

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

Documento de Consenso del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida (PNS) sobre las infecciones de transmisión sexual en pacientes con infección por el VIH

Panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) ^{◇,*}

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de octubre de 2010

Aceptado el 28 de octubre de 2010

Palabras clave:

VIH
Infecciones de transmisión sexual
Guías
Recomendaciones
Sífilis
Virus del papiloma humano

Keywords:

HIV
Sexually transmitted infections
Guidelines
Recommendations
Syphilis
Human papilloma virus

R E S U M E N

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son uno de los problemas de Salud Pública más importantes. Su elevada morbilidad y la posibilidad de secuelas tanto a medio, como a largo plazo, hacen que debamos tener los conocimientos suficientes para un manejo correcto de las mismas, tanto en prevención como en diagnóstico y tratamiento. La infección por el VIH está claramente interrelacionada con las ITS, no sólo por compartir vía de transmisión sino, también por el aumento de riesgo de transmisión del VIH. En este artículo, se resumen las guías actualizadas de práctica clínica sobre la evaluación, manejo y prevención de las ITS más relevantes en pacientes infectados por el VIH por un panel de expertos en VIH, dermatólogos, cirujanos proctólogos y microbiólogos de Panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS).

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

AIDS Study Group/Spanish AIDS Consensus Plan Document on sexually transmitted infections in HIV-infected patients

A B S T R A C T

Sexually transmitted infections (STI) are a major public health problem. Considering their high morbidity and potential short and long term after effects, physicians must have enough knowledge on the management of these infections for a correct prevention, diagnosis and treatment. HIV infection is associated with STI, not only because they share route of transmission, but also because they lead to an increased risk of HIV transmission. In this article, we summarise the updated clinical practice guidelines, for the evaluation, management and prevention of STI in HIV-infected patients, from a panel of experts in HIV, dermatologists, proctologic surgeons, and microbiologists on behalf of the Spanish AIDS Study Group (GESIDA) and the National AIDS Plan (PNS).

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son uno de los problemas de Salud Pública más importantes. Su elevada morbilidad y la posibilidad de secuelas tanto a medio como a largo plazo hacen que debamos tener los conocimientos suficientes para un manejo correcto de las mismas, tanto en prevención como en diagnóstico

y tratamiento. La infección por el VIH está claramente interrelacionada con las ITS, no sólo por compartir vía de transmisión sino también por el aumento de riesgo de transmisión del VIH que puede servir de indicador de los cambios en las prácticas sexuales de riesgo¹⁻³.

El objetivo de este documento es dar a conocer a la comunidad científica y a los profesionales la situación actual y el manejo de aquellas ITS que por su relevancia en el paciente con infección por el VIH necesitan una mayor atención.

Para su elaboración, realizada por un grupo de expertos designados por la Junta Directiva del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA) y la Secretaría del Plan Nacional del Sida (PNS), se han revisado los datos

[◇] El listado de los miembros del Grupo GESIDA y PNS se presentan en el Anexo 1.

* Correo electrónico: rosariopalaci@gmail.com

Tabla 1
Clasificación de las recomendaciones empleadas en este documento

Fuerza de la recomendación	
Nivel A:	buen nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso.
Nivel B:	moderado nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso.
Nivel C:	escasa evidencia para apoyar la recomendación.
Calidad de la recomendación	
I:	evidencia procedente de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado.
II:	evidencia procedente de al menos 1 ensayo no aleatorizado, bien diseñado, o bien de estudios de cohortes, o de estudios analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de 1 centro), o de series temporales, o de resultados concluyentes obtenidos en estudios experimentales no controlados.
III:	evidencia de opiniones de expertos, basadas en la experiencia clínica o en estudios descriptivos.

más relevantes de las publicaciones científicas o comunicaciones a congresos.

Para la clasificación de la fuerza y la calidad de las recomendaciones se ha aplicado el sistema utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y el Servicio de Salud Pública de EE.UU. (tabla 1).

