aparición: 12 Leve: 100 %,		RECIDIVADOS: 5 CURADOS: 25	

RESULTADOS: (0=sin recidiva; 1= recidiva leve; 2 = recidiva moderada; 3 = recidiva severa)

Cond. p/anal: Condilomatosis perianal.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico con método de Chi cuadrado para la comparación de dos variables independientes nominales y para verificar si están relacionadas a fin de aceptar la hipótesis alternativa H1 y descartar la hipótesis nula H0.

Se utilizó el programa *JAVASTAT 2-way contingency table analysis* para realizar el cálculo estadístico. El intervalo de confianza utilizado fue del 95%, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los resultados de riesgo fueron expresados a través del Odd Ratio y sus intervalos de confianza.

- El análisis estadístico de los resultados obtenidos demostró que los pacientes vacunados tuvieron menor índice de recidivas que los pacientes no vacunados (16,67% vs 80%) Las recidivas del grupo vacunado fueron todas leves (100%), en cambio en el grupo no vacunado las recidivas fueron mayormente moderadas y severas (58% y 25% respectivamente).
- Con respecto al tiempo de aparición en el caso de recidivas, también fue mayor el tiempo de su aparición en el grupo vacunado con respecto al grupo control (media 9 meses vs 6 meses).
- Recidivas totales de la condilomatosis perianal: el análisis estadístico de esta variable mostró con la prueba de Chi cuadrado (χ^2) un resultado de 24,01 con una $p < 0,001$ lo cual rechaza la hipótesis nula y por ende confirma la hipótesis alternativa. OR=0,05 (IC95%, 0,-13-0,186)
- Curación de la condilomatosis perianal: el análisis estadístico de esta variable mostró con la prueba de (χ^2) un resultado de 24,01 con una $p < 0,001$ lo cual rechaza la hipótesis nula y por ende confirma la hipótesis alternativa. OR=20 (IC95%, 5,39-74,30)
- Tiempo de recidiva de la condilomatosis perianal: el análisis estadístico de esta variable mostró con la prueba de (χ^2) un resultado de 8,3 con una $p < 0,004$ lo cual rechaza la hipótesis nula y por ende confirma la hipótesis alternativa. OR=0,005 (IC95%, 0,004-0,574).

Prueba de χ^2 para análisis de dos variables independientes nominales.

ANÁLISIS RECIDIVA TOTAL		
	Recidiva total	No recidiva
Vacunados (n= 30)	5	25
No vacunados (n= 30)	24	6
OR=0,05 (IC95% 0,013-0,186). $\chi^2= 24,01$. $P<0,001$		

ANÁLISIS DE CURACIÓN		
	Curación	No curación
Vacunados (n= 30)	25	5
No vacunados (n= 30)	6	24
OR=20 (IC 95%, 5,39-74,30) $\chi^2= 24,01$ $P<0,001$		

ANÁLISIS DE TIEMPO DE RECIDIVA		
	Tiempo recidiva < 6 meses	Tiempo recidiva < 1 año
Vacunados (n= 30)	1	4
No vacunados (n= 30)	20	4
OR=0,05(IC 95%, 0,004-0,574) $\chi^2=8,3$ $P<0,004$		

DISCUSIÓN

La condilomatosis perianal como consecuencia de la infección por HPV es una enfermedad crónica, de difícil curación. Los tipos 16 y 18 del virus tienen una asociación indudable con dicha patología, que cursa con períodos asintomáticos, pero con frecuentes recaídas.^{5,46}

Esta infección, transmitida principalmente por contacto sexual, afecta a ambos géneros.⁸⁴ El HPV constituye hoy una seria amenaza para la salud en todo el mundo, ya que se lo relaciona directamente con el desarrollo del cáncer anogenital.

Las variantes genéticas del HPV difieren entre sí hasta en 2% de su genoma, pero se ha determinado que algunos tipos se relacionan con lesiones más avanzadas o tipos histológicos más agresivos, aunque se desconoce la alteración específica de las funciones celulares entre los diferentes tipos de HPV oncogénicos.⁸⁷

Subestimada por su apariencia benigna, es la principal causa de cáncer de ano de tipo escamoso y sus variantes (basaloide, cloacogénico).¹⁰

Al ser el virus del papiloma humano un ADN virus, puede permanecer en estado latente por largo período de tiempo, y reactivarse ante un estímulo o depresión inmunológica.^{2,20} Su contagio es intra o interpersonal por contacto directo y su erradicación sumamente difícil.^{10,46}

Hay alrededor de 200 serotipos conocidos de HPV. Los serotipos 6 y 11 son los más comúnmente hallados en verrugas benignas y los serotipos 16 y 18 en cánceres de ano y canal anal.¹ Sin embargo, en menor medida todos los otros serotipos tienen la capacidad de producir verrugas y atipías.⁶

Diversos tratamientos se describen para la erradicación de la infección: resección quirúrgica, topificaciones con ácido tricloroacético, criocirugía, ablación con laserterapia o fotocoagulación infrarroja, topificaciones con Imiquimod al 5%, todas ellas con bajas tasas de efectividad y variadas tasas de recurrencia.^{1, 12, 46}

La recidiva global al año de estos tratamientos es del 66%.¹ No existe ningún tratamiento totalmente efectivo siendo considerada la condilomatosis perianal una pandemia con características de cronicidad.^{5, 10}

En la actualidad se dispone de dos tipos de vacunas: la bivalente (serotipos 16 y 18), y la tetravalente (serotipos 6, 11, 16 ,18).^{7,14} En Europa y en Estados Unidos de Norteamérica se aprobó el uso de una vacuna antiHPV contra 9 serotipos con resultados promisorios.^{82, 87, 90,91}

