



FUNDACION H. A. BARCELO
FACULTAD DE MEDICINA

IUCS, Facultad de Medicina **Fundación H. A. Barceló:**



“CURSO INTERNACIONAL DE INVESTIGACION”

**Cursantes: Ignacio Antonio Freyre; Patricia Violeta Gómez;
Fernando Rubén Strangi.***

**Trabajo: “Vacuna contra el HPV. Beneficios de la vacunación
en ambos sexos”.**

Lugar: Buenos Aires, Noviembre de 2012.

***Alumnos del Internado Rotatorio, Facultad de Medicina, Fundación H. A. Barceló**

RESUMEN:

Título: Vacuna contra el HPV. Beneficios de la vacunación en ambos sexos.

Autores: Ignacio Antonio Freyre; Patricia Violeta Gómez; Fernando Rubén Strangi.

Padrino: Dra. Patricia Scordino. (Matrícula N° 122.370)

Lugar y Fecha: Hospital Militar Central, Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich. División: Ginecología y Obstetricia, Buenos Aires, 2012.

Objetivo: Analizar estudios que demuestren, que la vacunación frente al VPH en mujeres disminuye la carga de enfermedad, con posibles beneficios indirectos sobre la población masculina, en cuanto a salud y calidad de vida.

Material y Método: Se utilizaron historias clínicas y resultados de tratamientos, bibliografía de experiencias y análisis de otros trabajos. Se revisaron 287 historias clínicas de los pacientes atendidos en el Sector de Ginecología. Se calcularon promedios y porcentajes para las distintas variables.

Resultados: La edad media de presentación en ambos sexos es de 27 años, Las localizaciones son por contacto sexual. 84 pacientes que fueron diagnosticadas o tratadas por verrugas genitales y/o lesiones de cuello cervical producto de HPV, se constato en dichas historias clínicas que se cito a las parejas de aquellas mujeres y se los envió al servicio de urología, sobre un total de 53 pacientes, 47 evidenciaron lesiones verrugosas (88,6%) en área balano prepucial, tronco del pene, y escroto.

Conclusiones: Pudiendo constatar las lesiones en las parejas de las pacientes analizadas, llegamos a la conclusión que la vacunación contra el HPV, no solo es beneficiosa para las mujeres, sino que es primordial, dada la casuística, para proporcionar inmunidad indirecta y prevención de contagio de estas lesiones en varones.

Palabras Claves: Cáncer de cuello uterino, Virus del papiloma humano (VPH), Beneficios, Ambos sexos.

ABSTRACT:

Title: HPV vaccine. Benefits of vaccination in both sexes.

Author: Ignacio Antonio Freyre; Patricia Violeta Gómez; Fernando Rubén Strangi.

Mentor: Dra. Patricia Scordino (register N° 122.370).

Place and Date: Central Military Hospital, Surgeon Dr. Cosme Argerich. Division: Gynecology and Obstetrics. Buenos Aires, 2012.

Objective: Analyze studies demonstrating that vaccination against HPV in women decreasing the burden of disease, with possible indirect benefits on the male population, in terms of health and quality of life.

Material and Methods: We used medical records and results of treatments, literature and analysis of experiences of other work. We reviewed medical records of 287 patients seen in the area of gynecology. Averages and percentages were calculated for the different variables.

Results: The mean age of onset in both sexes is 27 years, The locations are through sexual contact. 84 patients who were diagnosed or treated for genital warts and / or cervical neck injuries HPV product, was found in these case histories cited pairs of those women and sent them to the urology department of a total of 53 patients, 47 showed verrucous lesions (88.6%) in balanopreputial area, penile shaft, and scrotum.

Conclusions: Injuries may find partners of patients analyzed, we conclude that HPV vaccination is not only beneficial for women, but it is essential, given the casuistry, to provide indirect immunity and prevention of transmission of these lesions in men.

Key words: Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), Benefits, both sexes.