Generalidades

Las ITS son un grupo de infecciones producidas por más de 25 microorganismos, que se transmiten fundamentalmente a través de las relaciones sexuales. La infección por el VIH no es sólo una ITS más; la especial interacción que tiene con otras ITS³⁻⁷ hace que la valoración de éstas en el contexto del paciente con infección por el VIH merezca una atención especial. Para su prevención son fundamentales tanto intervenciones dirigidas a concienciar sobre la seguridad en la conducta sexual, como el diagnóstico y tratamiento tempranos. Si tenemos en cuenta que muchas ITS tienen, al menos en su inicio, un comportamiento silente, asintomático o paucisintomático, el diagnóstico precoz de las mismas pasa por realizar un cribado inicial y posterior en pacientes con infección por el VIH asintomáticos. En la tabla 2 se presentan esquemáticamente las pruebas de cribado de ITS en estos pacientes.

Recomendaciones para el cribado de ITS en pacientes con infección por el VIH

1. El cribado de ITS en pacientes con infección por el VIH debe realizarse mediante una anamnesis detallada y exploración física completa, siendo especialmente exhaustiva en aquellos sujetos

que, por su conducta de riesgo, tienen más probabilidad de tener una ITS (A-II).

2. Hay que realizar serología de lúes, VHA, VHB y VHC a todos los pacientes. Los pacientes con serología negativa de VHA y VHB deberán vacunarse frente a ambos virus (A-II).
3. Deben enviarse muestras clínicas al laboratorio de Microbiología para despistaje de ITS de aquellos sujetos que el facultativo considere necesario, por su conducta de riesgo (A-II).
4. Toda mujer infectada por el VIH debe ser remitida a Ginecología (A-III).
5. La evaluación de ITS en los pacientes que no presenten frecuentes situaciones de riesgo se deberá realizar de forma anual y en los pacientes con riesgo elevado cada 3-6 meses (B-III).
6. Se realizarán de forma anual la serología del VHC en los casos con serología previa negativa y de la sífilis (B-III).

Manejo diagnóstico y tratamiento de los principales síndromes

Uretritis y cervicitis

La uretritis es un síndrome caracterizado por secreción uretral mucopurulenta o purulenta y/o disuria, aunque puede ser asintomática. Se clasifica en uretritis gonocócica (UG) y uretritis no gonocócica (UNG), aunque también puede tener etiología no infecciosa. La cervicitis es el equivalente femenino, y se caracteriza por la inflamación y secreción de la mucosa endocervical⁸. Las principales causas de uretritis y cervicitis así como sus métodos diagnósticos y las distintas opciones terapéuticas de UG y UNG por *Chlamydia* se detallan en las tabla 3 y 4.⁸⁻¹¹

El seguimiento sistemático de los pacientes correctamente tratados para gonococo y *Chlamydia* cuyos síntomas hayan desaparecido y no hayan vuelto a tener relación con un contacto no tratado sólo es recomendable en embarazadas y en pacientes que hayan seguido tratamiento con eritromicina o amoxicilina y debe hacerse 3 semanas tras finalizar el tratamiento (B-III)^{10,11}.

Recomendaciones para el manejo de uretritis y cervicitis en pacientes con infección por el VIH

1. Deben tratarse todos los pacientes sintomáticos incluso cuando la observación al microscopio sea no diagnóstica (C-III).
2. Deben ser estudiadas y se les debe ofrecer tratamiento a todas las parejas sexuales durante los 3 meses anteriores (C-III).
3. Las mujeres que son contactos de un hombre con UG o UNG por *Chlamydia* deben ser tratadas empíricamente (B-II).

Tabla 2
Esquema de pruebas de cribado de ITS

	Visita basal	Visita de seguimiento	
		No prácticas de riesgo o esporádicas	ITS previas y/o prácticas de riesgo
Anamnesis	+ /+++	+	+++
Exploración física	+ /+++	+	+++
Pruebas complementarias			
Serologías	✓	✓	✓
Muestras microbiología			
Faringe	✓		✓
Uretra	✓		✓
Vagina/cérvix			
Cultivo	✓		✓
Citología ^a	✓	✓	✓
Anal (citología) ^b	✓	✓	✓

^a si no se realiza por Ginecología.