En Argentina, el calendario oficial, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, indica la vacunación antiHPV a varones y mujeres de 11 años (vacuna bivalente o tetravalente con dosis al mes 0 y al mes 6). Actualmente en Argentina no existe recomendación sobre la vacunación a personas sexualmente activas o que ya presenten infección activa por HPV.⁸²

La bibliografía internacional recomienda la aplicación de la vacuna a la población general, independientemente de sexo y edad para prevenir especialmente las neoplasias asociadas al HPV (cáncer de cuello uterino, cáncer de pene y ano).¹¹

El estudio de Lancet⁸² muestra que la administración profiláctica de la vacuna tetravalente es eficaz en la prevención del desarrollo de lesiones genitales externas asociadas con el HPV 6, 11, 16, 18 en hombres de 16 a 26 años.

La vacuna redujo la incidencia de lesiones genitales externas en un 90,4% (95% CI, 69,2-98,1) en el período de seguimiento. La eficacia contra el desarrollo de condilomas acuminados en la población del estudio fue 89,4% (95% CI, 65,5-97,9). Además, la vacuna tetravalente fue eficaz contra la infección persistente de HPV 6, 11, 16, 18 y en la detección de ADN de estos serotipos.⁸²

Estos resultados sugieren la eficacia de la vacuna HPV tetravalente en la prevención de las enfermedades asociadas al HPV en los tres años de seguimiento en el protocolo desarrollado en Australia. Este estudio presenta un riguroso diseño con pacientes incluidos de diferentes lugares, con afinidad heterosexual y homosexual. La detección de HPV fue estandarizada y el test para HPV fue realizado separadamente a la localización anatómica. Las limitaciones del estudio son el rango de edad limitado.⁸²

El desarrollo de las vacunas específicas en contra del HPV vino a dar una luz de esperanza para la prevención del cáncer anogenital (que hoy en día ocupa uno de los primeros lugares como causa de mortalidad en todo el mundo) al evitar su desarrollo consecutivo a la infección viral. Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente, han demostrado una elevada eficacia como herramientas preventivas en contra de este tipo de cáncer. En ensayos clínicos diversos se ha comprobado que la vacuna tetravalente evita hasta 100% de las lesiones cervicales precancerosas moderadas y graves asociadas a los tipos 16 y 18, en pacientes no infectados previamente por estos tipos de HPV.^{84,91,92}

Relacionado con el uso profiláctico de la vacuna antiHPV desde el 2006 se han reportado casos de remisión de verrugas que habían sido resistentes a otros tratamientos.⁸⁸ Hasta la fecha no se conoce el mecanismo exacto por el cual la vacuna podría provocar esta respuesta. Podrían estar implicados fenómenos inmunológicos desencadenados por la vacunación misma con liberación de citoquinas y linfocitos T^{93,94}, o tal vez se trate de una relación casual por regresión espontánea.⁸⁸

Analizando los factores y cofactores del cáncer anogenital, la aplicación sistemática de la vacuna contra HPV representa, fehacientemente, la mejor opción preventiva contra este agresivo padecimiento.^{84,89}

A partir del uso ampliamente difundido que desde el 2006 se hace de la vacuna antiHPV, se han inoculado más de 200 millones de personas en el mundo, con escasos índices de efectos colaterales y adversos (entre ellos dolor refractario en la zona de inoculación, síndromes de hipersensibilidad, Guillán Barré y tromboembolismo venoso, entre otros).¹

La vacuna antiHPV es segura para ser usada en pacientes trasplantados y en pacientes inmunosuprimidos (HIV, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal).^{86,87,89} No está indicada en forma terapéutica para el tratamiento del cáncer de cérvix (como lo demostró el estudio FUTURE II), y no hay datos ni estudios comparando su aplicación terapéutica en lesiones externas y perianales.⁹²

No obstante, recientemente en los Estados Unidos el uso de la vacuna tetravalente antiHPV fue aprobado por su ente regulador (FDA) para la población general, con una fuerte recomendación para su uso en pacientes de ambos sexos hasta 45 años, tanto si estuvieron expuestos al virus o no.⁸⁵ A pesar de que no ha sido presentada una evidencia científica fuerte, con trabajos experimentales randomizados, este organismo otorga la recomendación por ser una enfermedad prevalente en aquella franja etaria y ante la probabilidad de que la población sea beneficiada con su uso.⁸³

Debemos tomar en cuenta que la vacuna anti HPV tiene actualmente un precio de mercado de 135 dólares estadounidenses por dosis en Argentina, siendo necesarias las tres dosis recomendadas. La mayoría de las obras sociales cubren el 40 % del precio de venta. En el sector público las vacunas disponibles están destinadas a los pacientes que serán vacunados a los 11 años.⁹⁰

En diciembre de 2017 la ANMAT publicó una revisión sistemática sobre el uso de la vacuna antiHPV en la población general y aconseja su utilización debido a su efectividad en forma preventiva.⁸⁹ Sin embargo, advierte sobre su uso en forma terapéutica, considerando que no es efectiva para ello. La cita de la autora Bruni, que menciona la bibliografía, es una revisión sistemática de investigadores de los laboratorios Merck y dice claramente que la vacuna no fue terapéutica en el tratamiento del cáncer de cérvix. No hace mención sobre el efecto terapéutico en lesiones benignas perianales, sugiriendo que deben realizarse estudios sistemáticos randomizados.⁹²

Asimismo, existen en la bibliografía consultada artículos que avalan el uso de la vacuna en forma terapéutica, pero presentan un sesgo elevado por el escaso número de casos y que no son randomizados.^{93,94}

Por otro lado, la vacuna mostró una alta eficacia en el tratamiento de las displasias epiteliales severas (SIL), con altos índices de remisión y de curación.⁸⁴

En la casuística analizada en el presente estudio el porcentaje de curación fue del 83,33% en el grupo que recibió la vacuna antiHPV, con un índice de recidivas del 16.67%. De estas recidivas, el 80% fueron leves y se presentaron más tardíamente que en el grupo control no vacunado.