INTRODUCCIÓN:

El VPH representa la infección de transmisión sexual más frecuente. A escala mundial, es el responsable de un 5,2% de todos los tumores humanos, correspondiendo un 2,2% a los países desarrollados, y un 7,7% a los países en vías de desarrollo (15,22). El 70-80% de las mujeres y los hombres sexualmente activos, han estado expuestos al virus en algún momento de su vida (16,19).

Se estima la existencia de 310 millones de portadoras de VPH, de las cuales 27 millones corresponderían a condilomas acuminados y 68.400 casos de cáncer de vulva, vagina, ano, pene y cavidad orofaríngea (2,17).

Se estima que 30 millones de mujeres y hombres desarrollan verrugas anogenitales (condiloma acuminado) o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grado de bajo grado cada año, lo que puede estar subestimado debido a la presentación inadecuada de los informes de diferentes países y a una incidencia cada vez mayor, con el paso del tiempo (4,10,43).

Aunque en las personas inmunocompetentes muchas lesiones de grado bajo del tracto genital inferior remiten en forma espontánea, este tipo de lesiones contribuye en gran medida a la carga clínica y económica de la enfermedad por HPV en las mujeres (38).

Las implicancias psicosociales y económicas del condiloma son importantes y reflejan, en parte, las elevadas tasas de transmisión y la escasez de opciones terapéuticas para lograr respuestas prolongadas (8,33).

La NIC de grado I puede contener una variedad de tipos de HPV de riesgo bajo o alto, mientras que las verrugas anogenitales son (hasta en un 90% de los casos) (36,50) causadas por cualquiera de los 2 tipos de HPV de bajo riesgo, es decir, los tipos 6 y 11 (3,39,47).

La vacuna tetravalente contra el HPV (con los tipos 6, 11, 16, y 18) puede prevenir al 70% de los cánceres del cuello uterino y al 90% de los condilomas, provocados por los tipos 16 y 18 y 6 y 11, respectivamente (1,13,25).

En los ensayos clínicos se comprobó que la vacuna tuvo una eficacia del 99% contra la NIC de grado II-III o el adenocarcinoma in situ. Estos datos permitieron la aprobación de la licencia para la vacuna en casi 100 países, destinada a la prevención del cáncer cervical, las lesiones precursoras del cáncer cervical y el condiloma en niñas y mujeres de 9 a 26 años (43,44). En algunos países, también fue aprobada para los cánceres vulvar y vaginal (11,37).

La mayoría de los efectos secundarios de la vacunación, fueron de intensidad leve o moderada. El más frecuente fue reacción en el lugar de inyección, que cursó con dolor, tumefacción y enrojecimiento. El síntoma sistémico más común fue cefalea, aunque sin significación estadística frente a placebo (36,41).

Numerosos trabajos en la literatura defienden la vacunación de ambos sexos, hombres y mujeres (37,40,47). Aunque las secuelas de la infección por VPH en el hombre serían menos graves, especialmente en los varones heterosexuales, el sexo masculino es un importante vector de transmisión de la enfermedad (6,9,44).

Por tanto, si se incluyeran en los programas de vacunación adolescentes y adultos varones, se produciría un incremento global de la inmunidad y una disminución de la incidencia de cáncer de cérvix en la mujer y de verrugas y cáncer anal y genital en varones homosexuales (5,19,46). Por otra parte, algunos estudios sugieren que podría existir una respuesta inmunitaria diferencial a la infección natural por VPH, según género (20,36).

La frecuencia de lesiones en varones, demuestra claramente, que es fundamental la vacunación en mujeres, para reducir la incidencia del contagio en ambos sexos.

MATERIAL Y METODOS:

Se utilizaron historias clínicas y resultados de tratamientos, bibliografía de experiencias y análisis de otros trabajos. Se calcularon promedios y porcentajes para las distintas variables.