^b si relaciones anales o citología VPH positiva en otra localización.

Tabla 3
Causas de uretritis y cervicitis

	Agentes etiológicos	Métodos diagnósticos
Gonococica	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tinción de Gram: diplococos gramnegativos intraleucocitarios Cultivo de secreción uretral o cervical: método de elección. Serología (EIA): puede hacerse en orina. Detección de ADN (PCR): si no está disponible el cultivo o se retrasa el transporte de la muestra.
No gonococica	<i>Chlamydia trachomatis</i> , serotipos D-K (15-55%) <i>Ureaplasma urealyticum</i> (10-40%) <i>Mycoplasma genitalium</i> Otros (20-40%): <i>Trichomonas vaginalis</i> (4%), Herpes simples, <i>Haemophilus</i> (sobre todo en práctica de coito anal en papel de activo), flora orofaríngea (práctica de sexo oral), causas no infecciosas (traumática, autoinmune, alérgica y agente desconocido hasta un 25%)	Cultivo de muestra uretral o endocervical: siempre debe incluir células epiteliales. Serología (inmunofluorescencia directa, EIA). Detección de ADN (PCR): se recomienda realizar en orina.

EIA: enzimoimmunoanálisis; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

4. A las 3 semanas del tratamiento debe realizarse una entrevista para asegurar el cumplimiento del mismo y la resolución de los síntomas (B-III).

Orquitis y epididimitis

La orquitis es un proceso inflamatorio del testículo causado habitualmente por virus o bacterias, pudiendo ser uni- o bilateral, suele asociarse a la presencia de un proceso infeccioso o inflamatorio a nivel del epidídimo y puede ser causada por ITS, tales como gonococo o *Chlamydia*.

El diagnóstico suele ser clínico, aunque se puede completar la evaluación con la realización de un análisis de sangre, orina y con la ecografía Doppler testicular¹². Habitualmente se indica también la realización de un urocultivo y la toma de muestras uretrales para gonococo y *C. trachomatis*.

El tratamiento se basa en medidas higiénicas, antiinflamatorios y analgésicos, y antibióticos si la infección es causada por bacterias. Aunque en la mayoría de los casos el tratamiento médico es suficiente⁸, debe hacerse drenaje quirúrgico en caso de abscesos en el escroto o testículos¹². En caso de gonorrea o *Chlamydia*, las parejas sexuales también deben recibir tratamiento¹².

Vulvovaginitis

Consiste en la inflamación de diferente grado de la vulva, la vagina y el tejido endocervical ectópico y puede ser de origen infeccioso o no, destacando entre las infecciosas las causadas por tricomonas, las candidiasis, la vaginosis bacteriana y por otros

microorganismos (herpes, gonococo, clamidias...)⁸. Aunque las vulvovaginitis por candida y la vaginosis bacteriana no son ITS, dada la alta incidencia en mujeres VIH se incluyen dentro de este apartado.

En la **tabla 5** se presentan las características diferenciales de las vulvovaginitis más frecuentes en contraste con la vagina normal y la **figura 1** representa el algoritmo diagnóstico de la secreción vaginal anormal. El tratamiento de elección, alternativas terapéuticas, en embarazo y recurrencias se resumen en la **tabla 6**.

El seguimiento es innecesario en la tricomoniasis para pacientes asintomáticas inicialmente o después del tratamiento, así como en la vaginosis bacteriana si los síntomas desaparecen; en el caso de la candidiasis sólo es necesario si persisten los síntomas o existen recurrencias a los 2 meses de terminado el tratamiento.

El tratamiento de la pareja y abstención de relaciones sexuales se recomienda en la tricomoniasis hasta que finalice el tratamiento y la pareja esté asintomática. En la vulvovaginitis por candida sólo hay que considerarlo si la mujer tiene infecciones recurrentes y no está recomendado en la vaginosis bacteriana.