Los resultados obtenidos, aquí presentados, son promisorios y deben ser analizados dentro de las limitaciones de esta investigación, la cual, al ser retrospectiva, de una serie de casos y de un solo profesional, tiene un nivel de evidencia bajo. Asimismo, el tamaño muestral y la existencia de sesgos como la no randomización en la selección del procedimiento puede ser otro condicionante de la potencia de la investigación que, como señalamos en la página 22 debe considerarse como estudio piloto, de tipo exploratorio.⁸⁸

Por lo tanto, dado que la aplicación de la vacuna es inocua en la población ya infectada, de aprobarse su uso para el tratamiento de la enfermedad perianal recidivada, cambiaría radicalmente la forma de tratar esta enfermedad ya que en la actualidad no hay indicación formal para aplicar la vacuna en pacientes que ya se encuentran enfermos.^{4,15}

Por lo expuesto, es necesaria una reevaluación en la indicación de estas vacunas, ya que tienen una probable aplicación terapéutica, abogando por que sean incluidas en el Plan Médico Obligatorio (PMO).

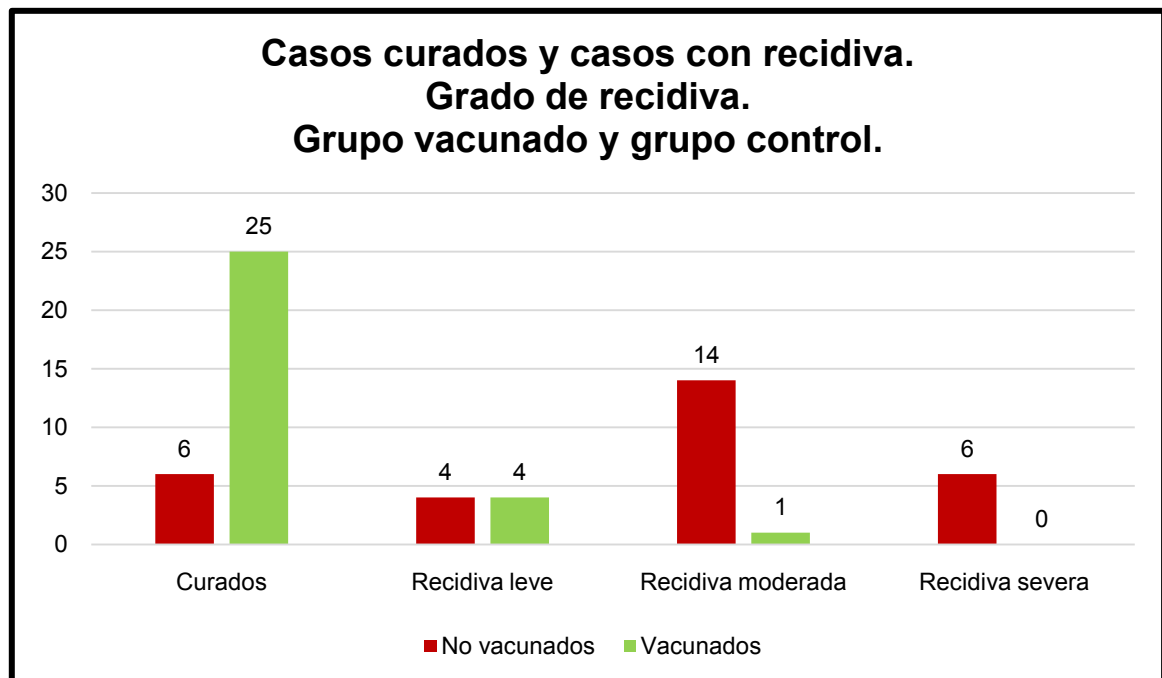
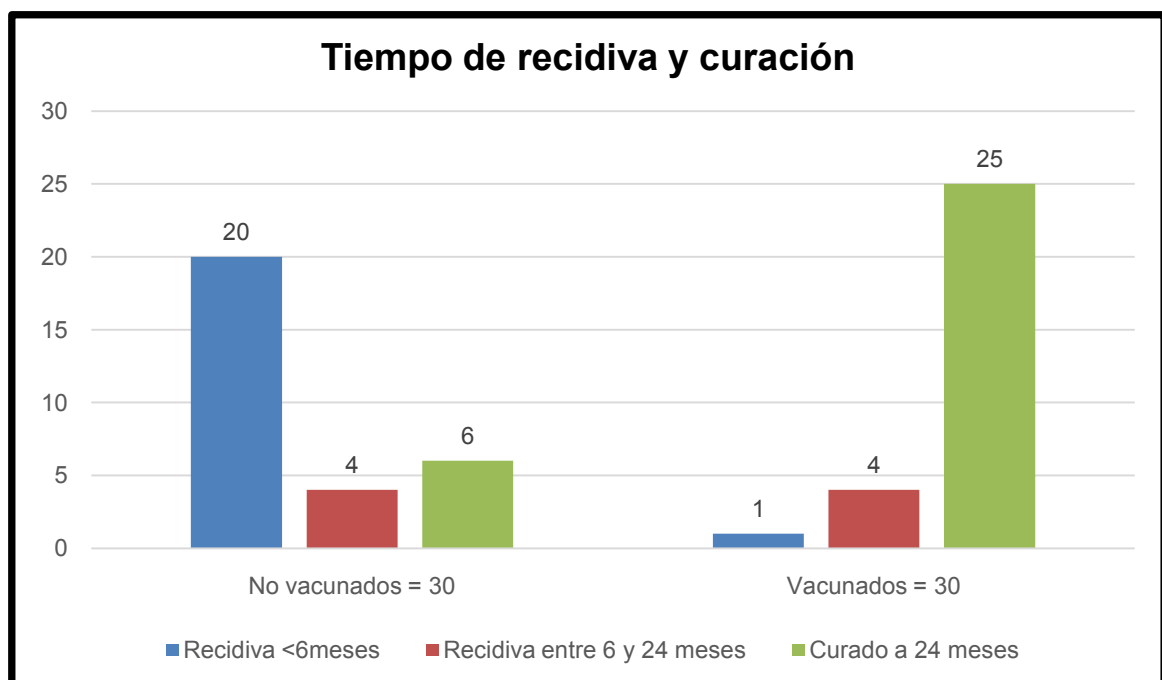
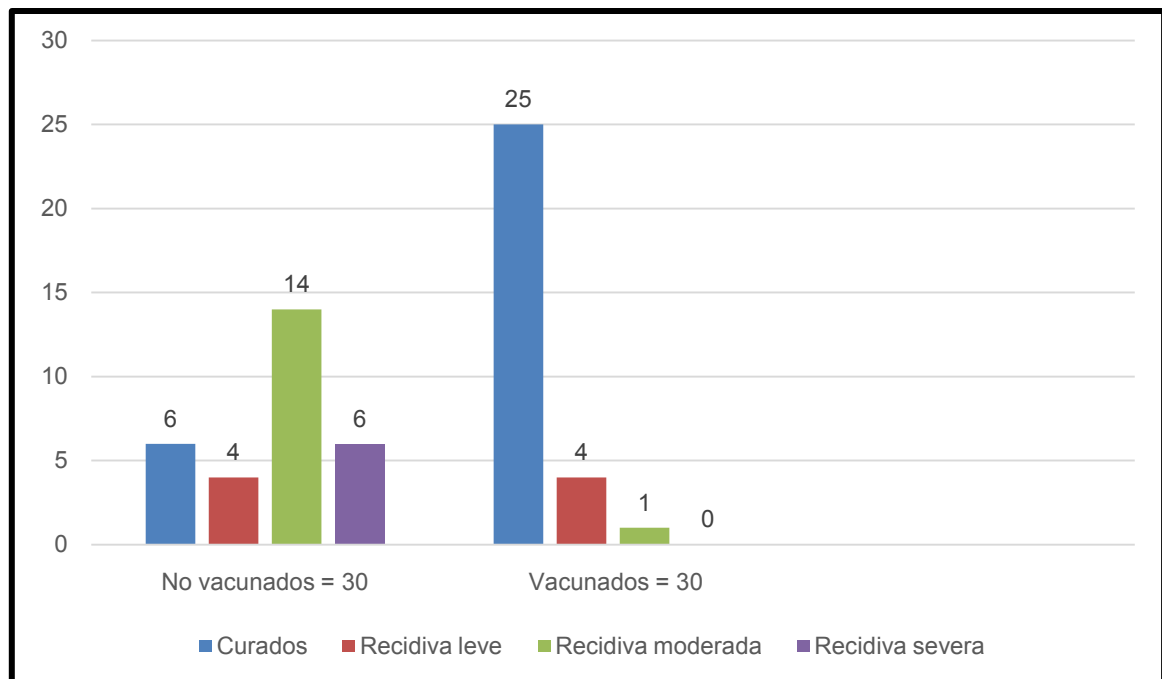
PACIENTES CURADOS Y PACIENTES CON RECIDIVAS.**GRÁFICO 1. Pacientes curados y pacientes con recidivas.
Grupo no vacunado y grupo vacunado****GRÁFICO 2. Tiempo de recidiva y pacientes curados.
Grupo no vacunado y grupo vacunado.**

