



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**VACUNACIÓN CONTRA VPH Y SU INFLUENCIA EN LA RECIDIVA DE
VERRUGAS GENITALES EN VARONES ADULTOS SOMETIDOS A
TERAPIA ABLATIVA EN UN CENTRO UROLÓGICO DE LIMA
DURANTE EL AÑO 2021**

TESIS

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Grández Urbina, Luis Alberto (0009-0008-8821-0761)

ASESOR

Soto Tarazona, Alonso Ricardo (0000-0001-8648-8032)

Lima, Perú

2024

Metadatos Complementarios

Datos de autor

AUTOR: Grández Urbina, Luis Alberto

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 72792623

Datos de asesor

ASESOR: Soto Tarazona, Alonso Ricardo

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 09873944

Datos del jurado

PRESIDENTE: Díaz Díaz, Luis Jesús

DNI: 07791094

Orcid: 0009-0002-4487-7368

MIEMBRO: Palomino Portilla, Eugenio Américo

DNI: 22308486

Orcid: 0000-0003-0525-2402

MIEMBRO: Oshiro Kanashiro, Susana Juana

DNI: 06249846

Orcid: 0009- 0002-9832-3395

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912016

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Luis Alberto Grández Urbina, con código de estudiante N° 201310014, con DNI N° 72792623, con domicilio en Jr. Alberto Barajas 456, distrito San Borja, provincia y departamento de Lima, en mi condición de bachiller en Medicina Humana, de la Facultad de Medicina Humana, declaro bajo juramento que:

La presente tesis titulada; “Vacunación contra VPH y su influencia en la recidiva de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en un Centro Urológico de Lima durante el año 2021”, es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente Alonso Ricardo Soto Tarazona, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc; la cual ha sido sometida al antiplagio Turnitin y tiene el 4% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en la tesis, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro de la tesis es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en la tesis y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 05 de Abril de 2024



Luis Alberto Grández Urbina

DNI N° 201310014

INFORME DE SIMILITUD DEL PROGRAMA ANTIPLAGIO TURNITIN

VACUNACIÓN CONTRA VPH Y SU INFLUENCIA EN LA RECIDIVA DE VERRUGAS GENITALES EN VARONES ADULTOS SOMETIDOS A TERAPIA ABLATIVA EN UN CENTRO UROLÓGICO DE LIMA DURANTE EL AÑO 2021

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	3%
2	revistas.utp.edu.co Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

DEDICATORIA

*A Dios, por nunca dejar de guiar
mi camino.*

*A mis padres, cuyo sacrificio y
amor han sido mi motor en esta
travesía.*

*A mis hermanos por su constante
apoyo y motivación.*

*A mis abuelos, que me enseñaron
que quien estudia triunfa.*

*A mi abuelo Adolfo por
mantenerse firme y ser los
cimientos de una gran familia.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme segundas oportunidades, a mi abuelo José, a mis abuelas Luchi y Victoria, a todas las almas por las que fui tocado y me acompañan en espíritu.

Deseo expresar mi profundo agradecimiento al Dr. Alonso Soto Tarazona por guiarme durante la realización de este estudio, al Dr. Rafael Pichardo por su disposición y orientación durante el desarrollo de este trabajo y a mi hermano el Dr. Antonio Grández por nunca dejar de ser una fuente de inspiración.

A Camila y a Gianpierr por animarme y apoyarme durante el desarrollo de este trabajo.

RESUMEN

Introducción: El Virus de papiloma humano (VPH) está asociado a múltiples patologías, una de ellas, las verrugas genitales, con una gran prevalencia en el sexo masculino y altas tasas de recurrencia así como de nuevos eventos. Por esta razón, muchas terapias se encuentran en estudio, particularmente la vacunación como profilaxis secundaria se ha relacionado con una disminución en la recurrencia de verrugas genitales.

Objetivo: Determinar la influencia de la vacunación contra el VPH en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.

Métodos: Se trata de un estudio de cohorte y de tipo retrospectivo, en el que se evaluaron las historias clínicas de varones adultos que presentaban verrugas genitales y fueron atendidos para ablación de las mismas en un centro urológico de Lima durante el año 2021. Se desarrolló un muestreo aleatorio simple. Se excluyeron de la aleatorización los pacientes que recibieron previamente o durante el tiempo de seguimiento algún tratamiento adicional para VPH y pacientes con trastornos médicos que requieran medicación de uso crónico o inmunosupresión. Todos los datos fueron procesados por el programa R Studio para su posterior análisis con la prueba de chi cuadrado y prueba de supervivencia de Kaplan-Meier con regresión de COX univariado y multivariado.

Resultados: Se incluyeron un total de 144 pacientes, 74 con inmunización completa y 70 no inmunizados. Se encontró que la incidencia de verrugas post ablación fue 47.22% (n=68), donde la incidencia en pacientes vacunados fue 31% (n=23) y 64% (n=45) en pacientes no vacunados. No se evidenció asociación entre la vacunación contra el VPH y la recidiva de verrugas genitales (p=0.71). Se observa que los pacientes vacunados exhibieron un número menor de eventos posteriores de verrugas en comparación con aquellos no vacunados, siendo estadísticamente significativo con un valor de $P < 0.0001$. (HR: 0.29, IC al 95%: 0.17 - 0.51, $p < 0.001$).

Conclusiones: La vacunación contra VPH no influyó en la recidiva de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa, sin embargo, los pacientes vacunados exhibieron un número menor de eventos posteriores de verrugas en comparación con aquellos no vacunados.

Palabras clave: Vacuna contra VPH, recurrencia de verrugas genitales, hombres infectados con VPH (DeCS)

ABSTRACT

Introduction: The Human Papillomavirus (HPV) is associated with multiple pathologies, one of them being genital warts, which in international studies have had a high prevalence among males, with high recurrence rates. For this reason, many therapies are under constant study, particularly vaccination as secondary prophylaxis, which has been related to a decrease in the recurrence of genital warts.

Objective: To determine the influence of HPV vaccination on the appearance of subsequent events (recurrence and new events) of genital warts in adult men undergoing ablative therapy in a urological center in Lima during the year 2021.

Methods: This is a retrospective cohort study, in which the medical records of adult men who had genital warts and were treated for their ablation in a urological center in Lima during 2021 were evaluated. A simple random sampling was developed. Patients who had previously received or during the follow-up period any additional treatment for HPV and patients with medical disorders requiring chronic use of medication or immunosuppression were excluded from randomization. All data were processed by the R Studio program for subsequent analysis with the chi-square test and Kaplan-Meier survival test with univariate and multivariate COX regression.

Results: A total of 144 patients were included, 74 with complete immunization and 70 not immunized. It was found that the incidence of post-ablation warts was 47.22% (n=68), where 31% (n=23) were vaccinated patients and 64% (n=45) were not vaccinated. The analysis did not show significant findings on the influence of the HPV vaccine on the recurrence of genital warts (p=0.71). On the other hand, it is observed that vaccinated patients exhibited a lower number of subsequent wart events compared to those not vaccinated, being statistically significant with a value of $P < 0.0001$. (HR: 0.29, 95% CI: 0.17 - 0.51, $p < 0.001$).

Conclusions: HPV vaccination did not influence genital wart recurrence in adult males undergoing ablative therapy, however, vaccinated patients exhibited a lower number of subsequent wart events compared to those unvaccinated.

Key words: HPV vaccine, recurrence of genital warts, men infected with HPV (MESH)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	2
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	5
1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA.....	5
1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	6
1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	6
1.5.1. OBJETIVO GENERAL	6
1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	7
2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	7
2.2. BASES TEÓRICAS	15
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	18
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	20
3.1. HIPÓTESIS	20
3.1.1. GENERAL:	20
3.1.2. ESPECÍFICAS:	20
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN	20
3.2.1. VARIABLES DEPENDIENTES.....	20
3.2.2. VARIABLES INDEPENDIENTES	20
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	22
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	22
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	22
4.2.1. POBLACIÓN	22
4.2.2. MUESTRA	22
4.2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	23
4.2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	24
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	24
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	25
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	25
4.7. ASPECTOS ÉTICOS	25
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
5.1. RESULTADOS	27
5.2. DISCUSIÓN	32

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	35
6.1. CONCLUSIONES.....	35
6.2. RECOMENDACIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS	41
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS	41
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS.....	42
ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA	43
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	44
ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS.....	46
ANEXO 6: MATRIZ DE CONSISTENCIA	47
ANEXO 7: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	48
ANEXO 8: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS	49
ANEXO 9: RESOLUCIÓN DECANAL DE DESIGNACIÓN COMO JURADO DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO	50
ANEXO 10: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP.....	51

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) afecta principalmente a células escamosas estratificadas de la piel y las membranas mucosas. Aqueja tanto a hombres como a mujeres siendo una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes pudiendo llegar a generar deterioro no solo en la salud física sino también emocional (1).

Diversos estudios han demostrado que el VPH es un factor de riesgo importante para el desarrollo del cáncer de cuello uterino, orofaríngeo, anal, peneano, vaginal así como de verrugas o condilomas genitales. Existen más de 150 serotipos siendo los serotipos de alto riesgo 16 y 18 los más asociados a neoplasias malignas y los serotipos 6 y 11 más asociados a verrugas genitales (2).

Debido al gran aumento de pacientes infectados año tras año, se han trabajado en diversos métodos de prevención, entre ellos, las vacunas. Se ha desarrollado una vacuna que protege de los 9 tipos de virus más comúnmente detectados, siendo éste, el método de protección más recomendado. Las vacunas de más amplia cobertura se componen de la proteína L1 en forma de partículas similares al virus producidas por tecnología de ADN recombinante, esta proteína se encuentra en la cápside del virus (3). Desde hace algunos años distintos gobiernos han incluido dentro de su esquema de vacunación a varones, esto debido principalmente al papel en la transmisión que representa el hombre y a las afecciones que éste desarrolla las cuales podrían prevenirse.

En niños y hombres entre 16 y 26 años se ha encontrado una eficacia contra verrugas genitales de 89.3% durante un seguimiento de 4 años, incluso en mujeres entre 27 y 45 años la eficacia de la vacuna cuadrivalente fue de 84.7%, además se ha demostrado una adecuada inmunogenicidad en este grupo etario, lo cual se extrapola a varones. Por consiguiente la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) recomienda el uso de la vacuna gardasil 9 para mujeres y hombres entre los 9 y 45 años (4).

La recomendación principal para la vacuna es su uso como prevención primaria, sin embargo, debido a la cobertura deficiente en algunos casos, se habla de la vacunación de recuperación,

buscando ampliar la cobertura vacunal en mujeres y hombres adultos que no se encuentran protegidos contra los serotipos que abarca la vacuna.

Anna R. Giuliano, en su estudio multinacional de la historia natural de verrugas genitales en hombres, encontró que el 44.2% de hombres fueron positivos para serotipo 6, un 10.1% para serotipo 11 y un 65.7% dieron positivo para al menos 1 de los 9 serotipos de la vacuna nonavalente presentado posteriormente múltiples episodios posteriores de verrugas genitales, en su gran mayoría eventos nuevos y en algunos casos recidivas (5).

Se ha demostrado que es probable que la vacuna posea potencial para inducir anticuerpos neutralizantes contra otros serotipos de VPH. La inmunogenicidad desarrollada por la vacuna es 40 veces más fuerte que la desarrollada por la infección natural, inclusive brinda protección contra infecciones posteriores después del tratamiento quirúrgico de enfermedades relacionadas con el VPH (6).