Se revisaron 287 historias clínicas de los pacientes atendidos en el Hospital Militar Central, Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich. División: Ginecología y Obstetricia, Sector: Ginecología, que correspondieron al período entre Febrero – Agosto 2012.

Se seleccionaron aquellos pacientes que fueron diagnosticados o tratados por verrugas genitales y/o lesiones de cuello cervical producto del Virus del Papiloma Humano (HPV).

De la casuística estudiada, un total de 84 pacientes fueron tratadas por HPV, de éstas historias clínicas y consultas, se desprendieron interconsultas y tratamientos a sus parejas en servicio de Urología para tratamiento por lesiones verrugosas en área balano prepucial, tronco del pene, y escroto, producidas por el HPV.

Se calcularon porcentajes de mujeres y varones que presentaron esta patología, la edad media y la frecuencia de las distintas localizaciones de tales lesiones. En cuanto a la localización, se calculó el porcentaje de aparición para cada localización y, para comparar entre ambos sexos, se obtuvo la frecuencia de aparición. Se aplicó la prueba de Chi cuadrado para evaluar la diferencia.

Para las pruebas estadísticas utilizadas, se consideró como significativo a todo valor de p menor a 0.05.

Se investigaron diferencias entre sexo de las distintas variables en la presentación, se buscaron diferencias entre varones y mujeres mediante la prueba de Chi cuadrado, y se analizaron los posibles beneficios indirectos sobre la población masculina, por el efecto de la vacunación en las mujeres contra el HPV.

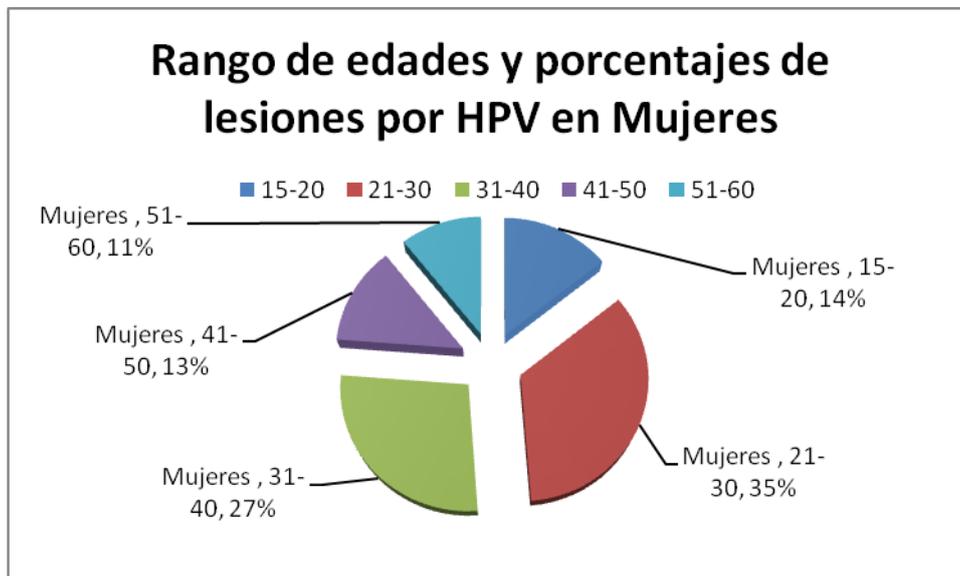
RESULTADOS:

De 84 pacientes que fueron diagnosticadas o tratadas por verrugas genitales y/o lesiones de cuello cervical producto de HPV correspondieron a mujeres con un rango de edad entre 15 y 57 años, detectándose un incremento de casos entre los 21 a 30 años, (35%).

En las historias clínicas de mujeres analizadas con diagnostico de HPV, se rescataron datos con valor analítico, para ello se tomaron diferentes rangos de edades y se las agrupo de acuerdo a este rango para tener un parámetro de comparación con la población de varones.