GRÁFICO 3. Evolución.
Grupo no vacunado y grupo vacunado.



CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio inducen a pensar que la vacunación anti HPV podría tener indicación terapéutica para el tratamiento de la condilomatosis perianal recidivada dado que su aplicación se asocia con una reducción de los índices y de la severidad de recaídas a los 24 meses de seguimiento.

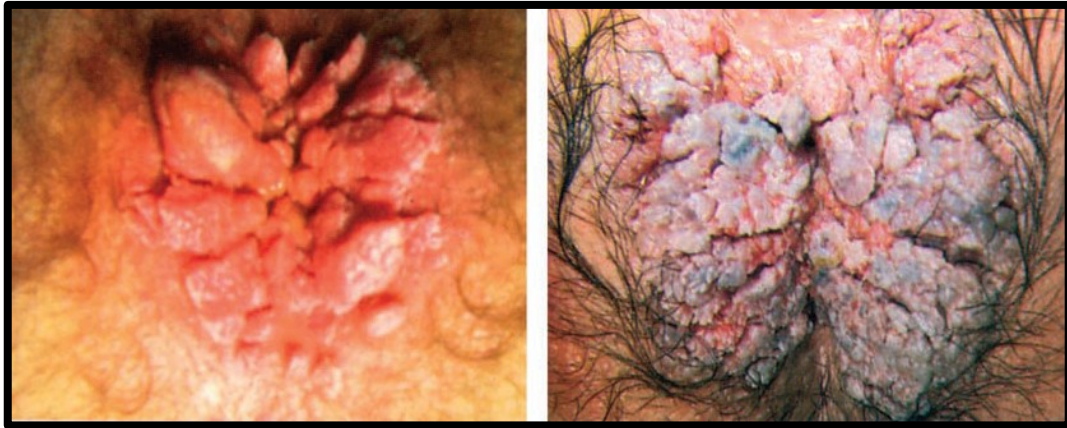
La vacuna antiHPV podría ser evaluada para su eventual inclusión en el Programa Médico Obligatorio para pacientes que presentan condilomatosis perianal recidivada.