El propósito de este estudio aleatorizado fue determinar la influencia de la vacunación contra el VPH en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa y evaluar factores asociados a la infección en hombres. Según lo expuesto anteriormente, se presenta esta investigación.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más común tanto en hombres como en mujeres a nivel mundial. Esta infección puede dar lugar a diversas lesiones, y, como cualquier afección de salud, genera preocupación, estrés y, especialmente en el caso de las verrugas genitales, puede afectar negativamente la autoestima del paciente, teniendo implicancias en el desarrollo de una vida sexual saludable (1,7). Además de las repercusiones psicológicas, el VPH está reconocido como factor etiopatogénico de cáncer de pene, ano y orofaringe en hombres (8).

La prevalencia del VPH en hombres adultos en Perú aún no se conoce con certeza, pero se estima que, al igual que en otros países donde la inmunización se centra principalmente en mujeres, la prevalencia en hombres podría estar en aumento (9). La prevalencia de coinfección de serotipos de VPH no oncogénicos y serotipos oncogénicos es casi tan elevada como la infección por solo serotipos no oncogénicos. Además, se observa que la prevalencia en América del Sur es superior a la de América del Norte, posiblemente como consecuencia de que en Latinoamérica no se disponen de esquemas de vacunación universales contra el VPH (10).

La respuesta inmune humoral frente al VPH se manifiesta de forma lenta y débil, ocurriendo entre 6 y 18 meses después de la infección en solo un 60 a 70% de las mujeres; en los hombres, esta respuesta es aún más limitada (11). Aunque varios estudios han explorado la capacidad de los anticuerpos adquiridos naturalmente contra el VPH y su potencial efecto protector en infecciones futuras tanto en mujeres como en hombres, se ha concluido que no todos los serotipos de VPH provocan la misma respuesta inmune. Además, los títulos de anticuerpos adquiridos de manera natural son considerablemente más bajos que los proporcionados por las vacunas disponibles. Es importante destacar que estos anticuerpos se inducen preferentemente en mujeres y no en todos los individuos infectados (12).

La vacuna tetravalente demuestra su eficacia en la protección de hombres heterosexuales sin historial previo de lesiones anales y verrugas genitales asociadas al VPH, alcanzando una eficacia superior al 90%, resultados comparables a los obtenidos con la vacuna nonavalente

(13). En términos terapéuticos para las verrugas genitales, se postula que la alta incidencia de recurrencias puede estar vinculada a procesos como la autoinoculación en áreas cercanas a las lesiones originales, nuevas inoculaciones o la reactivación de infecciones latentes. En este contexto, las vacunas desencadenan la producción de anticuerpos específicos que bloquean la entrada del virus a las células, desempeñando así un papel importante en la prevención de recurrencias o nuevas infecciones (13-14). Se ha observado que la persistencia de la infección y la recurrencia están asociadas tanto a la cantidad como a la agresividad de los serotipos presentes en un mismo individuo, así como al estado inmunológico del paciente (15).

Un estudio llevado a cabo en hombres de 18 a 70 años que padecían verrugas genitales, y que no habían sido vacunados previamente, abordó la historia natural de estas lesiones y proporcionó una estimación detallada de las tasas de recurrencia, tanto en términos de los mismos tipos de VPH y su ubicación, como de nuevos eventos relacionados con verrugas genitales. A lo largo de un periodo de observación de 10 años, los participantes fueron evaluados cada 6 meses. El 44,3% de ellos experimentó al menos un episodio de verrugas genitales durante el estudio. Se registró un máximo de 10 episodios subsiguientes, y únicamente el 6,5% experimentó más de 4 eventos adicionales. La proporción de eventos considerados recurrentes varió entre el 39% y el 43% para los primeros tres eventos, disminuyendo al 27% para el cuarto evento y alcanzando un mínimo del 0% para el séptimo evento. Los investigadores señalaron la dificultad de determinar si una "recurrencia" con el mismo serotipo y ubicación implica un fallo en el tratamiento o una nueva infección por el mismo serotipo de VPH, lo que da lugar a un nuevo episodio de verrugas genitales. Este fenómeno se atribuyó a la baja tasa de seroconversión después de la infección por VPH-6 y VPH-11 (5).

Por todo lo expuesto antes, nace la necesidad de encontrar nuevas estrategias terapéuticas que supongan un recurso efectivo a largo plazo para disminuir la tasa de recurrencias y de nuevas infecciones, disminuyendo también la realización de múltiples sesiones de terapias ablativas que, a largo plazo, generan una carga económica para el paciente. Por ello, se considera importante determinar cuál es la influencia de la vacunación contra VPH en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la influencia de la vacunación contra VPH en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021?

1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

La línea de investigación del presente estudio según las prioridades de investigación del INS 2019 – 2023, corresponde al problema sanitario infecciones de transmisión sexual. Por otro lado, según la línea de investigación de la Universidad Ricardo Palma pertenece al área de conocimiento: Medicina como parte de las Infecciones de transmisión sexual y VIH-SIDA.

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio tiene como finalidad brindar una base teórica que refuerce los conocimientos sobre la vacuna contra el VPH y la implicancia que tendría en el desarrollo de verrugas genitales en varones adultos en edad sexualmente activa.

Si bien es cierto, como terapia de primera línea muchas veces se opta por fármacos de uso tópico y terapia ablativa, por la misma naturaleza del virus estas terapias tienden a ser ineficientes en una buena proporción de adultos y dan lugar a las recidivas e incluso a infecciones de novo por los mismos serotipos por los que han sido afectados previamente esto debido a la escasa cantidad de anticuerpos neutralizantes que nos proporciona la respuesta inmunológica a la infección natural. Es entonces que la respuesta inmunológica que nos confiere la vacunación toma relevancia pues tendría un efecto adyuvante después de la terapia ablativa. Los más beneficiados serían todos los hombres y mujeres que lleven una vida sexualmente activa, por lo que adquirir una infección por un serotipo, no impide una reinfección, por lo tanto, la vacuna no solo reforzaría los anticuerpos contra los serotipos ya expuestos sino que podría conferir inmunidad contra nuevos serotipos y disminuir así la persistencia de la infección clínica asociada a la coinfección de varios serotipos, disminuir también los gastos en nuevas terapias ablativas y dar mayor confianza y tranquilidad a quienes padezcan de verrugas genitales.

Es por esta razón que el presente estudio tiene como objetivo determinar la influencia de la vacunación contra el VPH en la aparición de eventos posteriores lo cual incluye recidivas y eventos nuevos de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.

1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

Varones mayores de 18 años que fueron atendidos en un centro urológico especializado en salud sexual masculina, diagnosticados con infección por virus de papiloma humano a quienes se les realizó terapia ablativa y recibieron la vacuna nonavalente.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la influencia de la vacunación contra el VPH en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la influencia de la inmunización completa contra el VPH en la recidiva de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.
- Establecer la incidencia de eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.
- Establecer factores sociodemográficos asociados a eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.
- Evaluar la influencia del tabaquismo en eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

- a. En el estudio de Hoon Choi (2019) titulado "Can quadrivalent human papillomavirus prophylactic vaccine be an effective alternative for the therapeutic management of genital warts? An exploratory study" realizado en Corea, se llevó a cabo una investigación prospectiva que involucró a un total de 26 pacientes. De este grupo, 16 pacientes se sometieron a escisiones quirúrgicas, mientras que 10 recibieron la vacuna correspondiente. El 42% de los participantes experimentaron recurrencia de verrugas genitales en más de una ocasión previo al ingreso al estudio. Dentro de este porcentaje, el 60% de pacientes fueron vacunados y el 31,25% de pacientes fueron sometidos a escisión quirúrgica. En relación con la cantidad de condilomas presentes, se observó que el 18,75%/10% tenía un condiloma, otro 18,75%/50% presentaba de dos a cuatro, y el 62,50%/40% tenía más de cinco, esta distribución se observó en pacientes sometidos a escisión quirúrgica y aquellos que recibieron la vacuna, respectivamente. Además, se destacó que después de recibir tres dosis de la vacuna, el 60% de los pacientes mostraron una respuesta completa. Aquellos que no respondieron al tratamiento fueron sometidos a escisión quirúrgica. De los 16 pacientes que se sometieron a escisiones quirúrgicas, el 43,75% expresaron preocupación por el costo, el 18,75% por el fracaso del tratamiento, el 12,5% por la transmisión sexual y otro 12,5% por los efectos secundarios. En conclusión, el estudio sugiere que la vacunación puede ser efectiva en el enfoque inicial para el manejo de las verrugas genitales, y tiene el potencial de prevenir la recurrencia de estas lesiones (16).
- b. En el estudio retrospectivo realizado por Widschwendter y col. (2019) titulado "Recurrence of Genital Warts in the Pre-HPV Vaccine Era after Laser Treatment" llevado a cabo en Austria, se incluyeron un total de 1798 mujeres que recibieron tratamiento mediante vaporización con láser de dióxido de carbono para las verrugas genitales y electrocoagulación para las verrugas anales, entre los años 1992 y 2009. Durante el período de 1992 a 2000, aproximadamente 83 mujeres fueron tratadas

anualmente, y entre 2001 y 2009, se observó un aumento del 42% en los casos de mujeres con verrugas genitales por año. En relación con el grupo etario, se encontró que las mujeres de 21 a 25 años presentaban con mayor frecuencia verrugas genitales, seguidas por los grupos de 16 a 20 años y 26 a 30 años. Del total de mujeres, el 17% experimentó al menos una recurrencia, el 3,2% tuvo dos recurrencias, el 1,1% tuvo tres y el 0,5% experimentó más de tres recurrencias. Este fenómeno fue más notable en el grupo etario de 10 a 15 años. Además, el 44,6% notó recurrencia dentro de las primeras 12 semanas después del tratamiento con láser de CO₂, el 69,1% dentro de seis meses, el 82,9% en el primer año y el 8,1% después de tres años. Durante los años 2003 a 2009, se identificaron verrugas genitales unifocales en 195 mujeres y multifocales en 630. La vulva fue el sitio mayormente afectado (90,7%), seguido del perineo/región perianal (59,3%), la vagina (47,3%), el ano (29%) y el cuello uterino (13,3%). Aquellas con lesiones unifocales mostraron una menor tasa de recurrencia (11,3%) en comparación con las lesiones multifocales (18,9%). En el caso de mujeres embarazadas entre los años 2003 y 2009 (91 pacientes), el 18,7% experimentó recurrencia. Con respecto a la prueba de Papanicolaou, se observó que las mujeres con verrugas genitales tenían resultados negativos con mayor frecuencia (43,7%) en comparación con aquellas sin afectación (19,0%). Para los años 2006 y 2007, el 51,5% experimentó la primera recurrencia dentro de los tres primeros meses posteriores al tratamiento, mientras que el 86,6% lo hizo dentro de los 12 meses. Además de la vaporización con láser, se utilizaron otras modalidades de tratamiento, como crema de imiquimod al 5% (14,7%), escisión (11,8%), podofilotoxina (2,9%) y electrocoagulación (2,9%). En conclusión, este estudio señala que la incidencia de la recurrencia de verrugas genitales es creciente, siendo las lesiones multifocales el predictor más fuerte (2).