Enfermedad inflamatoria pélvica

Es la infección del tracto genital superior, generalmente como consecuencia de una infección ascendente desde el cérvix por una ITS, por una infección polimicrobiana en relación con vaginosis o interacciones oportunistas de flora comensal perineal/vaginal sobre una ITS primaria¹³.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico junto a la confirmación microbiológica con tinción de Gram y cultivo en medio de Thayer-Martin o similar de frotis cervical y estudio para *C. tra-*

Tabla 4
Tratamiento de uretritis y cervicitis

Etiología gonocócica (todos en monodosis)	Etiología no gonocócica (<i>Chlamydia</i>)
- Cefixima: 400 mg vía oral	- Azitromicina: 1 g vía oral dosis única (A-Ia)
- Ceftriaxona: 125-250 mg vía intramuscular (A)	- Doxiciclina: 100 mg/12 h vía oral, 7 días (A-Ia)
- Cefuroxima axetilo: 1 g vía oral	- Eritromicina: 500 mg/6 h, 7 días (A) o 500 mg/12 h, 14 días (A-Ib) o 250 mg/6 h, 14 días
- Cirpofloxacin 500 mg vía oral (A) ^a	- Minociclina: 100 mg/24 h vía oral, 9 días (A)
- Ofloxacin: 400 mg vía oral (A) ^a	- Ofloxacin: 200 mg/12 h, 7 días (A-Ib) o 400 mg/24 h, 7 días (A-Ib)
- Levofloxacin: 250 mg vía oral ^a	- Levofloxacin: 500 mg/24 h vía oral, 7 días
- Norfloxacin: 800 mg vía oral ^a	
- Espectinomycin: 2 g vía intramuscular (A)	
- Amoxicilina: 2-3 g + probenecid 1 g (B)	
- Azitromicina: 1-2 g vía oral	
- Cefpodoxima proxetilo: 400 mg vía oral	
- Ceftributen: 400 mg vía oral	

^a **La alta frecuencia de gonococos resistentes a quinolonas desaconseja el uso de este grupo de fármacos como tratamiento empírico:** si el paciente ha seguido el tratamiento prescrito inicialmente y se puede descartar una reexposición, sospecharemos causas infrecuentes de uretritis, siendo el tratamiento aconsejado en estos casos metronidazol o tinidazol: 2 g vía oral en dosis única (posibilidad de *Trichomonas*) junto con eritromicina 500 mg cada 6 horas vía oral, 7 días (posibilidad de *Ureaplasma urealyticum* resistente a tetraciclinas). Ante la persistencia de síntomas tras dos ciclos de tratamiento antibiótico, el retratamiento de la pareja y la eritromicina (500 mg cada 6 horas vía oral, 3 semanas) pueden ser de utilidad^{10,11}.

Tabla 5
Vulvovaginitis

Diagnóstico	Vagina normal	Vulvovaginitis por <i>Cándida</i>	Tricomoniasis	Vaginosis
Flora	<i>Lactobacillus</i> spp. Escasa-moderada	<i>Candida albicans</i> y otras levaduras	<i>Trichomona vaginalis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i> , micoplasmas, anaerobios.
Síntomas	Ninguno	Irritación, prurito, leucorrea	Leucorrea profusa y maloliente	Leucorrea abundante y maloliente
Exudado vaginal	Claro o blanco, heterogéneo	Blanco, en agregados adherentes	Amarillento, homogéneo, poco viscoso y espumoso	Blanco o grisáceo, homogéneo
Inflamación del introito vulvar o vaginal	No	Eritema del epitelio vaginal, frecuente dermatitis	Eritema del epitelio vaginal, petequias en cérvix	No
pH del exudado	< 4,5	< 4,5	≥ 4,5	≥ 4,5
Olor a aminas (pescado) cuando se añade KOH (10%) al exudado	No	No	Con frecuencia	Siempre
Examen microscópico	Células epiteliales. Predominio de lactobacilos	Leucocitos, células epiteliales: levaduras, pseudomicelios en el 80%	Leucocitos, tricomonas en el 80-90% de las sintomáticas	Células clave, escasos polimorfonucleares, lactobacilos, flora mixta
Actitud con parejas sexuales	Ninguna	Ninguna. Tratamiento tópico si dermatitis del pene	Búsqueda de otras ITS. Metronidazol	Búsqueda de otras ITS