ANEXOS

ANEXO 1

CONDILOMATOSIS PERIANAL. VISTA MACROSCÓPICA.

(46. Gordon Phillip y col. [2007]). Principles and Practice of the Surgery of the Colon, Rectum and Anus- Third Edition).



ANEXO 2

HISTOPATOLOGÍA DEL CONDILOMA ACUMINADO.

(46.-Gordon Phillip y col. [2007]). Principles and Practice of the Surgery of the Colon, Rectum and Anus- Third Edition).



ANEXO 3

CUADRO COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS MEDIANTE EL EMPLEO DE DIFERENTES TERAPIAS

(Gordon Phillip y colaboradores [2007]). Principles and Practice of the Surgery of the Colon, Rectum and Anus. Third Edition.)⁴⁶

MÉTODO	ÍNDICE DE CURACIÓN (%)	ÍNDICE DE RECURRENCIA < 6 MESES (%)
CRIOTERAPIA	83	28
PODOFILINA	65	39
ACIDO TRICLOROACÉTICO	81	36
LASER CO ₂	89	8
ELECTROCOAGULACIÓN	93	24
RESECCIÓN QUIRÚRGICA	93	24
5-FLUORURACILO	71	13
INTERFERÓN ALFA	52	25

ANEXO 4

Composición de la vacuna tetravalente

(Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellasagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 342-54.)⁹²

Proteína L1 del papiloma humano tipo 6	20 mcg
Proteína L1 del papiloma humano tipo 11	40 mcg
Proteína L1 del papiloma humano tipo 16	40 mcg
Proteína L1 del papiloma humano tipo 18	20 mcg
Aluminio (como adyuvante sulfato de hidrofosfato de aluminio amorfo)	225 mcg
Cloruro de sodio	9,56 mcg
L-histidina	0,78 mcg
Polisorbato 80	50 mcg
Borato de sodio	35 mcg

Composición de la vacuna bivalente

(Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellasagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 342-54.)⁹²

Proteína L1 del papiloma humano tipo 16	20 mcg
Proteína L1 del papiloma humano tipo 18	20 mcg
Adyuvada con AS04 que contiene:	
Hidróxido de aluminio AL(OH ₃)	500 mcg
Monofosforil lípido A (MLP)	50 mcg

Vía de administración: Intramuscular en el deltoides.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable por vía intramuscular.

Presentaciones: Vial monodosis de 0,5 ml

ANEXO 5

Características de las vacunas VLP de VPH

Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellasagué X.⁹²

	Gardasil	Cervarix™	Gardasil 9
Fabricante	Meck & Co. Inc.	Glaxo Smith Kline	Merck & Co., Inc.
Tipos de VPL	6/11/16/18	16/18	6/11/16/18/31/33/45/52/58
Dosis de proteína L1	20/40/40/20 µg	20/20 µg	30/40/60/40/20/20/20/20 µg
Células productoras	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura del pan que expresa L1)	Línea celular del insecto <i>Trichoplusia ni</i> (Hi-5) infectada con baculovirus recombinante que expresa L1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura del pan) que expresa L1
Adyuvante	225 µg de hidrofosfato sulfato de aluminio	AS04 (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A)	500 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
Pauta de administración	0, 2, 6 meses ¹ Intramuscular deltoides	0, 1, 6 meses ² Intramuscular deltoides	0, 2, 6 meses Intramuscular deltoides

VLP: partícula similar a virus; VPH: virus del papiloma humano.

Fuentes: Inglis et al. y fichas técnicas de Gardasil 9, Gardasil y Cervarix.

¹ Pauta alternativa de 2 dosis en niñas de 9 – 13 años (0, 6 meses).

² Pauta alternativa de 2 dosis en niñas de 9 – 14 años (separadas entre 5 y meses).

ANEXO 6

Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad.

Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellasagué X.⁹²

Población estudiada	Resultado	Vacuna tetravalente	Vacuna bivalente	Vacuna monovalente
Mujeres jóvenes (16 a 26 años)	Eficacia frente a infección Eficacia frente a CIN2+ Eficacia frente a CIN 3 Eficacia frente a VIN/VaIN 3/3 Eficacia frente a verrugas genitales Eficacia frente a infección anal Eficacia frente a infección oral Protección cruzada parcial frente a infección Protección cruzada parcial frente a CIN2+ Eficacia terapéutica Seguridad	√ √ √ √ √ ? ? √ √ √ x +++	√ √ √ √ NA √ √ √ √ √ x +++	√ √ √ ? √ ? ? ? ? ? x +++
Mujeres adultas (25 – 45 años)	Eficacia frente a infección Eficacia frente a CIN2+ Inmunogenicidad Protección cruzada parcial frente a infección Seguridad	√ √ √ ? +++	√ ? √ √ +++	? ? ? ? ?
Hombres jóvenes (16 – 26 años)	Eficacia frente a infección Eficacia frente a verrugas genitales Eficacia frente a infección anal Eficacia frente a AIN2+ Seguridad	√ √ √ √ +++	? NA ? ? +++	? ? ? ? ?
Pre-adolescentes (10 a 14 años)	Inmunogenicidad Seguridad	√ +++	√ +++	√ √

√: demostrada; ?: no demostrada; +++: muy alta; x: ninguna; NA: no aplica porque o era objetivo. AIN: neoplasia intraepitelial anal; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal; VIN: neoplasia intraepitelial vulvar; VPH: virus del papiloma humano.