- c. En el estudio llevado a cabo por Bosco y col. (2021) titulado "Potential Impact of a Nonavalent Anti-HPV Vaccine in Italian Men with and without Clinical Manifestations" realizado en Italia, se examinó un total de 975 hombres que presentaban verrugas genitales, tenían contactos sexuales de riesgo o tenían parejas con infección por el virus del papiloma humano (VPH). El trabajo se presenta como un reporte científico. Los resultados revelaron que, el 51,2% de los pacientes

evidenciaron infecciones por múltiples tipos de VPH, con un notable 79,4% presentando tipos oncogénicos. En cuanto a la infección específica, el 45,8% estaba infectado con al menos uno de los cuatro tipos de VPH cubiertos por la vacuna tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18), mientras que el 64,3% estaba infectado con al menos uno de los nueve genotipos incluidos en la vacuna nonavalente (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Se observó una cobertura estimada significativamente mayor con la vacuna nonavalente en comparación con la tetravalente (64,3% frente a 45,8%), con un impacto adicional absoluto de 20,1% y relativo de 47,2%. Este impacto potencial se destacó tanto en escenarios de bajo (entre 19,8% y 29,7%) como de alto impacto (entre 26,6% y 34,6%). Para hombres con lesiones y contactos sexuales de riesgo, la significancia fue evidente solo en el caso de bajo impacto (entre 29,7% y 35,5%, y 19,7% a 31,4%, respectivamente). En parejas con mujeres VPH positivas, se observó significancia tanto en casos de bajo impacto (entre 15,1% y 26,3%) como de alto impacto (23,2% a 33,7%). En conclusión, la transición de la vacuna tetravalente contra el VPH a la nonavalente se muestra como una opción que brinda una protección considerablemente mayor. La preferencia por la vacuna nonavalente, especialmente en hombres con parejas VPH positivas, se fundamenta en su potencial para mitigar la transmisión de la infección y prevenir recaídas después del tratamiento (17).

- d. Giuliano y col. (2019) en su artículo "Genital Wart Recurrence Among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States" realizado de manera prospectiva en Estados Unidos, México y Brasil, participaron un total de 4123 hombres con edades comprendidas entre los 18 y 70 años. Los resultados revelaron que el 46,3% de los participantes desarrollaron verrugas genitales en el rango de edades de 18 a 30 años. Más del 60% de los participantes dieron positivo para al menos uno de los tipos de VPH incluidos en la vacuna tetravalente, mientras que, el 65,7% resultaron positivos para uno de los tipos cubiertos por la vacuna nonavalente. De los 566 hombres con verrugas genitales, el 44,3% experimentó uno o más eventos recurrentes, el 22,1% tuvo dos eventos, el 11% tuvo tres y el 6,5% experimentó más de cuatro eventos recurrentes. Es relevante destacar que los estadounidenses (53,3%) mostraron una mayor propensión a eventos recurrentes. En cuanto al tiempo transcurrido hasta la

aparición de la recurrencia, se observaron variaciones según el país: Brasil registró 57,4 meses, México 57,3 meses y Estados Unidos 20,5 meses. La proporción de recurrencias disminuyó en un 12,5% con cada evento, en contraste, la proporción de nuevos eventos aumentó. Estos hallazgos proporcionan una comprensión valiosa sobre la epidemiología de las verrugas genitales en la población masculina de los tres países estudiados, destacando diferencias significativas en la recurrencia y los factores asociados a la misma (5).

- e. En el estudio de Gilson y col. (2020) titulado "Imiquimod versus Podophyllotoxin, with and without Human Papillomavirus Vaccine, for Anogenital Warts: The HIPvac Factorial RCT" llevado a cabo en Inglaterra como un ensayo factorial aleatorio con la participación de 503 individuos, se obtuvieron resultados relevantes. La edad media de los participantes fue de 31 años, y se observó que el 66% del total eran hombres, con un 24% reportando relaciones sexuales con otros hombres. Además, el 50% tenía antecedentes de verrugas genitales, y el 2% presentaba infección por el virus de inmunodeficiencia humana. En relación con el resultado primario, el cociente de posibilidades ajustado para la crema de imiquimod en comparación con la crema de podofilotoxina fue de 0,81 (intervalo de confianza del 95 %: 0,54 a 1,23), mientras que para la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano en comparación con el placebo, el cociente de posibilidades ajustado fue de 1,46 (intervalo de confianza del 95 %: 0,97 a 2,20). Respecto a los componentes del resultado primario, el cociente de probabilidades ajustado para la ausencia de verrugas en la semana 16, comparando imiquimod con podofilotoxina, fue de 0,77 (intervalo de confianza del 95 %: 0,52 a 1,14), y para la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano en comparación con el placebo fue de 1,30 (intervalo de confianza del 95 %: 0,89 a 1,14). La razón de probabilidad ajustada para permanecer libre de verrugas a las 48 semanas (en aquellos que no tenían verrugas en la semana 16) para imiquimod versus podofilotoxina fue de 0,98 (intervalo de confianza del 95 %: 0,54 a 1,78), y para la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano versus placebo fue de 1,39 (intervalo de confianza del 95 %: 0,73 a 2,63). En conclusión, los resultados sugieren que la combinación de podofilotoxina y la vacuna tetravalente contra el virus del

papiloma humano no demostró una eficacia concluyente en comparación con el uso exclusivo de podofilotoxina (18).

- f. En el reporte de Zeybek y col. (2018) titulado "The Impact of Varying Numbers of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Doses on Anogenital Warts in the United States: A Database Study" llevado a cabo en Estados Unidos en 2018, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con un total de 440,532 mujeres (220,266 sujetos con cantidades variables de dosis de vacunas y 220,266 sujetos no vacunados) y 133,394 hombres (66,697 sujetos con cantidades variables de dosis de vacunas y 66,697 sujetos no vacunados). Se observó una interacción bidireccional significativa entre el número de dosis y la edad ($p < 0,0001$). Aunque se encontraron interacciones entre el número de dosis y el historial de enfermedades de transmisión sexual (ETS) ($p = 0,5718$), así como el número de dosis y el sexo ($p = 0,4969$), los resultados no alcanzaron significancia estadística. Para el grupo de edad más joven, menores de 15 años, no se observó una diferencia significativa entre los grupos no vacunados y cualquiera de los grupos vacunados en relación con el riesgo de desarrollar verrugas genitales. En el grupo de adolescentes de 15 a 19 años, el índice de riesgo para el grupo de 3 dosis fue de 0,58 (IC del 95%; 0,49, 0,70), mientras que fue de 0,65 (IC del 95%, 0,49, 0,85) y 0,67 (IC del 95%; 0,49, 0,85) para los grupos de 1 y 2 dosis, respectivamente. Al comparar los grupos vacunados dentro de este rango de edad, no se encontraron diferencias significativas en los efectos protectores de la vacuna (2 vs 1, $P = 0,67$; 3 vs 1, $P = 0,49$; 3 vs 2, $P = 0,00$). Además, al estratificar el grupo de 2 dosis según el intervalo entre la primera y la segunda dosis (< 6 meses de diferencia frente a ≥ 6 meses de diferencia), el cociente de riesgos instantáneos no fue significativo según el tiempo ≥ 6 meses. En el grupo de edad ≥ 20 años, no se encontraron efectos protectores significativos en ningún grupo de vacunados. En resumen, estos hallazgos sugieren que la cantidad de dosis de la vacuna y la edad juegan un papel crucial en la efectividad de la protección contra las verrugas genitales, especialmente en los adolescentes de 15 a 19 años (19).
- g. En el estudio clínico prospectivo aleatorizado llevado a cabo por Coskuner y col. (2014), titulado "Impact of the Quadrivalent HPV Vaccine on Disease Recurrence in Men Exposed to HPV Infection" realizado en Turquía en el período comprendido

entre junio de 2009 y octubre de 2013, se incluyeron un total de 171 pacientes varones diagnosticados con verrugas genitales. La edad media de los participantes fue de $34 \pm 7,6$ años. De los participantes, 111 (65%) eran solteros y 60 (35%) estaban casados, y se observó que el 32,7% eran no fumadores, mientras que el 67,3% eran fumadores. Las verrugas genitales predominaron en el surco coronal del pene, el área púbica y el área perineal. A lo largo de los cuatro años del estudio, el número de sesiones de cauterización varió entre 1 y 15. En el análisis univariado para la recurrencia de verrugas, la edad, el tabaquismo y el estado de vacunación resultaron insignificantes. Únicamente el estado civil mostró un impacto significativo en el análisis univariable ($P < 0,001$), así como el número de lesiones para la recurrencia, sin importar el estatus de vacunación ($P < 0,001$). La conclusión principal del estudio fue que el estado civil influyó significativamente en la recurrencia de verrugas, observándose que los hombres casados presentaron un mayor número de recurrencias en la población estudiada (20).

- h. En el ensayo clínico realizado por Giuliano y col. (2015) titulado "Immunogenicity and Safety of Gardasil among Mid-Adult Aged Men (27-45 years) - The MAM Study" llevado a cabo en Estados Unidos, se examinaron 150 varones procedentes de Tampa, FL, EE. UU., y Cuernavaca, México. La edad media de los participantes fue de 36 años. Se observó que un pequeño grupo de hombres presentaba niveles detectables de anticuerpos contra el VPH, específicamente 18% para el VPH 6, 6% para el VPH 11, 13.3% para el VPH 16 y 17.3% para el VPH 18 en suero, sin diferencias significativas entre los países de residencia. Además, se identificó que algunos hombres resultaron positivos para los serotipos que incluyen los cuatro tipos de vacunas: 6.2% para el VPH 6, 1.4% para el VPH 11, 11.0% para el VPH 16 y 0.0% para el VPH 18. Al finalizar el séptimo mes, se observó que todos los varones alcanzaron la seroconversión al 100% para todos los componentes de los cuatro tipos de vacunas. Los niveles de anticuerpos después de la vacunación fueron 10 veces mayores después de tres dosis de vacuna en comparación con los títulos previos a la vacunación entre aquellos que eran seropositivos en el día 1. La conclusión principal de este estudio fue que la vacuna Gardasil es segura y altamente inmunogénica entre

varones de 27 a 45 años, demostrando una respuesta robusta en términos de seroconversión y niveles de anticuerpos elevados (21).

- i. Lukács, A. y col. (2020) en su artículo “The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis” realizado en Hungría (2020) como metanálisis, con un total de 16 estudios. Se halló una reducción significativa (OR combinado=0,03, IC 95%: 0,01-0,09; I-cuadrado=53,6%) de verrugas genitales en mujeres jóvenes en pruebas controladas aleatorizadas y en análisis de tendencia temporal tanto en mujeres jóvenes (OR combinado = 0,36, IC 95 % = 0,26-0,51; I-cuadrado = 98,2 %) y en hombres jóvenes (OR combinado = 0,69, IC 95 % = 0,61-0,78; I-cuadrado = 92,7 %). En el análisis de subgrupos, se observó también, una reducción significativa del número de eventos de verrugas genitales (OR agrupado = 0,33, IC del 95% = 0,17-0,63). Concluyendo que la vacuna tetravalente contra el VPH es altamente efectiva en prevención de las verrugas genitales relacionadas con el VPH 6/11 tanto en mujeres como en hombres lo que le da un valor adicional a la aplicación de este tipo de vacuna (22).
- j. En el estudio de cohorte realizado por Hayashi y colaboradores (2020) titulado "Three Cases of Recalcitrant Cutaneous Warts Treated with Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: The HPV Type May Not Determine the Outcome," llevado a cabo en Suiza, se examinaron 5 casos de pacientes varones con edades comprendidas entre 21 y 58 años que presentaban verrugas genitales recalcitrantes. Estos pacientes fueron tratados con el esquema de 3 dosis de la vacuna Gardasil 9. Se encontró que la duración promedio de las terapias ablativas para las verrugas genitales fue de 2.60 ± 1.29 años. Todos los pacientes experimentaron una disminución en el número de lesiones después de recibir la tercera dosis de Gardasil 9, sin que se observaran reacciones adversas durante la vacunación. Además de las respuestas clínicas óptimas, los pacientes informaron una mejora en su calidad de vida después de la vacunación. En conclusión, los resultados sugieren que la vacuna Gardasil 9 puede ser beneficiosa como un tratamiento alternativo no invasivo para las verrugas genitales recalcitrantes, independientemente del tipo específico de VPH presente en los pacientes. Este hallazgo respalda la eficacia potencial de la vacuna como una opción terapéutica para este tipo de afecciones cutáneas persistentes (23).