chomatis con detección de antígeno o material genético o cultivo específico¹³. Las técnicas de imagen permiten detectar la presencia de masas, colecciones, hidro- o piosalpinx o líquido en Douglas y la laparoscopia permite el drenaje de colecciones, obtención de muestras, visualización de pelvis y anejos y permite establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades.

Ante la sospecha de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) se debe instaurar tratamiento antimicrobiano empírico precozmente (A-Ib)¹³, debiendo cubrir gonococo, *Chlamydia* y anaerobios (B- III)¹³. La pauta de elección es ceftriaxona 250 mg intramuscular + doxiciclina 100 mg/12 horas vía oral durante 14 días, añadiendo opcionalmente metronidazol 500 mg/12 horas vía oral (A-Ib) y la pauta alternativa levofloxacino 500 mg/24 horas vía oral + metronidazol 500 mg/12 horas vía oral 14 días (A-Ib). Ante la presencia de un absceso tubo-ovárico deberá drenarse mediante laparoscopia, cirugía o culdocentesis si está en el fondo de saco de Douglas en las siguientes circunstancias: si es mayor de 8 cm, si no

hay mejoría tras 72 horas de tratamiento antibiótico parenteral o si ha aumentado de tamaño.

Úlceras genitales

El término úlcera se refiere a toda lesión que ocasiona una pérdida de sustancia y continuidad de la piel y/o de la mucosa. La etiología de las úlceras genitales es muy variada e incluye desde procesos infecciosos hasta toxicodermias o patología tumoral¹⁴. Sin embargo, la mayoría de los casos en pacientes jóvenes sexualmente activos son debidos a ITS, fundamentalmente a herpes genital, sífilis primaria o chancroide¹⁵. En la tabla 7 se presentan las ITS causantes de enfermedad ulcerosa genital (EUG), con sus características diferenciales.

Los protocolos terapéuticos para la EUG en pacientes con infección por el VIH son similares a los utilizados en la población general, aunque es posible un mayor número de fracasos terapéuticos que

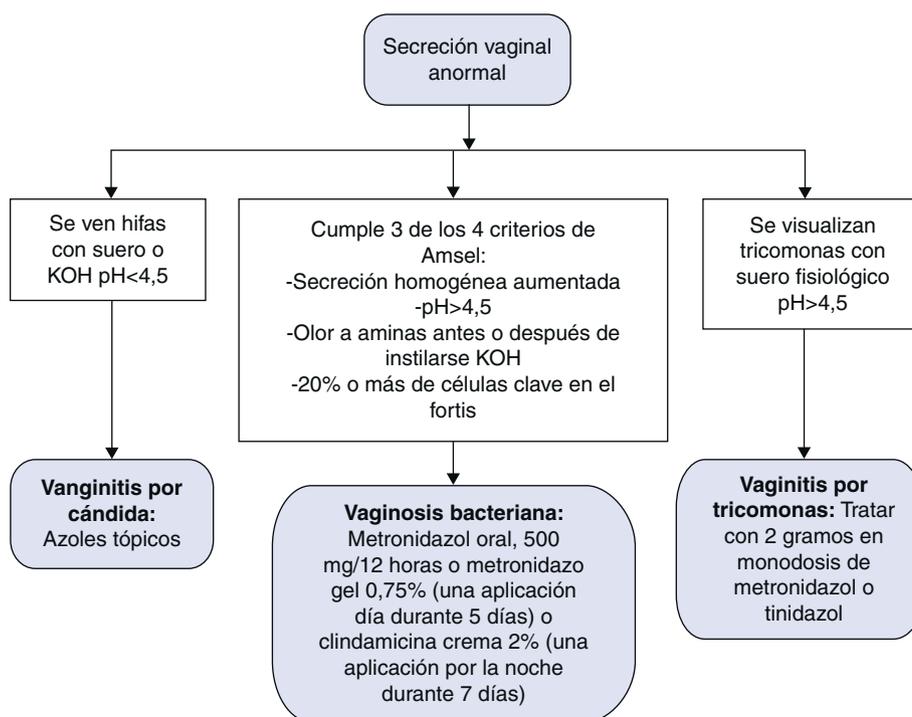
**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico y tratamiento de la secreción vaginal anormal.