Lesiones por HPV en Mujeres	
Rango de edades	Mujeres
15-20	12
21-30	29
31-40	23
41-50	11
51-60	9

Total de Mujeres
84



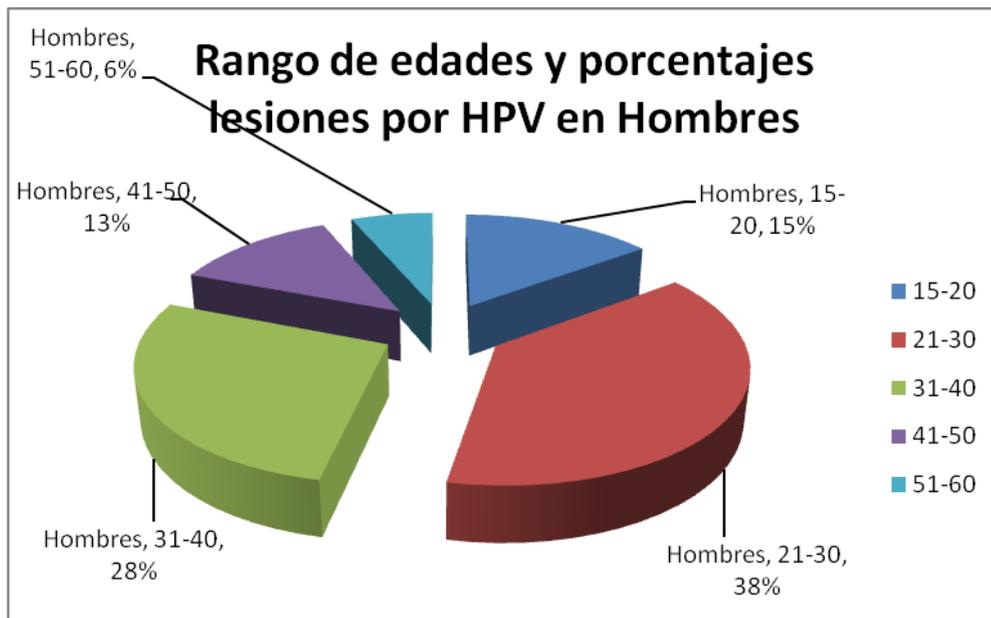
Porcentajes de Lesiones por HPV en Mujeres	
Rango de edades	Mujeres %
15-20	14%
21-30	35%
31-40	27%
41-50	13%
51-60	11%

De un rango etario de 15 a 20 años se diagnosticaron 12 mujeres con lesiones producidas por HPV es decir un (14%); de 21 a 30 años, 29 mujeres (35%); de 31 a 40 años, 23 mujeres (27%); de 41 a 50 años, 11 mujeres (13%); y en el rango de 51 a 60 años fueron diagnosticadas 9 mujeres, que representaron un total de (11%).

Por otro lado, se constato en dichas historias clínicas que se cito a las parejas de aquellas mujeres y se los envió al servicio de urología de dicho hospital, para hacerle el seguimiento correspondiente, evidenciando que sobre un total de 53 pacientes, 47 evidenciaron lesiones verrugosas (88,6%) en área balano prepuccial, tronco del pene, y escroto.

Lesiones por HPV en Varones	
Rango de edades	Varones
15-20	7
21-30	18
31-40	13
41-50	6
51-60	3