- k. En el artículo de Rosado y colaboradores (2023) titulado "Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Male Disease: A Systematic Review," llevado a cabo en Portugal, se realizó una revisión sistemática que incluyó un total de 13 estudios seleccionados. Entre ellos, cinco estudios, dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y tres cohortes, evaluaron la eficacia de la vacuna contra el condiloma genital. En uno de los ECA, se observó una eficacia del 89,9% en la población no infectada y del 66,7% en la población con infección por VPH. Otro estudio ECA encontró una eficacia del 67,2% en la población infectada con VPH. Además, los tres estudios de cohorte informaron que la tasa de incidencia de condilomas genitales y neoplasia intraepitelial de pene (PIN) disminuyó en los pacientes vacunados. Los hallazgos de esta revisión sistemática sugieren claramente que la vacunación contra el virus del papiloma humano es efectiva en la prevención del condiloma genital, especialmente en pacientes con antecedentes de infección por VPH. Estos resultados respaldan la implementación y promoción continua de programas de vacunación en la población masculina para reducir la carga de enfermedad asociada al VPH (24).
- l. Goldstone y col. (2021) en su artículo "Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of randomised placebo-controlled, phase 3 trial. Se trata de un ensayo multicéntrico, realizado en 71 centros en 18 países. En el estudio de seguimiento a largo plazo, un total de 1.803 participantes fueron inscritos, de los cuales 936 (827 hombres heterosexuales y 109 hombres que tienen sexo con hombres) fueron asignados al grupo de vacunación temprana, mientras que 867 (739 hombres heterosexuales y 128 hombres que tienen sexo con hombres) fueron incluidos en el grupo de vacunación de recuperación. Los participantes del grupo de vacunación temprana fueron seguidos durante una mediana de 9,5 años (rango 0,1-11,5) después de recibir la tercera dosis de la vacuna tetravalente contra el VPH, y los del grupo de vacunación de recuperación fueron seguidos durante una mediana de 4,7 años (0,0-6,6) después de recibir la tercera dosis. Durante el seguimiento a largo plazo, los participantes del grupo de vacunación temprana mostraron una notable reducción en la incidencia de verrugas genitales externas relacionadas con el VPH 6 u 11, con una tasa de 0,0 por 10.000 personas-año (IC del 95%: 0,0 - 8,7), en comparación con el grupo de placebo

en el estudio base, que tuvo una incidencia de 137,3 (IC del 95%: 83,9-212,1). Asimismo, la incidencia por 10.000 personas-año de lesiones genitales externas relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18 fue de 0,0 (IC del 95%: 0,0-7,7) en el grupo de vacunación temprana, en comparación con 140,4 (IC del 95%: 89,0-210,7) en el grupo de placebo. Los autores llegan a la conclusión de que la vacuna tetravalente contra el VPH ofrece una protección duradera contra las enfermedades anogenitales asociadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. Estos hallazgos respaldan la recomendación de la vacunación tetravalente contra el VPH en hombres, incluyendo la posibilidad de administrarse como parte de un programa de vacunación de recuperación (25).

- m. En el ensayo clínico de Mikamo y col. (2019), titulado “Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study”, conducido en una localidad de Japón, se incluyeron un total de 1.124 participantes que fueron aleatoriamente divididos en un grupo de intervención y en un grupo control. El estudio reportó que la vacuna exhibió una eficacia del 83,3% en los análisis intermedios y del 85,9% contra la infección persistente vinculada al VPH6/11/16/18 en los análisis intermedios y finales, respectivamente. Al llegar al final del estudio, se registraron dos casos de lesiones genitales externas asociadas al VPH6/11/16/18 (condiloma y Neoplasia intraepitelial peneana 1) en el grupo de placebo, mientras que no se observó ninguno en el grupo que recibió la vacuna cuádruple de VPH. Estos resultados indican que la vacuna VPH demuestra ser efectiva en la prevención de infecciones persistentes vinculadas al VPH6/11/16/18, además de ser inmunogénica y bien tolerada en la población masculina japonesa (26).

2.2. BASES TEÓRICAS

- Virus del Papiloma Humano:

Se trata de diversos grupos de virus de ADN que forman parte de la familia Papillomaviridae. Este virus, que tiene una estructura de doble cadena circular con 8000 pares de bases, carece de envoltura y en su lugar presenta una nucleocápside proteica icosaédrica compuesta por 72 capsómeros, con un diámetro aproximado de

52-55 nm. Su replicación ocurre de manera específica en el núcleo de las células escamosas que conforman el epitelio de regiones como el tracto genital inferior (vagina, vulva, cuello uterino y ano), así como en el epitelio oral y nasal (27).

Se han descrito más de 100 tipos de VPH, que se clasifican según su patogenia oncológica en tipos de alto riesgo (VPH-AR) 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 y 82, siendo más frecuentes los tipos 16 y 18 ya que están presentes en alrededor del 85% de casos de adenocarcinoma, y bajo riesgo (VPH-BR) 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 y 81, siendo los tipos 6 y 11 los más importantes debido a su capacidad de producir condilomas tanto en hombres y mujeres (28).

La incidencia en el mundo aproximadamente es 10% y durante toda la vida el riesgo de exposición a la infección es de un 50 a 80%, esto varía de acuerdo a edad, localización geográfica y la frecuencia de tamizaje, por otro lado, anualmente se diagnostican más de 450.000 casos, con un cuarto de millón de muertes por esta causa (29).

El VPH suele diseminarse a través del contacto directo con la piel, y las formas más comunes son las relaciones sexuales tanto vaginales como anales. La infección por este virus tiene un período de incubación de 6 semanas a 2 años, en la mayor parte de casos el período latente o también llamado subclínico, cura de manera espontánea, pero en un pequeño grupo de pacientes puede permanecer y ocasionar lesiones en la piel y mucosas. Esto ocurre cuando el virus introduce su genoma viral en el ADN de la célula hospedadora ocasionando cambios, dando como resultado una célula atípica con capacidad de infiltrar, sin embargo, hacen falta otros factores de riesgo como el genotipo, carga viral, tabaquismo, multiparidad, hormonas, inmunodepresión, otras infecciones, nutrición y dieta, para modular el riesgo de presentación de cáncer (30). Para la detección del virus en sus diferentes subtipos, se necesitan análisis moleculares de la secuencia de ADN ya que este no se puede cultivar in vitro. Para ello es necesario recolectar una muestra del sitio anatómico afectado. Esto nos puede ayudar a un mejor diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

La prevención primaria está enfocada al uso de preservativos (condones) y a la aplicación de vacunas. En la actualidad, existen diversos tipos de vacunas: bivalente (contra VPH 16 y 18), tetravalente (contra VPH 6, 11, 16 y 18) y nonavalente (contra

VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) cuyo objetivo es generar anticuerpos IgG anti-VPH. Se ha demostrado que estos anticuerpos perduran hasta aproximadamente 5 años después de la inoculación en niveles más altos que aquellos encontrados en infecciones naturales (31).

- Vacunas contra el VPH:

Las vacunas contra el VPH son herramientas que facilitan la prevención de infecciones causadas por este virus. Actualmente, existen varias vacunas aprobadas y utilizadas en todo el mundo para combatir el VPH (32). Entre estas, se encuentra la Cervarix (bivalente), que ofrece protección contra los tipos de VPH 16 y 18, ofreciendo una inmunogenicidad duradera y reacción cruzada contra los tipos 31 y 45 (32). Es eficaz en la prevención de lesiones precancerosas y verrugas genitales. Cervarix demuestra una robusta eficacia a lo largo de 10 años al generar anticuerpos anti-VPH16 y 18, así como una inmunogenicidad de reacción cruzada superior contra VPH 31 y 45, manteniendo a más del 85% de los voluntarios seropositivos para anticuerpos anti-VPH 31 y 45 después de tres dosis (33). Además, ofrece una protección eficiente (>90%) contra alteraciones y lesiones precancerosas. También exhibe una notable protección (83% de disminución) contra infecciones orales por VPH16 y 18 después de cuatro años de vacunación (34,35).

En contraste, la Gardasil (cuadrivalente) confiere protección contra los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. Además, ofrece protección contra verrugas genitales y ciertos cánceres asociados (32). En general, esta vacuna destaca por prevenir lesiones precancerosas, verrugas genitales y cáncer cervical. También tiene eficacia en la protección contra infecciones en otras áreas, como el ano y la garganta. Gardasil cuadrivalente destaca por su eficacia óptima contra la infección por VPH, cáncer y verrugas genitales producidas por los tipos de VPH que cubre (36). Ofrece una fuerte prevención (>90% antes de la exposición) contra lesiones causadas por VPH 16 y 18. Sin embargo, su protección cruzada es menor en comparación con Cervarix, con eficacias de protección mayores para VPH 31 (46%), VPH 33 (29), y menores para VPH 45 (7%), VPH 52 (18%) y VPH 58 (6%) (37).

Gardasil 9 (nonavalente), por su parte, amplía la protección contra los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, lo que permite una mayor cobertura, incluyendo tipos de VPH

adicionales (32). Es altamente eficaz en la prevención de infecciones y daños asociados al cáncer cervical y otras áreas genitales. Así, ésta vacuna demuestra una eficacia superior (>95% antes de la exposición) en la prevención de infecciones y daños asociados al cáncer de cuello uterino vinculados a los tipos de VPH cubiertos por la vacuna (38-39). También muestra una estimada inhibición del 80-90% en la incidencia de patologías genitales, respectivamente (40). Sin embargo, posee una baja eficacia de protección cruzada contra variantes de VPH no cubiertas por la vacuna, con escasos resultados en infecciones y patologías asociadas con esos tipos de VPH (41).

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- Vacunación contra VPH: Estrategia de prevención primaria contra la infección por el Virus del Papiloma Humano. Actúa formando anticuerpos que se unen al virus para neutralizar su efecto de penetrar en las células diana. Alrededor del 70% de casos de cáncer de cérvix en el mundo son causadas por los tipos 16 y 18, motivando la introducción al mercado, de las primeras vacunas en el año 2006, bivalente y tetravalente, diferenciándose la segunda en que también brinda protección contra las llamadas verrugas genitales causadas por los tipos 6 y 11. En la actualidad ya se cuenta con una vacuna nonavalente con la función de brindar protección en un 90% (42).
- VPH: El virus del papiloma humano, es un virus ADN bicatenario perteneciente a la familia Papillomaviridae. Se han descrito más de 200 genotipos. Doce son conocidos como los de alto riesgo o cancerígenos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Otros dos (6 y 11) son conocidos por ser de bajo riesgo o benignos, causando verrugas genitales (43). La infección por VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes, aproximadamente el 80% de personas con vida sexual activa contraerán esta infección alguna vez en su vida. Tanto el virus como las lesiones que causa, pueden detectarse por distintas pruebas como PCR, citología y colposcopia (44).
- Recidiva de verrugas genitales: Reparición, recaída o reincidencia de las verrugas genitales en el mismo lugar en donde se aplicó terapia ablativa.