Tabla 6
Tratamiento de tricomoniasis, candidiasis y vaginosis bacteriana

	Elección	Alternativo	Embarazo	Recurrencias
Tricomoniasis	Metronidazol	Metronidazol 500 mg cada 12 horas, 7 días	Metronidazol 2 g en dosis única	Metronidazol 500 mg cada 12 horas, 7 días
	Tinidazol	Metronidazol gel (menos eficaz)		Tinidazol 2 gr en dosis única
	Ambos, 2 g en dosis única por vía oral			Si no curan: metronidazol o tinidazol 5 días Si no mejoría: valorar sensibilidad de tricomonas a estos fármacos
Candidiasis	Clotrimazol 1% crema 5 g/día 7-14 días o 100 mg 1 óvulo/día 7 días	Fluconazol 150 mg oral en dosis única	Tratamiento tópico imidazólico 7 días	Tratamiento tópico con derivados imidazólicos (7-14 días) o fluconazol 100-150-200 mg cada 3 días 3 dosis
	Clotrimazol 100 mg 2 comp/3 días			
	Clotrimazol 500 mg 1 comprimido intravaginal			
	Miconazol 2% crema 5 g intravaginal 7 días o 100 mg 1 óvulo/día 7 días			
Vaginosis bacteriana	Metronidazol 500 mg/12 h 7 días	Clindamicina 300 mg/12 h 7 días	Metronidazol 500 mg/12 h oral 7 días o 250 mg/8 h 7 días	Metronidazol gel 0,75% 2 veces a la semana durante 6 meses
	Metronidazol gel 0,75% 5 g intravaginal/día 5 días	Clindamicina óvulos 100 mg antes de acostarse	Clindamicina 300 mg/12 h 7 días	
	Clindamicina 2% crema 5 g intravaginal/día 7 d			

Si se administra metronidazol o tinidazol a mujeres que estén dando la lactancia materna, ésta debe ser suspendida mientras dure el tratamiento y de 12 a 24 horas después de la última dosis de metronidazol y de 3 días después de la última dosis de tinidazol⁸. En caso de alergia a los nitroimidazoles, se recomienda desensibilización con metronidazol. Se puede intentar terapia con tratamientos tópicos pero la tasa de curación es menor.

aconsejan mantener la vigilancia de estos casos hasta su curación total⁸. En la figura 2 se presenta un algoritmo de tratamiento empírico de la EUG.

Recomendaciones para el manejo de la EUG en pacientes con infección por el VIH

1. Todo paciente sexualmente activo con EUG debe ser testado frente al VIH (III-A).
2. Ante una úlcera genital, se recomienda establecer un diagnóstico etiológico a partir de los exámenes microbiológicos adecuados a cada situación epidemiológica y localización geográfica (III-A).
3. En caso de que no sea posible aplicar las técnicas microbiológicas estándar, se recomienda acudir a algoritmos de diagnóstico y tratamiento sencillos. Se debe garantizar en lo posible el seguimiento de la respuesta terapéutica en cada paciente (III-A).
4. En caso de úlceras genitales de características atípicas o sin respuesta al tratamiento en un período de dos semanas se

recomienda considerar la biopsia para estudio histopatológico y el resto de pruebas complementarias que se consideren adecuadas (III-A).