^a: Comunicación a congresos, todavía sin publicar.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEPCC-Guía: Condilomas acuminados. Publicaciones Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Edición 1º, noviembre de 2015.
2. Fruscalzo A, Londero AP, Bertozzi S, Lellè RJ. (2016). Second-generation prophylactic HPV vaccines: current options and future strategies for vaccines development. *Minerva Med*; 107(1): 26-38.
3. Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE (2016). Comparison of 2-Dose and 3- Dose 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Schedules in the United States: A Cost-effectiveness Analysis-*J Infect Dis*. 214(5): 685–688.
4. Aguiar C; Jaumandreu S; Alvarez Sanin C; Rodriguez Alvarez MC; Ortega C. (2015)- HPV Rectal lesions, diagnosis with anal PAP and high resolution anoscopy with biopsies. First series in Uruguay- *Rev Med Urug*; 31: 97-102.
5. Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, et al. Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis*. 2008;198:827–35.
6. Zur Hausen H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. Review. *JNCI* 2000; 92(9): 690-8.
7. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, et al. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis*. 2007;196:1128–36.
8. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 90. Lyon, France: IARC; 2007. Human papillomaviruses. <http://screening.iarc.fr/doc/mono90.pdf>.
9. Giuliano AR, Papenfuss MR, Fulp W, et al. Incidence and clearance of type specific human papillomavirus infections in men ages 18-70 years. *Lancet* 2011 Mar 12; 377(9769): 932–940.
10. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928–43.
11. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915–27.
12. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199:936–44.
13. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic non-vaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199:926–35.
14. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:271–8.
15. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis*. 2002;186:1396–402.
16. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006;194:1044–57.

17. Grassegger A, Hopel R, Hussl H, Wicke K, Fritsch P. Buschke–Lowenstein tumor infiltrating pelvic organs. *Br J Dermatol* 1994; 130:221–225.
18. Kibrite A, Zeitouni NC, Cloutier R. Aggressive giant condyloma acuminatum associated with oncogenic human papilloma virus: a case report. *Can J Surg* 1997; 40:143–145.
19. Elliot MS, Werner JD, Immelman EJ, Harrison AC. Giant condyloma (Buschke–Loewenstein tumor) of the anorectum. *Dis Colon Rectum* 1979; 22:497–500.
20. Gingrass PJ, Bubrick MP, Hitchcock CR, Strom RL. Anorectal verrucous squamous carcinoma: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1978; 21:120–122.
21. Lee SH, McGregor DH, Kuziez MN. Malignant transformation of perianal condyloma acuminatum. A case report with review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:462–467.
22. Prioleau PG, Santa Cruz MJ, Meyer JS, Bauer WC. Verrucous carcinoma. A light and electron microscopic, autoradiographic, and immunofluorescence study. *Cancer* 1980; 45:2849–2857.
23. Creasman C, Haas PA, Fox TA Jr, Balazs M. Malignant transformation of anorectal giant condyloma acuminatum (Buschke–Loewenstein tumor). *Dis Colon Rectum* 1989; 32:481–487.
24. Trombetta LJ, Place RJ. Giant condyloma acuminatum of the anorectum: trends in epidemiology and management: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1878–1886.
25. Balthazar EJ, Streiter M, Megibow AJ. Anorectal giant condyloma acuminatum (Buschke–Loewenstein tumor): CT and radiographic manifestations. *Radiology* 1984; 150:651–653.
26. Bjork M, Athlin L, Lundskog B. Giant condyloma acuminatum (Buschke–Lowenstein tumor) of the anorectum with malignant transformation. *Eur J Surg* 1995; 161:691–694.
27. Dailing J, Weiss N, Klopfenstein L, Cochran L, Chow W, Daifuku R. Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA* 1982; 247:1988–1990.
28. Holly E, Whittemore A, Aston D, Nickoloff B, Kristiansen J. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1726–1731.
29. Melbye M, Cote TR, Kessler L, Gail M, Biggar RJ. High incidence of anal cancer among AIDS patients. The AIDS/Cancer Working Group. *Lancet* 1994; 343:636–639.
30. Metcalf AM, Dean T. Risk of dysplasia in anal condyloma. *Surgery* 1995; 118:724–726.
31. Carter PS, de Ruiter A, Whatrup C, et al. Human immunodeficiency virus infection and genital warts as risk factors for anal intraepithelial neoplasia in homosexual men. *Br J Surg* 1995; 82:473–474.
32. Beckmann AM, Daling JR, Sherman KJ, et al. Human papillomavirus infection and anal cancer. *Int J Cancer* 1989; 43:1042–1049.
33. Palmer JG, Scholefield JH, Coates PJ, et al. Anal cancer and human papillomaviruses. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:1016–1022.
34. Kirgan D, Manalo P, Hall M, McGregor B. Association of human papilloma virus and colon neoplasms. *Arch Surg* 1990; 125:862–865.
35. Longo WE, Ballantyne GH, Gerald WL, Modlin M. Squamous cell carcinoma in situ in condyloma acuminatum. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:503–506.
36. Sawyers JL. Squamous cell cancer of the perianus and anus. *Surg Clin North Am* 1972; 52:935–941.