- Eventos nuevos: Reparición, recaída o reincidencia de verrugas genitales en una ubicación anatómica distinta.
- Eventos posteriores de verrugas genitales: Hace referencia a la aparición de verrugas genitales luego del evento previo, al menos con 16 semanas o más de diferencia. Estos a su vez pueden clasificarse en recurrentes (recidiva) y nuevos eventos, ambos definidos previamente (5).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS

3.1.1. GENERAL:

Ho: La vacunación contra VPH no influyó en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.

H1: La vacunación contra VPH influyó en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.

3.1.2. ESPECÍFICAS:

- El esquema de vacunación completo para VPH influyó en la recidiva de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.
- Se logró establecer la incidencia de eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.
- Se logró establecer factores sociodemográficos asociados a eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.
- El tabaquismo influyó en los eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

3.2.1. VARIABLES DEPENDIENTES.

- Episodios de verrugas genitales posteriores a primera terapia ablativa.
- Recidiva de verrugas genitales
- Nuevo evento de verrugas genitales.

3.2.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad
- Estado civil
- Lugar de procedencia
- Tabaquismo

- Parejas sexuales
- Primera fecha de vacunación
- Segunda fecha de vacunación
- Tercera fecha de vacunación
- Estado de inmunización.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación se trata de un estudio observacional, analítico y de cohortes en el que se hizo una comparación de la frecuencia de aparición de un evento entre dos grupos, uno de los cuales está expuesto a un factor que no está presente en el otro grupo. Además, tiene un diseño retrospectivo porque se utilizó una base de datos recolectados previo al inicio de este estudio durante el año 2021 en un centro urológico de Lima.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

4.2.1. POBLACIÓN

Está constituida por varones adultos mayores de 18 años con infección por VPH quienes se sometieron a tratamiento ablativo de verrugas genitales en un centro urológico de Lima durante el año 2021.

4.2.2. MUESTRA

El cálculo fue realizado utilizando el software libre Openepi (disponible en https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm).

El tamaño muestral de la presente investigación fue calculado en base a un nivel de confianza del 95%, una potencia de 80%, un riesgo relativo de recidiva de 1.46 para el grupo de no vacunados, se obtuvo un tamaño de muestra de 71 expuestos (pacientes con inmunización completa) y 71 no expuestos (pacientes no inmunizados) sumando un total de 142. Considerando la posibilidad de 10% de datos incompletos, el número final calculado fue de 170 pacientes.

El muestreo fue de tipo probabilístico aleatorio simple. Se lograron identificar 220 historias clínicas entre vacunados y no vacunados, finalmente luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyó en el estudio a 144 pacientes: 74 pacientes con inmunización completa y 70 no inmunizados.

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			50
Porcentaje de Expuestos positivos			73
Odds Ratio:			2.7
Razón de riesgo/prevalencia			1.5
Diferencia riesgo/prevalencia			23
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	71	70	78
Tamaño de la muestra- No expuestos	71	70	78
Tamaño total de la muestra	142	140	156

4.2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Varones mayores de 18 años diagnosticados por examen físico con verrugas genitales en región perineal, pene, escroto a quienes se les realizó terapia ablativa durante el año 2021.
- Pacientes que hayan dado su consentimiento informado con firma y huella para el procedimiento quirúrgico.
- Paciente con un tiempo de seguimiento de al menos 24 meses.

4.2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes cuyas historias clínicas se encuentran incompletas.
- Pacientes que no cumplieron con el seguimiento posterior a la terapia ablativa.
- Pacientes que hayan sido sometidos previamente o durante el tiempo de seguimiento a otros tipos de terapias para VPH.
- Pacientes con registro de trastornos médicos que requieran medicación de uso crónico o inmunosupresión.
- Pacientes con registro de hallazgos clínicos de VPH en región anal.

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

#	Variable	Definición operacional	Tipo	Naturaleza	Escala	Indicador	Medición
1	Edad	Cantidad de años cumplidos al momento de la atención.	Independiente	Cuantitativa Continua	De razón	Historia clínica	Años biológicos
2	Estado civil	Situación civil. Soltero, casado, divorciado, conviviente, viudo.	Independiente	Cualitativa Politómica	Nominal	Historia clínica	0 = Soltero 1 = Casado 2 = Divorciado 3 = Conviviente 4 = Viudo
3	Lugar de procedencia	Lugar de donde es originario el paciente.	Independiente	Cualitativa Politómica	Nominal	Historia clínica	0 = Costa 1 = Sierra 2 = Selva
4	Tabaquismo	Se expresará en afirmativo o negativo en cada dimensión según la declaración del paciente.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	0 = No 1 = Si
5	Parejas sexuales	Cantidad de parejas con las que el paciente tuvo contacto sexual durante los últimos 3 años.	Independiente	Cuantitativa Continua	De razón	Historia clínica	Número de parejas
6	Primera fecha de vacunación	Fecha de aplicación de la primera dosis	Independiente	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Historia clínica	Día/mes/año
7	Segunda fecha de vacunación	Fecha de aplicación de la segunda dosis	Independiente	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Historia clínica	Día/mes/año
8	Tercera fecha de vacunación	Fecha de aplicación de la tercera dosis	Independiente	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Historia clínica	Día/mes/año
9	Estado de inmunización	Inmunización con vacuna contra VPH (Gardasil 9)	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	0 = No inmunizado 1 = Inmunización completa
10	Episodios de verrugas genitales posteriores a primera terapia ablativa	Episodio de verrugas genitales posterior al tratamiento ablativo	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	0 = No 1 = Si
11	Nuevo evento de verrugas genitales	Evento posterior en un lugar distinto al que recibió terapia ablativa, o de características distintas.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	0 = No 1 = Si
12	Recidiva de verrugas genitales	Evento posterior en el mismo lugar donde recibió terapia ablativa o de características similares.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	0 = No 1 = Si

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se empleó una ficha específica para la recopilación de datos, este instrumento está estructurado en secciones que abarcan datos generales, variables clínicas y variables relacionadas con la inmunización de los pacientes (anexo 3).

4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

En primer lugar, se obtuvieron las autorizaciones necesarias para acceder al sistema de registros médicos de los pacientes que participaron en la investigación. El método implementado fue el de observación, a través de la revisión de datos presentes en los historiales médicos y protocolos operatorios de los pacientes seleccionados. Finalmente, toda la información fue recabada en el programa Microsoft Excel, para su posterior análisis en el programa R Studio.

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El procesamiento de datos se realizó en el programa R Studio. Se hizo un análisis descriptivo de las variables a través de tablas y gráficos. Para presentar las variables cualitativas se utilizaron tanto frecuencias absolutas (recuentos, n) como frecuencias relativas (porcentajes, %). Por otro lado, las variables cuantitativas se presentaron a través de medias o medianas con sus respectivas medidas de dispersión.

En cuanto a las pruebas estadísticas, se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson para evaluar la asociación entre las variables. Además, las curvas de Kaplan-Meier y Log-Rank con regresión COX para examinar el impacto de la vacunación contra el VPH en eventos posteriores de verrugas genitales. Así mismo, se utilizó la prueba de U-Mann Whitney o T-Student para el contraste entre variables cuantitativas y cualitativas. El valor de P para esta investigación fue <0.05 .

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto fue evaluado y cuenta con la aprobación del Instituto de Investigación de Ciencias Biomédicas INICIB con código de comité: PG 081 2024, así como del Comité Institucional de Ética en Investigación del Centro Urológico Insalud. En virtud de que la recopilación de datos se realizó mediante un examen retrospectivo de los registros médicos, no requirió obtener el consentimiento informado de los pacientes. Se subraya que esta metodología no implica riesgos para los participantes en la investigación. La información obtenida fue manejada con total privacidad y empleada exclusivamente para el propósito del estudio. La responsabilidad de la recolección directa de datos recae en el investigador, quien garantizó la precisión, uso adecuado y confidencialidad de la información

Se observó estricta adherencia a las regulaciones de investigación institucionales, gubernamentales y globales, y se dió especial atención a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki (45).

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

Se ubicaron a un total de 220 pacientes, incluyéndose finalmente a 144 participantes (74 pacientes con inmunización completa y 70 no inmunizados). Se reportó una mediana de edad de 32.26 años (rango: 21-53 años). La mediana de seguimiento fue de 29.265 meses. La procedencia de los pacientes se distribuyó de la siguiente manera: costa 78.47% (n=113), sierra 11.11% (n=16) y selva 10.42% (n=15). En relación al número de parejas sexuales en los últimos 3 años, fueron más frecuentes los que tenían una sola pareja 29.86% (n=43), seguido de los que tenían 3 parejas sexuales 20.83% (n=30). La frecuencia de verrugas post ablación fue 47.22% (n=68). La recidiva de verrugas fue de 18.75% (n=27). En la tabla 1 se presentan las características generales de los participantes en función al estado de inmunización.

Tabla 1. Características según el estado de vacunación de los pacientes varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.

Variable	Estado de Inmunización			p-value ²	
	No, N = 70 ¹	Sí, N = 74 ¹			
Edad	144	31.0 (29.0, 35.0)	31.0 (29.0, 36.0)	31.0 (28.0, 34.8)	0.20
Estado civil	144				0.52
Casado		35 (24%)	18 (26%)	17 (23%)	
Conviviente		23 (16%)	11 (16%)	12 (16%)	
Divorciado		2 (1.4%)	2 (2.9%)	0 (0%)	
Soltero		82 (57%)	39 (56%)	43 (58%)	
Viudo		2 (1.4%)	0 (0%)	2 (2.7%)	
Procedencia	144				0.25

Costa		113 (78%)	54 (77%)	59 (80%)	
Selva		15 (10%)	10 (14%)	5 (6.8%)	
Sierra		16 (11%)	6 (8.6%)	10 (14%)	
Tabaquismo	144				0.69
No		99 (69%)	47 (67%)	52 (70%)	
Sí		45 (31%)	23 (33%)	22 (30%)	
Parejas sexuales	144				0.78
1		43 (30%)	22 (31%)	21 (28%)	
2		28 (19%)	13 (19%)	15 (20%)	
3		30 (21%)	15 (21%)	15 (20%)	
4		15 (10%)	8 (11%)	7 (9.5%)	
5		12 (8.3%)	5 (7.1%)	7 (9.5%)	
6		5 (3.5%)	4 (5.7%)	1 (1.4%)	
7		3 (2.1%)	0 (0%)	3 (4.1%)	
8		1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.4%)	
10		1 (0.7%)	1 (1.4%)	0 (0%)	
15		2 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	
16		1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.4%)	
20		2 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	
21		1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.4%)	
Verrugas postablación	144				<0.001

No	76 (53%)	25 (36%)	51 (69%)
Sí	68 (47%)	45 (64%)	23 (31%)
Recidiva de verrugas	144		0.71
No	117 (81%)	56 (80%)	61 (82%)
Sí	27 (19%)	14 (20%)	13 (18%)

De los 68 pacientes que presentaron verrugas genitales post ablación, 45 (66%) no se encontraban vacunados y 23 (34%) se encontraban vacunados. Por otro lado, de los 76 pacientes que no presentaron verrugas post ablación 25 (33%) no se encontraban vacunados y 51 (67%) se encontraban vacunados. En la tabla 2 se presentan las características generales de los pacientes en función a la presentación de eventos posteriores.