5. Se debe mantener la abstinencia sexual hasta la curación total de la ulceración genital. Esta recomendación incluye los casos tratados con pautas de monodosis (III-A).

Infección por *Treponema pallidum*

Introducción

La sífilis es una enfermedad infecciosa sistémica producida por la espiroqueta *Treponema pallidum* que constituye un problema de Salud Pública a nivel mundial. El colectivo más afectado por la sífilis es el de hombres que tienen sexo con hombres (HSH)^{16,17} y su coincidencia con el VIH en un mismo individuo puede tener una transcendencia epidemiológica y clínica de gran importancia¹⁸.

Tabla 7
Infecciones de transmisión sexual causantes de enfermedad ulcerosa genital

	Etiología	Período incubación	Lesión clínica	Adenopatía regional	Pruebas diagnósticas
Chancroide	<i>Haemophilus ducreyi</i>	3-10 días	Úlceras únicas o múltiples, dolorosas, de fondo purulento y bordes blandos, socavados	Unilateral, fijas, dolorosas y tendencia a fistulizar	Cultivo
Sífilis primaria	<i>Treponema pallidum</i>	2-4 sem	Úlcera única, indolora, indurada, no purulenta	Bilaterales móviles, no dolorosas, duras	Campo oscuro ^a , serología
Herpes genital	VHS	3-7 días	Vesículas, erosiones superficiales o úlceras dolorosas; antecedentes de herpes	Bilaterales móviles, dolorosas, duras	Cultivo celular, PCR
Linfogranuloma venéreo	<i>Chlamydia trachomatis</i> L1-3	3-12 días	Úlcera transitoria indurada, indolora	Unilaterales, dolorosas y con tendencia a fistulizar	Serología, cultivo, PCR
Donovanosis	<i>Calymatobacterium granulomatis</i>	2-12 sem	Úlcera rojo-carnosa, indurada, crónica	No adenopatía, pseudo bubón	Frotis, histología

^a No válido en lesiones orales.

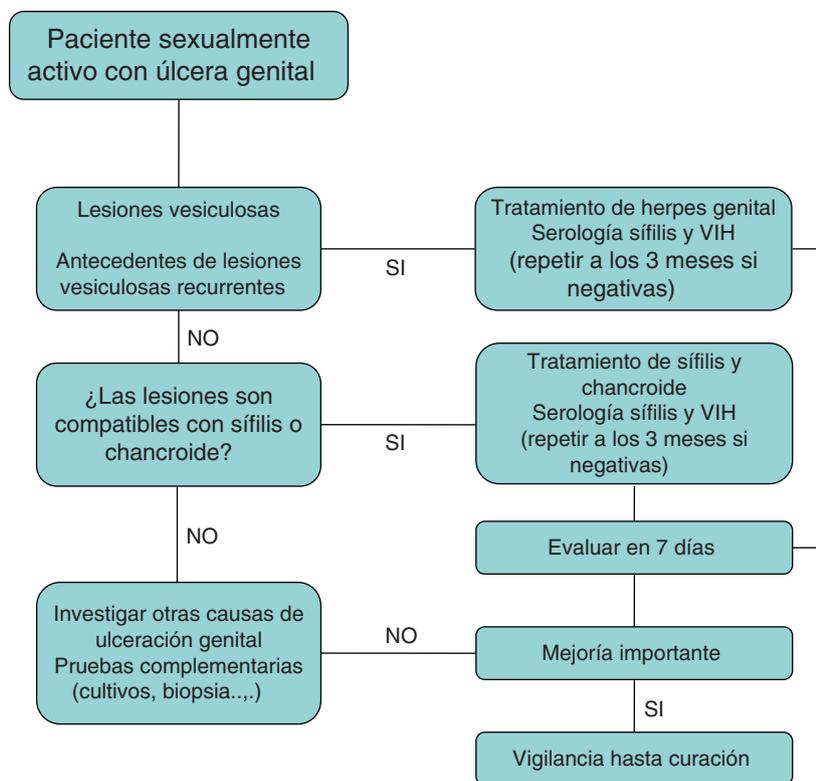


Figura 2. Algoritmo de tratamiento empírico de la enfermedad ulcerosa genital.