37. Butler TW, Geftter J, Kleto D, Shuck EH, Ruffner BW. Squamous cell carcinoma of the anus in condyloma acuminatum. Successful treatment with preoperative chemotherapy and radiation. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 293–295.
38. Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:763–766.
- 39- Chanal J, Fouéré S, Yassir-Oria F, Spenatto N, Bouscarat F, Picot E, Martinet P, Vernay-Vaisse C, Pelletier F, Courtieu C, Baclet V, Bernier C, Aymar-Moulene D, Dupuis-Fourdan F, Passeron A, Bara-Passot C, Pinault AL, Misery L, Janier M, Dupin N; l'association MST-SIDA de la Société française de dermatologie (2016)- CONDYDAV: A multicentre observational study of patients presenting external genital warts in France- *Ann Dermatol Venereol*. 143(11):675-681.
- 40- Comal Alyssa (2008). Anal and perianal squamous carcinomas and high-grade intraepithelial lesions exclusively associated with low risk HPV genotypes 6 and 11- *Rev Argent coloproctología*, 19 (2):103-111.
- 41- Fernández Serrano, J. L.; Castro Santiago, M. J.; Fernández Morillo, A.; Bazan Hinojo, C., Casado Maestre M. D., Sánchez Ramírez, López Zurera M.; Pérez Goma R. D.; Bengoechea Trujillo A.; Roldán Ortiz S.; Mayo Ossorio M. A.; Pacheco C García J. M. (2013)- Lesiones intraepiteliales anales: opciones de 'screening' y tratamiento- *Cir. Andal.*; 24: 12-17.
42. Persson G, Andersson K, Krantz I. Symptomatic genital papillomavirus infection in a community. Incidence and clinical picture. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:287–290.
43. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423–428.
44. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CAMJ* 2000; 163:503–508.
45. Chuang TY, Perry HO, Kurland LT, et al. Condyloma acuminatum in Rochester, Minn, 1950–1978. II. Anaplasias and unfavorable outcomes. *Arch Dermatol* 1984; 120:476–83.
46. Gordon Phillip, Nivatvongs Santhat. Principles and Practice of the Surgery of the Colon, Rectum and Anus - Third Edition. Informa Healthcare, USA. 2007.
47. Swerdlow DB, Salvati EP. Condyloma acuminatum. *Dis Colon Rectum* 1971; 14:226–229.
48. Breese P, Judson FN, Penley KA, Douglas JM. Anal human papillomavirus infection among homosexual and bisexual men: prevalence of type-specific infection and association with human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis* 1995; 22:7–14.
49. Landsberg K, Bear RA. Severe condyloma acuminata in a renal transplant recipient. *Am J Nephrol* 1986; 6:325–326.
50. Carr G, William DC. Anal warts in a population of gay men in New York City. *Sex Transm Dis* 1977; 4:56–57.
51. Syrjanen SM, Von Krough G, Syrjanen KJ. Detection of human papillomavirus DNA in anogenital condylomata in men using in-situ DNA hybridization applied to paraffin sections. *Genitourin Med* 1987; 63:32–39.
52. Handley JM, Maw RD, Lawther H, Homer T, Bharucha H, Dinsmore WW. Human papillomavirus DNA detection in primary anogenital warts and cervical low-grade intraepithelial neoplasia in adults by in-situ hybridization. *Sex Transm Dis* 1992; 19:225–229.
53. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3–8.
54. Sohn N, Robilotti JG. The gay bowel syndrome, a review of colonic and recta conditions in 200 male homosexuals. *Am J Gastroenterol* 1977; 67:478–484.

55. Hillman RJ, Botcherby M, Ryait BK, Hanna N, Taylor-Robinson D. Detection of human papillomavirus DNA in the urogenital tracts of men with anogenital warts. *Sex Transm Dis* 1993; 20:21–27.
56. Miller RA. Podophyllin. *Int J Dermatol* 1985; 8:491–498.
57. Bonne W, Elswick RK, Bailey-Farchione A, et al. Efficacy and safety of 0.5% podofilox solution in the treatment and suppression of anogenital warts. *Am J Med* 1994; 96:420–425.
58. de la Fuente SG, Ludwig KA, Mantyh CR. Preoperative immune status determines anal condyloma recurrence after surgical excision. *Dis Colon Rectum* 59. Gabriel G, Thin RNT. Treatment of anogenital warts. Comparison of trichloroacetic acid and podophyllin versus podophyllin alone. *Br J Venereal Dis* 1983; 59:124–126.
- 59- Beutner KR, Wiley DJ. Recurrent external genital warts: A literature review. *Papillomavirus Report* 1997; 69-74.
60. Damstra RJ, van Vloten WA. Cryotherapy in the treatment of condylomata acuminata: A controlled study of 64 patients. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17:273–276.
61. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134:25–30.
62. Garland S, Sellors J, Wikstrom A, et al. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts; results of an open label, multicentre Phase III trial. *International J STD AIDS* 2001; 12:722–729.
63. Billingham RP, Lewis FC. Laser versus electrical cautery in the treatment of condylomata acuminata of the anus. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155: 865–867.
64. Gollock JM, Slatford K, Hunter JM. Scissor excision of anogenital warts. *Br J Venereal Dis* 1982; 58:400–401.
65. Carrozza PM, Merlani GM, Burg G, Hafner J. CO₂ laser surgery for extensive, cauliflower-like anogenital condylomata acuminata: retrospective long-term study on 19 HIV-positive and 45 HIV-negative men. *Dermatology* 2002; 205:255–259.
66. Alam M, Stiller M. Direct medical costs for surgical and medical treatment of condylomata acuminata. *Arch Dematol* 2001; 137:337–341.
67. Congilosi SM, Madoff RD. Current therapy for recurrent and extensive anal warts. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1101–1107.
68. Puy-Montbrun Denis J, Ganansia R, Mathoniere F, Le Marchand N, Arnous-Dubois N. Anorectal lesions in human immunodeficiency virus infected patients. *Int J Colorectal Dis* 1992; 7:26–30.
69. Beck DE, Jaso RG, Zajac RA. Surgical management of anal condylomata in the HIV-positive patient. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:180–183.
70. Scholefield JH, Northover JMA, Carr ND. Male homosexuality, HIV infection and colorectal surgery. *Br J Surg* 1990; 70:493–496.
71. Palefsky JM. HPV infection in men. *Dis Markers*. 2007; 23:261–72.
- 72- Zou H1, Tabrizi SN2, Grulich AE3, Hocking JS4, Bradshaw CS5, Cornall AM6, Morrow A7, Prestage G8, Law MG3, Garland SM2, Chen MY9, Fairley CK10. (2015). Site-specific human papillomavirus infection in adolescent men who have sex with men (HYPER): an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* ;15(1):65-73.
73. Siddiqui MA1, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil). *Drugs*. 2006;66(9):1263-71.