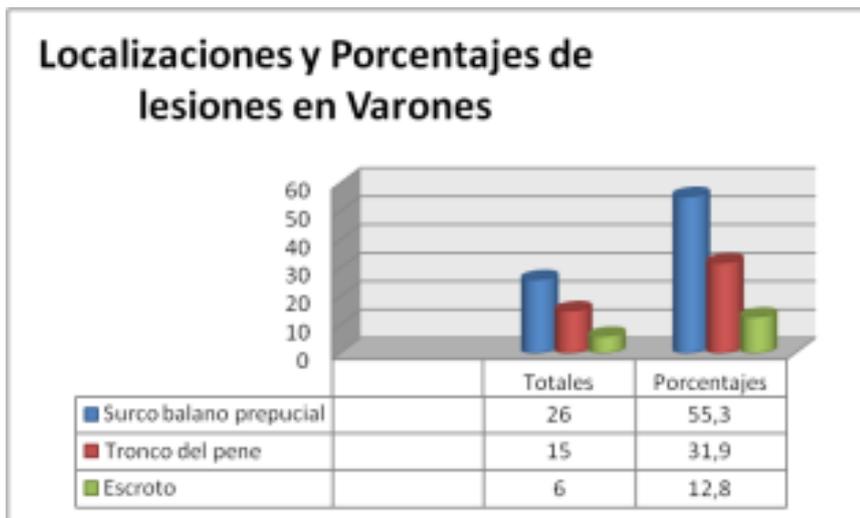
Total de Varones
47



Porcentajes de Lesiones por HPV en Varones	
Rango de edades	Varones %
15-20	15%
21-30	38%
31-40	28%
41-50	13%
51-60	6%

De un rango etario de 15 a 20 años se diagnosticaron 7 varones con lesiones producidas por HPV es decir un (15%); de 21 a 30 años, 18 varones (38%); de 31 a 40 años, 13 varones (28%); de 41 a 50 años, 13 varones (13%); y en el rango de 51 a 60 años fueron diagnosticados 3 varones, que representaron un total de (6%).

Las mismas fueron diagnosticadas como lesiones producto del virus del papiloma humano por dicho servicio. 26 de ellos poseían lesiones en el surco balano prepucial (55,3%), 15 en el tronco del pene (31,9%) y 6 en el escroto (12,8%).



El rango etario y el pico de incidencia en las lesiones fue extrapolable con el de las mujeres, alcanzando un 38 % de hombres que presentaron lesiones entre los 21 a 30 años de edad. La diferencia por sexo no es significativa de acuerdo al rango de edades de presentación.

La edad media de presentación fue de 32 años, con un rango de 15 a 60 años. Los varones tuvieron una edad media de 26 años, mientras que para las mujeres fue de 28 años. Para evaluar esta diferencia, se realizó el análisis de la variancia que demostró igualdad en la dispersión ($f=0.84$; $p=0.69$), y luego se realizó la prueba de T que no resultó significativa para esta muestra ($t= 1.63$; $p=0.074$).

DISCUSIÓN:

De los resultados obtenidos a partir de la casuística estudiada, se observa que la edad media de presentación se encuentra aproximadamente a los 32 años, esta edad media coincide con otras poblaciones estudiadas en otros trabajos investigados (7,11,34,42). También se han encontrado trabajos en los que la edad promedio es mayor (28,37).

La incidencia de condilomas en mujeres se presenta poco después de la infección, razón por la cual el primer beneficio para la salud derivado de la vacunación será la reducción de estas lesiones (4,6,19). Se detectó un incremento de casos entre los 21 a 30 años, (35%) en nuestro trabajo de investigación, en trabajos europeos el incremento de lesiones se vio en el rango etario de 20 a 38 años (27,29,46,49). De esta manera puede apreciarse la concordancia de incidencia.

Los datos obtenidos por diferentes autores proporcionan pruebas importantes, al confirmar la proporción de los tipos 6, 11, 16 ó 18 en la enfermedad de bajo grado (37%) o, del 18% en la NIC grado I y el 87% en el condiloma (5,17,43).

El rango etario y el pico de incidencia en las lesiones fue extrapolable con el de las mujeres, alcanzando un 38 % de hombres que presentaron lesiones entre los 21 a 30 años de edad. La diferencia por sexo no es significativa de acuerdo al rango de edades de presentación.