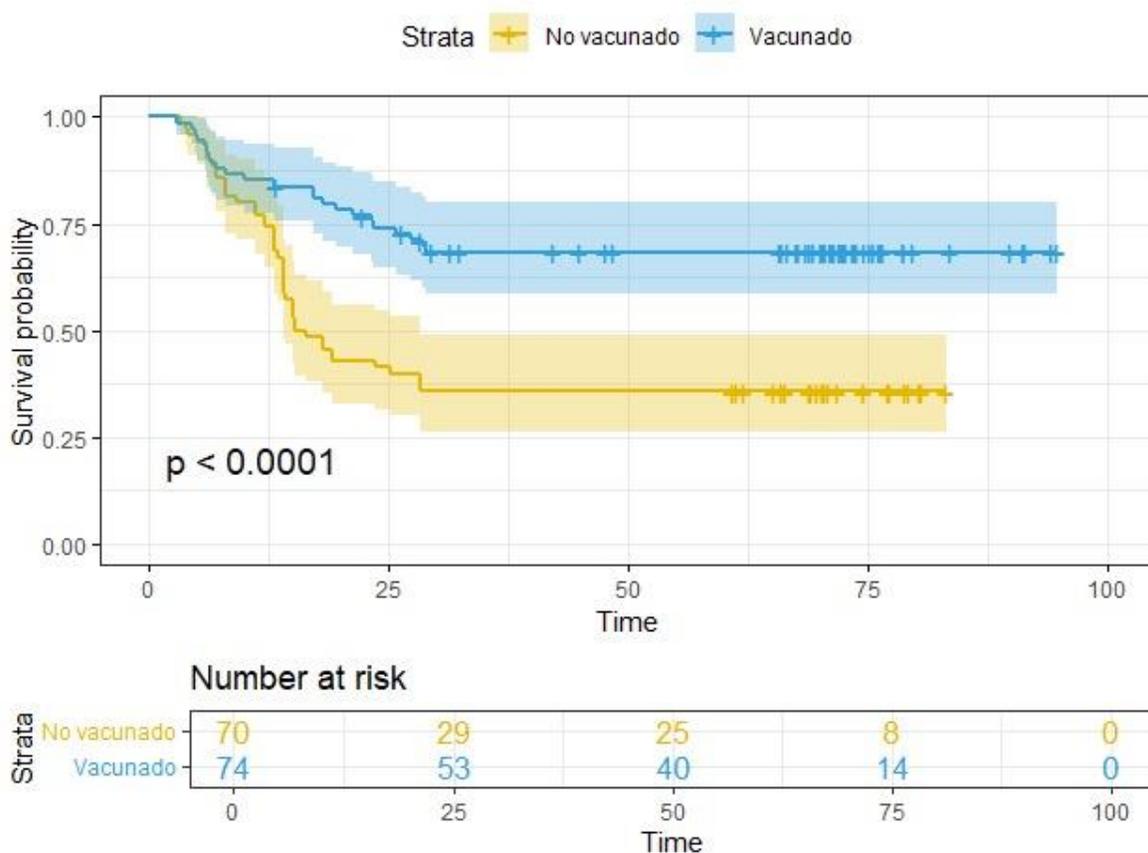
Tabla 2. Características según la presentación de eventos posteriores de los pacientes varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.

Verrugas post-ablación				
Variable		No, N = 76¹	Sí, N = 68¹	p-value²
Edad	31.0 (29.0, 35.0)	32.0 (29.0, 36.0)	30.0 (28.0, 34.0)	0.052
Estado civil				<0.001
Soltero	82 (57%)	30 (39%)	52 (76%)	
Casado	35 (24%)	29 (38%)	6 (8.8%)	
Divorciado	2 (1.4%)	0 (0%)	2 (2.9%)	
Conviviente	23 (16%)	16 (21%)	7 (10%)	
Viudo	2 (1.4%)	1 (1.3%)	1 (1.5%)	
Procedencia				0.45
Costa	113 (78%)	60 (79%)	53 (78%)	
Selva	15 (10%)	6 (7.9%)	9 (13%)	
Sierra	16 (11%)	10 (13%)	6 (8.8%)	
Tabaquismo				0.18
No	99 (69%)	56 (74%)	43 (63%)	
Sí	45 (31%)	20 (26%)	25 (37%)	
Parejas sexuales				
1	43 (30%)	36 (47%)	7 (10%)	
2	28 (19%)	13 (17%)	15 (22%)	
3	30 (21%)	12 (16%)	18 (26%)	
4	15 (10%)	7 (9.2%)	8 (12%)	
5	12 (8.3%)	3 (3.9%)	9 (13%)	
6	5 (3.5%)	1 (1.3%)	4 (5.9%)	

7	3 (2.1%)	2 (2.6%)	1 (1.5%)	
8	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0%)	
10	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.5%)	
15	2 (1.4%)	0 (0%)	2 (2.9%)	
16	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0%)	
20	2 (1.4%)	0 (0%)	2 (2.9%)	
21	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.5%)	
vacunado				<0.001
No	70 (49%)	25 (33%)	45 (66%)	
Sí	74 (51%)	51 (67%)	23 (34%)	

En la siguiente figura (Figura N°1) observamos la comparación de las curvas de supervivencia donde hallamos que los pacientes vacunados exhibieron significativamente un número menor de eventos posteriores de verrugas en comparación con aquellos no vacunados. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con un valor de $P < 0.0001$.

Figura 1. Efecto de la vacuna en la presentación de eventos posteriores de los pacientes vacunados y no vacunados sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.



En la siguiente tabla (Tabla N°3) se observa el análisis univariado y multivariado donde hallamos asociación significativa independiente entre la vacunación y los eventos de verrugas genitales posteriores a la terapia ablativa (HR: 0.29, IC al 95%: 0.17 - 0.51, $p < 0.001$). Así mismo, se evidencia asociación significativamente estadística entre el estado civil (casado) y los eventos posteriores de verrugas genitales (HR: 0.18, IC 95%: 0.07 - 0.45, $p < 0.001$), de igual manera, con el estado civil conviviente (HR: 0.40, IC al 95%: 0.18 - 0.93, $p = 0.033$). Por último, se encontró asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que tuvieron >5 parejas sexuales y los eventos posteriores a ablación de verrugas genitales (HR: 1.85, IC 95%: 1.04-3.28, $p = 0.036$).

Tabla 3. Regresión de COX univariado y multivariado según el evento posterior de los pacientes varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.

Evento posterior a terapia ablativa

Variable		all	HR (univariable)	HR (multivariable)
Edad	Mean (SD)	32.3 (5.6)	0.97 (0.93-1.02, p=0.243)	1.01 (0.96-1.07, p=0.598)
Estado civil	Soltero	82 (56.9)	-	-
	Casado	35 (24.3)	0.19 (0.08-0.45, p<0.001)	0.18 (0.07-0.45, p<0.001)
	Divorciado	2 (1.4)	1.50 (0.36-6.15, p=0.576)	0.88 (0.19-4.09, p=0.873)
	Conviviente	23 (16.0)	0.39 (0.18-0.85, p=0.018)	0.40 (0.18-0.93, p=0.033)
	Viudo	2 (1.4)	0.57 (0.08-4.12, p=0.577)	1.23 (0.15-9.84, p=0.847)
Parejas	<5 parejas	116 (80.6)	-	-
	>5 parejas	28 (19.4)	2.41 (1.43-4.08, p=0.001)	1.85 (1.04-3.28, p=0.036)
Tabaquismo		99 (68.8)	-	-
	Sí	45 (31.2)	1.50 (0.92-2.46, p=0.106)	1.47 (0.89-2.44, p=0.134)
Vacunado		70 (48.6)	-	-
	Sí	74 (51.4)	0.37 (0.22-0.62, p<0.001)	0.30 (0.18-0.52, p<0.001)

5.2. DISCUSIÓN

Este estudio utilizó las definiciones de recidiva y nuevo evento clasificando así los eventos posteriores de verrugas genitales de la misma manera que Giuliano y colaboradores (5). Nuestro principal objetivo fue dimensionar la capacidad de la vacuna nonavalente como adyuvante a la terapia ablativa para disminuir la recidiva y como objetivo secundario explorar la capacidad de la vacuna nonavalente para disminuir la incidencia de eventos posteriores durante el periodo de seguimiento, lo cual incluye a los eventos nuevos.

Según se mostró en los resultados, no se encontraron hallazgos significativos sobre la influencia de la vacuna contra el VPH en la recidiva de verrugas genitales, esto quizá influenciado porque no se realizó una penescopía con ácido acético para identificar lesiones

pequeñas antes ni después de la terapia ablativa con lo cual posteriormente el número de eventos considerados como nuevos pudieron incrementarse.

En el principal hallazgo obtenido en el análisis se observa que los pacientes vacunados exhibieron significativamente un número menor de eventos posteriores de verrugas en comparación con aquellos no vacunados. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con un valor de $P < 0.0001$. (HR: 0.29, IC al 95%: 0.17 - 0.51, $p < 0.001$). Resultados que difieren de los encontrados por Coskuner y col, en Turquía (20), quienes no encontraron significancia estadística entre vacunación y eventos posteriores de verrugas genitales usando la vacuna tetravalente, cabe resaltar que la totalidad de su población se encontraba circuncidada a diferencia de la nuestra en la cual ninguno de los pacientes estaba circuncidado, ellos tuvieron un 44% de incidencia de episodio posterior en pacientes no vacunados mientras nosotros tuvimos un 64%, resultados que no encajan con los presentados por Giuliano y col. en donde la incidencia para el evento posterior fue de 53% en una población de varones de los Estados Unidos y de 37% para una población en Brasil, se plantea como explicación para estos grupos que tuvieron similitudes en prevalencia, pero diferencias significativas en cuanto a incidencia de evento posterior que pueden existir factores de comportamiento sexual asociados a la incidencia de verrugas genitales (5).

Según los datos obtenidos, se puede observar que como factores sociodemográficos asociados a un bajo riesgo de desarrollar eventos posteriores de verrugas genitales respecto al control encontramos a los pacientes casados con un HR en el multivariado de 0.18, lo cual se corresponde en la misma regresión de COX multivariado con el número de parejas (>5) con un HR 1.85, distinto a lo encontrado por Coskuner y colaboradores, quienes evidenciaron que únicamente el estado civil mostró un impacto significativo en el análisis univariable ($P < 0,001$), influyendo significativamente en la recurrencia de verrugas, observándose que los hombres casados presentaron un mayor número de eventos posteriores en la población estudiada (20).

Según se mostró en los resultados, no se evidenció asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo y los eventos posteriores a la terapia ablativa, así como demuestra Coskuner y colaboradores, quienes tampoco evidenciaron asociación significativa (20).

Este es el primer estudio con grupo control en varones que utiliza la vacuna nonavalente, la cual ha demostrado ser superior a la vacuna tetravalente, Bosco y colaboradores estudiaron el impacto adicional absoluto respecto a la tetravalente, evidenciaron una cobertura significativamente mayor de 64.3% vs 45.8%. La preferencia por la vacuna nonavalente, especialmente en hombres con parejas VPH positivas, se fundamenta en su potencial para mitigar la transmisión de la infección y prevenir recaídas después del tratamiento (17).