74. Fairley CK1, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination program for young women. *Sex Transm Infect.* 2009 Dec;85(7):499-502.
75. Malagón T1, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Oct;12(10):781-9.
76. Nygård M., Saah A., Munk Ch., Tryggvadottir L., Enerly E., Hortlund M., Sigurdardottir L. G., Vuocolo S., Kjaer S. K. et al- (2015)- Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*; 22(8): 943–948.
77. Hillman R., Giuliano A. R., Palefsky J. M., Goldstone S., Moreira E. D., Jr., Vardas E., Aranda C., Jessen H., Ferris D. G., Coutlee F., Brooke Marshall J., Vuocolok S., Haupt R. M., Guris D., Garner E. I. O. Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus (Type 6/11/16/18) Vaccine in Males 16 to 26 Years Old.- *Clin Vaccine Immunol.* 2012 Feb;19(2):261-7.
78. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, Quiterio M, Lazcano-Ponce E. (2015) - Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years) -The MAM Study- *Vaccine.* 13;33(42):5640-6.
79. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, Nene BM, Esmay PO, Joshi S, Poli UR, Jivarajani P, Verma Y, Zomawia E, Siddiqi M, Shastri SS, Jayant K, Malvi SG, Lucas E, Michel A, Butt J, Vijayamma JM, Sankaran S, Kannan TP, Varghese R, Divate U, Thomas S, Joshi G, Willhauck-Fleckenstein M, Waterboer T, Müller M, Sehr P, Hingmire S, Kriplani A, Mishra G, Pimple S, Jadhav R, Sauvaget C, Tommasino M, Pillai MR; Indian HPV Vaccine Study Group. (2016) - Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*; 17(1):67-77.
80. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, Bautista O, Shields C, Vuocolo S, Luxembourg A. (2015) Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine-* 27;33(48):6855-64.
81. Wise LD, Wolf JJ, Plitnick LM. Evaluation of a 9-valent HPV vaccine in Sprague-Dawley rats: Nonclinical studies assessing general, reproductive, and developmental toxicity. *Am J Transplant.* 2013 Sep; 13(9): 2411–2417.
82. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonog J, Ault K, Clavel C, Luna J, Myers E, Hood S, Bautista O, Bryan J, Taddeo FJ, Esser MT, Vuocolo S, Haupt RM, Barr E, Saah A. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet.* 2009 Jun 6;373(9679):1949-57.
83. FDA News Release: La FDA aprueba el uso ampliado de Gardasil 9 para incluir a personas de 27 a 45 años de edad. -October 05, 2018.
84. Palefsky J., Giuliano A., Goldstone S., Moreira E. Jr, Aranda C., Jenson H., Hillman R., Ferris D., Coutlee F., Stolet M., Marshall B., Radley D. MS, Vuocolo S., Haupt R., Guris D., Garner E. (2011) - HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia- *N Engl J Med*, 365:1576-1585.
- 85-Yih WK, Greene SK, Zichittella L, Kulldorff M, Baker MA, de Jong JL, Gil-Prieto R4, Griffin MR5, Jin R, Lin ND, McMahonill-Walraven CN, Reidy M, Selvam N, Selvan MS, Nguyen MD. Evaluation

- of the risk of venous thromboembolism after quadrivalent human papillomavirus vaccination among US females. *Vaccine*. 2016 Jan 2;34(1):172-8.
86. Kumar D., E. R. Unger, G. Panicker, P. Medvedev, L. Wilson,1and A. Humar. Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2013 Sep; 13(9): 2411–2417.
87. Printz C (2015) FDA approves Gradualism 9 for more types of HPV-Cancer.15;121:1156-7.
88. Garland S, Kjaer S, Muñoz N, Block S, Brown D, Mark J, DiNubila J et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 519-27.
89. ANMAT- Vacuna del virus del papiloma humano: seguridad y eficacia- Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria -. Ministerio de Salud de la Nación, 2017.
90. Ministerio de Salud, República Argentina. Vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) 2017 - Incorporación de la vacunación contra VPH en varones- Fortalecimiento de la vacunación contra VPH en mujeres.
91. Wheeler C, Skinner S, Del Rosario M, Garland S, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1154–68.
92. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellasagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 342-54.
93. Kreuter A, Waterboer T, Wieland U. Regression of cutaneous warts in a patient with WILD syndrome following recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Arch Dermatol* 2010;146:1196-7.
94. Landis MN, Lookingbill DP, Sluzevich JC. Recalcitrant plantar warts treated with recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Am Acad Dermatol* 2012;67: 73-4.