Hasta el momento no se ha sido establecida la incidencia de condilomas y los beneficios que pueden derivar de la vacunación contra el HPV (28,33). Aunque en algunos países se ha implementado la notificación de los condilomas, estos sistemas no han sido suficientemente controlados como para permitir estimar su incidencia en forma confiable (17,24,30).

En varios trabajos se comprobó que la vacuna HPV tetravalente posee una elevada eficacia profiláctica contra las NIC y vulvovaginal de bajo grado y el condiloma, atribuidas a los tipos 6, 11, 16 y 18 de HPV, luego de un seguimiento de 42 meses (16,33,39). Este informe confirma los resultados de estudios anteriores que tuvieron un tiempo de seguimiento menor aumenta el poder estadístico de las estimaciones sobre la eficacia, debido a un seguimiento más prolongado, y proporciona evidencia de que la protección es más prolongada (8,19,22).

Los condilomas y la NIC grado I se producen a un ritmo mucho mayor que la NIC grado II/III, y se espera que mediante la vacunación pueda prevenirse el número absoluto de estos casos (20,33).

Por lo tanto, los beneficios a corto plazo de la vacunación contra el HPV en las poblaciones sexualmente activas son la reducción de los condilomas y de la NIC de grado I (3,8,24).

De los rangos etarios de 20 a 40 años, en países europeos las lesiones en varones que se presentan en el surco balano prepucial en un 59% (33,39), en nuestro trabajo se encontró en un 55,3%, en el tronco del pene se encontraron dos trabajos en los cuales se informaban que el porcentaje es de 34,8% y 40,1% respectivamente, en comparación con el 31,9% que pudimos encontrar en las consultas, y en el escroto un 25%, en comparación con el 12,8% calculado por nuestra recolección de datos (33,34,39). Aunque para realmente comparar los resultados abría que introducir más casos para análisis.

Con respecto a la edad, las mujeres y los varones presentaron, promedios de edad semejantes (43). Sin embargo, para el número de casos estudiados, éste no resulta estadísticamente significativo. No obstante, en diferentes trabajos se observan valores parecidos.

Por otra parte, un informe ofrece una estimación de la incidencia de las lesiones en una cohorte de mujeres cuidadosamente monitorizadas. Ellos comprobaron una incidencia elevada de condilomas en el grupo placebo (169 casos), lo que se traduce en una incidencia anual del 1,0% (27,33,34). La eficacia del 83% de la vacuna contra el condiloma en mujeres vírgenes de HPV corresponde a una posible reducción de la incidencia anual absoluta del condiloma del 0,83% (4,16,39,42).

De acuerdo con informes anteriores, los autores hallaron que los tipos oncogénicos de HPV, como el 16 y el 18, aparecen en un porcentaje de condilomas, pero, por lo general, relacionados con los tipos principales de HPV asociados con el condiloma (tipos 6 y 11). Por lo tanto, es probable que la eficacia de la vacuna tetravalente contra el condiloma pueda atribuirse principalmente a los componentes 6 y 11 de la vacuna HPV (6,28,45).

Cabe destacarse que en este trabajo, nos encontramos con obstáculos que nos obligan a reflexionar y ser cautelosos con las conclusiones que obtuvimos. Dado que los datos se obtuvieron a partir de las fichas de consultorio e historias clínicas, se tuvieron en cuenta pacientes con diagnóstico patológico confirmado, pero no siempre los tratamientos fueron completos y hacer el seguimiento de la historia completa con la consulta de la pareja al servicio de urología no siempre fue fácil ni satisfactoria.

Debido a la dificultad en obtener la información completa de cada paciente y a la falta de sistemática, la muestra es limitada para comparar las variables entre los diferentes grupos.

Sin embargo, dado los datos obtenidos consideramos que este estudio tiene utilidad para conocer algunas características de presentación del HPV tanto en mujeres como en varones, planteando diferentes perspectivas e inquietudes de los resultados de la vacunación, lo cual posibilita que se siga estudiando este tema en trabajos subsiguientes.