La presente investigación tuvo algunas limitaciones, el número de pacientes en cada cohorte fue pequeño, no se contó con test de genotipificación ni medidores de respuesta inmunológica que pudieran sustentar el papel que desempeñaron las vacunas en pacientes que probablemente hayan tenido una respuesta inmunogénica subóptima a la infección natural que se vio reforzada por la vacunación. Además, pese a que se excluyeron los pacientes que presentaron verrugas en la región anal, en ninguno de los casos se registró la orientación sexual de los participantes o el antecedente de haber mantenido relaciones sexuales con hombres en algún momento de su vida, esto principalmente porque Perú no cuenta con una adecuada cobertura vacunal en varones lo que implicaría que este grupo estaría más expuesto al VPH dada la alta prevalencia en hombres que tienen sexo con hombres. (46)

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

1. La vacunación se asoció a un menor riesgo del desenlace combinado de nueva aparición o recurrencia de verrugas genitales.
2. La vacunación se asoció a una disminución de la incidencia de nuevas verrugas, pero no a la disminución de cuadros recidivantes.
3. Se estableció en 47% la incidencia de eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.
4. Se estableció que el estado civil (casados, convivientes) es un factor sociodemográfico asociado a menor incidencia de eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.
5. El tabaquismo no influyó en los eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.

6.2. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar nuevos estudios prospectivos y ensayos clínicos controlados para corroborar los resultados de esta investigación en donde se evalúen los serotipos de VPH por genotipificación así como la respuesta inmunológica previamente y luego de la culminación del protocolo de vacunación.

Es esencial realizar campañas de vacunación contra el VPH en todos los grupos etarios en los cuales la vacuna ha demostrado inmunogenicidad adecuada y difundir los conceptos de vacuna de recuperación con la finalidad de ampliar la cobertura vacunal en varones infectados o no estarían protegidos contra las complicaciones de esta infección.

Es recomendable implementar en los establecimientos de atención primaria de salud pautas para brindar la información adecuada sobre esta enfermedad a todas las personas concientizando su detección temprana mediante las diversas pruebas de tamizaje y su referencia oportuna al respectivo especialista.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeynes C, Chung MC, Challenor R. 'Shame on you'--the psychosocial impact of genital warts. *Int J STD AIDS*. 2009;20(8):557-60.
2. Widschwendter A, Böttcher B, Riedl D, Coban S, Mutz-Dehbalaie I, Matteucci Gothe R, et al. Recurrence of genitals warts in pre-HPV vaccine era after laser treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(3):661-8.
3. Maldonado I, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Nossa C, Giuliano AR, et al.. Effectiveness, immunogenicity, and safety of the quadrivalent HPV vaccine in women and men aged 27-45 years. *Hum Vaccin Immunother*. 2022; 18 (5): 2078626. doi: 10.1080/21645515.2022.2078626.
4. Clayton D. Harro, Yuk-Ying Susana Pang, Richard B. S. Roden, Allan Hildesheim, et al. Safety and Immunogenicity Trial in Adult Volunteers of a Human Papillomavirus 16 L1 Virus-Like Particle Vaccine. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2001; 4 (93): 284–292.
5. Giuliano AR, Sirak B, Abrahamsen M, Silva RJC, Baggio ML, Galan L, et al. Genital Wart Recurrence Among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. *J Infect Dis*. 2019;219(5):703-10.
6. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016; 139 (12): 2812 – 2826.
7. Domínguez Bauta SR, Trujillo Perdomo T, Aguilar Fabr e K, Hernández Menéndez M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. 2018;44(1):1-13.
8. Han JJ, Beltran TH, Song JW, Klaric J, Choi YS. Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection and Human Papillomavirus Vaccination Rates Among US Adult Men: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *JAMA Oncol*. 2017;3(6):810-6.

9. Yakely AE, Avni-Singer L, Oliveira CR, Niccolai LM. Human Papillomavirus Vaccination and Anogenital Warts: A Systematic Review of Impact and Effectiveness in the United States. *Sex Transm Dis.* 2019;46(4):213-20.
10. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2008;17(8):2036-43.
11. Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, Capobianchi MR, Del Porto P. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. *Front Immunol.* 2020;11:188.
12. Beachler DC, Jenkins G, Safaeian M, Kreimer AR, Wentzensen N. Natural Acquired Immunity Against Subsequent Genital Human Papillomavirus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2016;213(9):1444-54.
13. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011;364(5):401-11.
14. Bossart S, Imstepf V, Hunger RE, Seyed Jafari SM. Nonavalent Human Papillomavirus Vaccination as a Treatment for Skin Warts in Immunosuppressed Adults: A Case Series. *Acta Derm Venereol.* 12 de marzo de 2020;100(6):adv00078.
15. González Blanco M. Verrugas genitales. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2014; 74(3) : 203-9.
16. Choi H. Can quadrivalent human papillomavirus prophylactic vaccine be an effective alternative for the therapeutic management of genital warts? an exploratory study. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* 2019;45(2):361-8.
17. Bosco L, Serra N, Fasciana T, Pistoia D, Vella M, Di Gregorio L, et al. Potential impact of a nonavalent anti HPV vaccine in Italian men with and without clinical manifestations. *Sci Rep.* 2021;11(1):4096.
18. Gilson R, Nugent D, Bennett K, Doré CJ, Murray ML, Meadows J, et al. Imiquimod versus podophyllotoxin, with and without human papillomavirus vaccine, for

- anogenital warts: the HIPvac factorial RCT. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2020;24(47):1-86.
19. Zeybek B, Lin YL, Kuo YF, Rodriguez AM. The Impact of Varying Numbers of Quadrivalent HPV Vaccine Doses on Anogenital Warts in the US: A Database Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(3):189-94.
 20. Coskuner ER, Ozkan TA, Karakose A, Dillioglugil O, Cevik I. Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV Infection: a randomized study. *J Sex Med.* 2014;11(11):2785-91.
 21. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)-The MAM Study. *Vaccine.* 2015;33(42):5640-6.
 22. Lukács A, Máté Z, Farkas N, Mikó A, Tenk J, Hegyi P, et al. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2020;20(1):691.
 23. Hayashi A, Matsumoto K, Mitsuishi T. Three cases of recalcitrant cutaneous warts treated with quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: the HPV type may not determine the outcome. *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1285-7.
 24. Rosado C, Fernandes ÂR, Rodrigues AG, Lisboa C. Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Male Disease: A Systematic Review. *Vaccines.* 2023;11(6):1083.
 25. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(3):413-25.
 26. Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine.* 2019; 37(12) : 1651-8.
 27. Alfaro Castro A, Fournier Pérez M. Virus del papiloma humano. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica.* 2013;70(606):211-7.

28. Sequera M, Matamoros A, Mendoza-León MJ. Genotipos de VPH y cambios citológicos cervico-uterino en pacientes de una consulta ginecológica privada del Estado Carabobo, Venezuela. 2017. *Rev Médica Risaralda*. 2020;26(1):28-37.
29. Hathaway JK. HPV: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(3):671-80.
30. Toro-Montoya AI, Tapia-Vela LJ. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. *Med Lab*. 2021;25(2):467-83.
31. Prado-Peláez JG, Hernández-Pacheco I, Ruvalcaba-Ledezma JC, Ceruelos-Hernández M del CA, Prado-Peláez JG, Hernández-Pacheco I, et al. VPH: generalidades, prevención y vacunación. *J Negat No Posit Results*. 2021; 6 (2): 283 – 92.
32. Gezimu W, Bekele F, Bekana T, Demeke A. Males' Access to Human Papillomavirus Vaccination in Resource-Limited Settings. *ImmunoTargets Ther*. 2024;13:95-8.
33. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):781-9.
34. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Prevention of Persistent Human Papillomavirus Infection by an HPV16/18 Vaccine: A Community-Based Randomized Clinical Trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov [Internet]*. 2011 [citado 23 de febrero de 2021];1(5):408-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354733/>
35. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (1): 89 – 99.
36. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect*. 2016;144(3):449-68.
37. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLoS ONE [Internet]*. 2013;8(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714284/>

38. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-23.
39. Saadeh K, Park I, Gargano JW, Whitney E, Querec TD, Hurley L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV)-vaccine types by race/ethnicity and sociodemographic factors in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3/AIS), Alameda County, California, United States. *Vaccine*. 3 de enero de 2020;38(1):39-45.
40. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2016 [citado 23 de febrero de 2021];12(6):1352-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964646/>
41. Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(4):240-54.
42. Galdos Kajatt O. Vacunas contra el virus papiloma humano. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2018;64(3):437-44.
43. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2019;37(5):324-34.
44. Burd EM. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):291-319.
45. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
46. Hinojos Armendáriz, D. A., Palma-Cano, L. E., Moreno-Brito, V., Licón-Trillo, A., Lora-Orduo, N. A., Carrera-Chávez, N. N., Santana-Rodríguez, V. M., Duque-Rodríguez, J., & Leal-Berumen, I. (2016). Prevalencia de tipos de virus del papiloma humano en hombres que tienen sexo con hombres, en Chihuahua, México. *Acta Universitaria*, 26(5), 62-69. doi: 10.15174/au.2016.1156

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “**VACUNACIÓN CONTRA VPH Y SU INFLUENCIA EN LA RECIDIVA DE VERRUGAS GENITALES EN VARONES ADULTOS SOMETIDOS A TERAPIA ABLATIVA EN UN CENTRO UROLÓGICO DE LIMA DURANTE EL AÑO 2021**”, que presenta el Sr. **GRÁNDEZ URBINA LUIS ALBERTO**, para optar el Título Profesional de Médico(a) Cirujano(a), declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

DR SOTO TARAZONA, ALONSO RICARDO
ASESOR DE LA TESIS

Lima, 12 / 03 / 2024

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

Lima, 12/03/2024

CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

Por el presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, **LUIS ALBERTO GRÁNDEZ URBINA** de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar **ocho meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis (en caso de internos)** motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando **asesoramiento y mentoría** para superar los POSIBLES puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y ver que cumplan con la metodología establecida y la calidad de la tesis y el artículo derivado de la tesis.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

Firma
Soto Tarazona, Alonso Ricardo

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 048-2014 UNRIPALMA
Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero



ACUERDO DE CONSEJO DE FACULTAD N° 053-2024-FMH-D.

Visto el Oficio Electrónico N° 333-2024-GYT-FMH., de fecha 18 de marzo del 2024, presentado por el Jefe de la Unidad de Grados y Títulos, mediante el cual eleva al Consejo de Facultad, el registro del Proyecto de Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano Titulado: "VACUNACIÓN CONTRA VPH Y SU INFLUENCIA EN LA RECIDIVA DE VERRUGAS GENITALES EN VARONES ADULTOS SOMETIDOS A TERAPIA ABLATIVA EN UN CENTRO UROLÓGICO DE LIMA DURANTE EL AÑO 2021", Tesis Modalidad: Ordinaria, presentado por el alumno GRÁNDEZ URBINA LUIS ALBERTO; para su aprobación correspondiente.

El Consejo de Facultad, en su Sesión de fecha 22 de marzo del presente año, acordó:

➤ **APROBAR:**

El registro del Proyecto de Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano Titulado: "VACUNACIÓN CONTRA VPH Y SU INFLUENCIA EN LA RECIDIVA DE VERRUGAS GENITALES EN VARONES ADULTOS SOMETIDOS A TERAPIA ABLATIVA EN UN CENTRO UROLÓGICO DE LIMA DURANTE EL AÑO 2021", Tesis Modalidad: Ordinaria, presentado por el alumno GRÁNDEZ URBINA LUIS ALBERTO.

Lima, 22 de marzo de 2024.



Mg. Tullia Ferrero Chico
Secretaría Académica



Dra. María del Socorro Alvarado Gutiérrez Vda. de Sarmiento
Decana (R)

BBHJCH/MS
S.S. Anshv

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz."

Av. Benavides 5440 – Urb. Los Gardines – Surco | Central 708-0000 / Anexo: 48106200
Lima 33 – Perú / www.urp.edu.pe/medicina

ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

**COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**



CONSTANCIA

La presidenta del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación:

Título: VACUNACION CONTRA VPH Y SU INFLUENCIA EN LA RECIDIVA DE VERRUGAS GENITALES EN VARONES ADULTOS SOMETIDOS A TERAPIA ABLATIVA EN UN CENTRO UROLOGICO DE LIMA DURANTE EL AÑO 2021

Investigador: **LUIS ALBERTO GRANDEZ URBINA**

Código del Comité: **PG 081 2024**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría de revisión expedita por el periodo de un año.

Exhortamos a la publicación del trabajo de investigación, con el fin de contribuir con el desarrollo científico del país.

Lima, 24 de marzo de 2024

Dra. Consuelo del Rocío Luna Muñoz
Presidenta del Comité de Ética en Investigación

Jesus María , 25 de Marzo de 2024

Señor
Luis Alberto Grandez Urbina
Investigador Principal
Presente.-

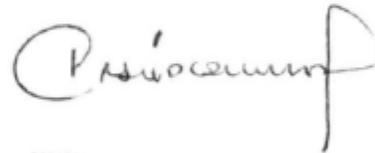
De nuestra consideracion:

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y a la vez informarle que el Comite de Revision de protocolos de investigacion de Insalud CORP, evaluo el protocolo de investigacion : "Vacunacion contra VPH y su influencia en la recidiva de verrugas genitales en adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urologico de Lima durante el año 2021", por lo cual se aprueba su ejecucion en nuestra institucion.

De acuerdo con las normas de nuestra institucion, debera presentar un informe final por correo electronico al termino el protocolo. Asi como exhortamos a la publicacion del estudio en revistas cientificas (Q1/Q2) indexadas en bases de datos y el envio a congresos de los resultados como conference abstracts indexados.

Sin otro particular quedamos de usted,

Atentamente,



José Antonio Grandez Urbina
Gerente General Insalud CORP
DNI: 70444349

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "VACUNACIÓN CONTRA VPH Y SU INFLUENCIA EN LA RECIDIVA DE VERRUGAS GENTALES EN VARONES ADULTOS SOMETIDOS A TERAPIA ABLATIVA EN UN CENTRO UROLÓGICO DE LIMA DURANTE EL AÑO 2021", que presenta el Señor LUIS ALBERTO GRÁNDEZ URBINA para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

MG. Luis Jesus Diaz Diaz
PRESIDENTE

MG. Eugenio Americo Palomino Portilla
MIEMBRO

MC. Susana Juana Oshiro Kanashiro
MIEMBRO

DR. Alonso Ricardo Soto Tarazona
ASESOR

Lima, 02 de Abril de 2024

ANEXO 6: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
GENERAL	GENERAL			
¿Cuál es la influencia de la vacunación contra VPH en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021?	Determinar la influencia de la vacunación contra VPH en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en un centro urológico de Lima durante el año 2021.	<p>H_i: La vacunación contra VPH influyó en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en centro urológico de Lima durante el año 2021.</p> <p>H_o: La vacunación contra VPH NO influyó en la aparición de eventos posteriores (recidiva y eventos nuevos) de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa en centro urológico de Lima durante el año 2021.</p>	<p>Edad</p> <p>Estado civil</p> <p>Lugar de procedencia</p> <p>Tabaquismo</p> <p>Parejas sexuales</p> <p>Episodios de verrugas genitales posteriores a primera terapia ablativa</p> <p>Recidiva de verrugas genitales.</p> <p>Nuevo evento de verrugas genitales.</p> <p>Estado de vacunación</p> <p>Primera fecha de vacunación</p> <p>Segunda fecha de vacunación</p> <p>Tercera fecha de vacunación</p>	<p>Diseño y tipo: Estudio de cohorte de tipo retrospectivo</p> <p>Población y muestra: varones adultos que presentaban verrugas genitales y fueron atendidos en un centro urológico de Lima durante el año 2021.</p> <p>Técnica de instrumentos: Información de historias clínicas de pacientes sometidos a terapia ablativa durante el periodo 2021 que acudieron a sus controles.</p> <p>Plan de análisis de datos: Análisis bivariado, multivariado, de asociación y de supervivencia.</p>
ESPECÍFICOS	ESPECÍFICOS			
1. ¿Cómo el esquema completo de vacunación contra el VPH influye en la recidiva de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa?	1. • Evaluar la influencia del esquema completo de vacunación contra el VPH en la recidiva de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.			
2. ¿Cuál es la incidencia de eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa?	2. Establecer la incidencia de eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.			
3. ¿Cuáles son los factores sociodemográficos asociados a eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa?	3. Establecer factores sociodemográficos asociados a eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.			
4. ¿Cuál es la influencia del tabaquismo en eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa?	4. Evaluar la influencia del tabaquismo en eventos posteriores de verrugas genitales en varones adultos sometidos a terapia ablativa.			

ANEXO 7: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

#	Variable	Definición operacional	Tipo	Naturaleza	Escala	Indicador	Medición
1	Edad	Cantidad de años cumplidos al momento de la atención.	Independiente	Cuantitativa Continua	De razón	Historia clínica	Años biológicos
2	Estado civil	Situación civil. Soltero, casado, divorciado, conviviente, viudo.	Independiente	Cualitativa Politómica	Nominal	Historia clínica	0 = Soltero 1 = Casado 2 = Divorciado 3 = Conviviente 4 = Viudo
3	Lugar de procedencia	Lugar de donde es originario el paciente.	Independiente	Cualitativa Politómica	Nominal	Historia clínica	0 = Costa 1 = Sierra 2 = Selva
4	Tabaquismo	Se expresará en afirmativo o negativo en cada dimensión según la declaración del paciente.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	0 = No 1 = Si
5	Parejas sexuales	Cantidad de parejas con las que el paciente tuvo contacto sexual durante los últimos 3 años.	Independiente	Cuantitativa Continua	De razón	Historia clínica	Número de parejas
6	Primera fecha de vacunación	Fecha de aplicación de la primera dosis	Independiente	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Historia clínica	Día/mes/año
7	Segunda fecha de vacunación	Fecha de aplicación de la segunda dosis	Independiente	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Historia clínica	Día/mes/año
8	Tercera fecha de vacunación	Fecha de aplicación de la tercera dosis	Independiente	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Historia clínica	Día/mes/año
9	Estado de inmunización	Inmunización con vacuna contra VPH (Gardasil 9)	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	0 = No inmunizado 1 = Inmunización completa
10	Episodios de verrugas genitales posteriores a primera terapia ablativa	Episodio de verrugas genitales posterior al tratamiento ablativo	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	0 = No 1 = Si
11	Nuevo evento de verrugas genitales	Evento posterior en un lugar distinto al que recibió terapia ablativa, o de características distintas.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	0 = No 1 = Si
12	Recidiva de verrugas genitales	Evento posterior en el mismo lugar donde recibió terapia ablativa o de características similares.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Historia clínica	0 = No 1 = Si

ANEXO 8: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PRIMERA PARTE – CARACTERÍSTICAS GENERALES		
N° Formulario:	Edad del participante:	
Fecha de ingreso:	Fecha de egreso:	
Estado civil: <input type="checkbox"/> 0. Soltero <input type="checkbox"/> 1. Casado <input type="checkbox"/> 2. Divorciado/ Separado <input type="checkbox"/> 3. Conviviente <input type="checkbox"/> 4. Viudo	Lugar de procedencia: <input type="checkbox"/> 0. Costa <input type="checkbox"/> 1. Sierra <input type="checkbox"/> 2. Selva	
SEGUNDA PARTE – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		
Tabaquismo <input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/> 1. Si	Número de parejas sexuales:	
Recidiva de verrugas genitales: <input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/> 1. Si	Nuevo evento de verrugas genitales: <input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/> 1. Si	
Episodios de verrugas genitales posteriores a primera terapia ablativa: <input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/> 1. Si		
Fecha de evento posterior 1: Tipo: <input type="checkbox"/> 0. Recidiva <input type="checkbox"/> 1. Nuevo evento	Fecha de evento posterior 2: Tipo: <input type="checkbox"/> 0. Recidiva <input type="checkbox"/> 1. Nuevo evento	
TERCERA PARTE – INMUNIZACIÓN CONTRA VPH		
Estado de inmunización: <input type="checkbox"/> 0. No inmunizado <input type="checkbox"/> 1. Inmunización completa		
Fecha de 1ra dosis:	Fecha de 2da dosis:	Fecha de 3ra dosis:

**ANEXO 9: RESOLUCIÓN DECANAL DE DESIGNACIÓN COMO JURADO DE TESIS
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero



RESOLUCIÓN DECANAL N° 002-2024-FMH-D

Visto:

El Oficio N°461-2024-GYT-FMH de la Unidad de Grados y Títulos, informando que recibió el pedido de designación de Jurado de Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano del Bachiller **GRÁNDEZ URBINA LUIS ALBERTO**, y;

Considerando:

1. Art. 26º del Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, que la tesis para la obtención del título profesional constituye un trabajo de investigación de acuerdo con las normas que establece la Facultad de Medicina Humana.
2. Con fecha 22 de marzo de 2024, el Consejo de Facultad mediante su Acuerdo N° 053-2024-FMH-D, acordó aprobar el registro del Proyecto de Tesis titulado: **"VACUNACIÓN CONTRA VPH Y SU INFLUENCIA EN LA RECIDIVA DE VERRUGAS GENITALES EN VARONES ADULTOS SOMETIDOS A TERAPIA ABLATIVA EN UN CENTRO UROLÓGICO DE LIMA DURANTE EL AÑO 2021"** Tesis Modalidad: Ordinaria, presentado por el Bachiller: **GRÁNDEZ URBINA LUIS ALBERTO**.
3. A propuesta del Jefe de la Unidad de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana:

SE RESUELVE:

Artículo 1.- Designar como Jurado de tesis a:

- PRESIDENTE:** Magister Luis Jesus Diaz Diaz.
MIEMBRO: Magister Eugenio Americo Palomino Portilla.
MIEMBRO: Médica cirujana Susana Juana Oshiro Kanashiro.

Lima, 02 de abril del 2024.



Mg. Hilda Jorupe Chico
Secretaría Académica



Dra. María del Socorro Aletrista Gutiérrez Vda. de Bambarén
Decana (e)

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"

Av. Benavides 5440 – Urb. Las Garzánias – Surco
Lima 33 – Perú / www.urp.edu.pe/medicina

Central 708-0000 / Anexo: 6010

**ANEXO 10: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS
SUBIDA EN EL INICIB-URP**

https://drive.google.com/drive/folders/14yUm2Ac7SohQgyA2OZpceAxW80NGdbJ8?usp=drive_link