CONCLUSIONES:

La edad media de presentación fue de 32 años, con un rango de 15 a 60 años. Los varones tuvieron una edad media de 26 años, mientras que para las mujeres fue de 28 años.

La vacuna HPV tetravalente ejerce una protección contra el condiloma y, la neoplasia intraepitelial cervical y vulvovaginal de grado bajo, relacionadas con los tipos 6, 11, 16 y 18 de HPV. La incidencia elevada de la enfermedad de bajo grado y los beneficios estimados de la vacunación en la carga de morbilidad total, independientemente del tipo de VPH, ponen en evidencia los beneficios clínicos importantes de la vacuna tetravalente, lo que se verá reflejado en la reducción de la NIC de grado I y los condilomas.

El virus del papiloma humano en el varón, se contagia con mayor frecuencia por transmisión sexual. Las lesiones se ubican por lo general en área balano prepucial, tronco del pene, y escroto.

Se han estudiado trabajos realizados, en los cuales se detallan los beneficios de la vacuna contra el HPV en las mujeres. Ésta vacuna protege en un 90% el desarrollo de verrugas genitales por los virus HPV 6 y 11, como así también otras lesiones benignas relacionadas con los tipos 16 y 18.

Pudiendo constatar las lesiones en las parejas de las pacientes analizadas, llegamos a la conclusión que la vacunación contra el HPV, no solo es beneficiosa para las mujeres, sino que es primordial, dada la casuística, para proporcionar inmunidad indirecta y prevención de contagio de estas lesiones en varones.

La frecuencia de lesiones en la pareja es del 88.6%, este resultado demuestra claramente, que es fundamental la vacunación para reducir la incidencia del contagio en ambos sexos.

Cuando hay tan pocos datos de los efectos de la vacuna a medio plazo; con una medida preventiva como la vacunación, cuanto más amplio sea el horizonte, mayor será el beneficio conseguido y las certezas.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos a la Dra. Patricia Scordino del Hospital Militar Central, Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich. División: Ginecología y Obstetricia, Sector: Ginecología, por sus aportes y guía para la realización de este trabajo de investigación. También agradecemos al servicio de urología de dicho hospital.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Anttila T, Saikku P, Koskela P, et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk of development of cervical squamous cell carcinoma. *J Am Med Assoc* 2001; 285:47-51.
- 2) Barclay L, Murata P. Guidelines Issued for HPV vaccine Use to Prevent Cervical Cancer. *Medscape Medical News*. ©2007 Medscape.. [CME activity from *CA Cancer J Clin*. 2007; 57:7-28.]
- 3) Bergeron C, Breugelmans JG, Bouee S, Lorans C, Benard S, Remy V. [Cervical cancer screening and associated treatment costs in France.] *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:1036-42.
- 4) Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen?. The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285.
- 5) Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31): 20-28.
- 6) Chan ISF, Bohidar NR. Exact power and sample size for vaccine efficacy studies. *Theory Meth* 1998;27:1305-22.
- 7) Clarke P, Ebel C, Catotti DN, Stewart S. The psychosocial impact of human papillomavirus infection: implications for health care providers. *Int J STD AIDS* 1996;7:197-200.
- 8) Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-64.
- 9) De Sanjosé S, García AM. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. investigación sobre la infección por virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino en España. *Virus del Papiloma Humano y Cáncer: epidemiología y prevención*. Madrid: EMISA, 2006: 141-146.
- 10) Díaz M, De San José S, et al. The worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (5): 303-315.
- 11) Elbasha EH, Dasbach E. Impact of vaccinating boys and men against HPV. *Vaccine*. 2010;28:6858-67. D.O.I.: 10.1016/j.vaccine.2010.08.030.
- 12) Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No 5, version 2.0. IARC Press, 2004.
- 13) Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 506-511.
- 14) Franco L, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. 1999;180:1415-23.
- 15) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.

- 16) Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009;199:805-14.
- 17) González C, Ortiz M, Canals J, et al. Higher prevalence of HPV infection in migrant women from Latinoamerica in Spain. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 260-262.
- 18) Gonzalez Merlo J, Abad L, Balagueró L. Grupo de cáncer de cuello uterino. Documentos de consenso de la SEGO. Madrid: Editorial Meditext, 1997: 115-130.
- 19) Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995;33:2058-63.
- 20) Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005;191:1796-807.
- 21) Insinga P, Glass AG, Rush BB. The health care costs of cervical human papillomavirus-related disease. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:114-20.
- 22) Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1397-403.
- 23) Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med* 2004;55:319-31.
- 24) Joakim Dillner, Susanne K Kjaer, Cosette M Wheeler, Kristján Sigurdsson. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. Department of Laboratory Medicine, Lund University, Malmö, Sweden. *BMJ*. 2010 Jul 20;341:c3493. doi: 10.1136/bmj.c3493.
- 25) José S, Alejo M, Combalia N, et al. Historia del cribado en mujeres con cáncer infiltrante de cuello uterino. *Gaceta Sanitaria* 2006; 20 (2): 166-170.
- 26) Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.
- 27) Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genitalwarts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007;196:1447-54.
- 28) Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician* 2004;70:2335-42.
- 29) Krane JF, Granter SR, Trask CE, Hogan CL, Lee KR. Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix: a study of 49 cases. *Cancer* 2001; 93 (1): 8-15.

- 30) Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol* 2005;32:S82-S90.
- 31) Langley PC, White DJ, Drake SM. The costs of treating external genital warts in England and Wales: a treatment pattern analysis. *Int J STD AIDS* 2004;15:501-8.
- 32) M. D. Diestro Tejada; M. Serrano Velasco; F. Gómez-Pastrana Nieto. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). *Oncología (Barc.) Servicio de Obstetricia y Ginecología. Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Maternal Universitario La Paz. Madrid (España). vol.30 no.2 Madrid 2011.*
- 33) Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998;9:571-8.
- 34) Milian Vega F, Fernández Alfonso J, Rodríguez López R, Rodríguez Fernández T. Estudios de algunos factores epidemiológicos en pacientes con citologías anormales. *Rev. Cubana de Obstetricia y Ginecología* 1997.14(3):88.
- 35) Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- 36) Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa O, Jerónimo J, Lazcano Ponce E. Cervical Cancer Screening Programs in Latin American and the Caribbean. *Vaccine*; 26 (Suppl 11): L37-48, 2008.
- 37) Petersen, WO. Tripod, MA. Vierkant RA, et al. Outcomes of training Nurses to Conduct Breast and Cervical Cancer screening of native American Women. *Holist. Nurs Pract.* 2002; 16(2):58. D
- 38) Ponce J, Vilata JJ. Infección por el virus del papiloma humano (VPH). Consejo multidisciplinar del Foro VPH. *Prog Obstet Ginecol* 2001; 44: 289-323.
- 39) Ponce O. Cribado del cáncer de cuello uterino. En: Cabero LI, Iglesias X, Balagueró LI, Xercavins J. XII Curso intensivo de formación continuada. *Ginecología Oncológica. Madrid: Ediciones Ergón, S. A. 2005; 35-42.*
- 40) Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807-10.
- 41) Smith JS, Muñoz N, Herrero R, et al. Evidence for Chlamydia Trachomatis as a human papillomavirus cofactor in etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis* 2002; 185: 324-331.
- 42) Smith JS, Plummer M. The Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007;196:1438-46.
- 43) Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
- 44) Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol* 2006;30:1513-8.
- 45) Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001;11:598-604.

- 46)Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-19.
- 47)Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, et al. External genital warts: diagnosis, treatment and prevention. *Clin Infect Dis* 2002;35:S210-S224.
- 48)Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. The FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 viruslike- particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3 and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-8.
- 49)Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831-1836.
- 50)World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. 2004;281:712-53.