Clasificación

La sífilis se clasifica en congénita o adquirida. La sífilis congénita es transmitida de la madre al hijo *in útero* y se divide en sífilis congénita precoz (primeros 2 años de vida) y sífilis congénita tardía, que incluye los estigmas de la sífilis congénita. La sífilis adquirida, ya sea a través de contagio sexual o por vía transfusional, se divide en sífilis precoz (primaria, secundaria y latente precoz), adquirida en el año o dos años previos^{19,20} y sífilis tardía (latente tardía y terciaria), de más de uno o dos años de evolución^{19,20}.

Clínica

La sífilis primaria se caracteriza por el desarrollo de una úlcera o chancro en el sitio de la infección o inoculación, tras un período de incubación de 10-90 días. Aunque generalmente se trata de una lesión única, indolora, en la región anogenital, en pacientes con infección por el VIH la presentación puede ser atípica, con múltiples lesiones, dolorosas, destructivas y con localización extragenital (labios y boca). La sífilis secundaria se desarrolla 3-6 semanas después de la aparición del chancro de inoculación y se manifiesta por un exantema cutáneo no pruriginoso con afectación palmoplantar, junto con condilomas planos, lesiones mucocutáneas y linfadenopatía generalizada; puede cursar también con alopecia en parches, uveítis, otitis, meningitis, parálisis de pares craneales, hepatitis, esplenomegalia, periostitis y glomerulonefritis. La sífilis latente no presenta manifestaciones clínicas. La sífilis tardía incluye la sífilis gomataosa, la neurosífilis y la sífilis cardiovascular.

Diagnóstico

En la sífilis precoz el diagnóstico se realiza por la demostración de la presencia del *T. pallidum* en las lesiones o en los ganglios linfáticos mediante observación en campo oscuro, fluorescencia directa con anticuerpos monoclonales o PCR²¹. La PCR es el método de elección en la sífilis tardía, especialmente la terciaria y en los casos de sífilis congénita.

Pruebas de diagnóstico serológico de la sífilis. Existen dos métodos serológicos frente a antígenos no treponémicos (referidos como antígeno cardiolipina o métodos reagínicos): el RPR (*Rapid Plasma Reagin test*) y el VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*). Las pruebas frente a antígenos treponémicos son el TPHA (*T. pallidum hemagglutination assay*), el TTPA (*T. pallidum particle agglutination test*), el test FTA-abs (*Fluorescent Treponemal absorption test*) y el EIA (*Treponemal Enzyme Immunoassay*). La mayoría de estos métodos utilizan antígenos recombinantes que detectan tanto IgG como IgM. También existen tests de anticuerpos IgM anti-*T. pallidum*.

Como método único de cribado diagnóstico se recomienda utilizar la prueba EIA²². Si la sospecha de sífilis primaria es elevada, se recomienda solicitar una prueba IgM anti-treponémica y repetirla una o dos semanas más tarde si es negativa. La prueba de RPR/VDRL puede ser utilizada como cribado en personas con bajo riesgo de infección, sin embargo, en personas con alto riesgo no es útil como cribado ya que puede resultar negativa debido al fenómeno de prozona. Si hay sospecha, se puede detectar el efecto prozona haciendo diluciones de la muestra. En caso de utilizar RPR/VDRL se recomienda realizarlo con suero no diluido y suero diluido para evitar los falsos negativos, junto a un método de cribado recomendado. En caso de obtener un método de cribado positivo se recomienda llevar a cabo como prueba de confirmación una prueba treponémica utilizando un antígeno de diferente tipo al usado en el cribado. Cuando resulta positivo un método de confirmación se recomienda realizar un RPR/VDRL con cuantificación. Cuando el RPR/VDRL sea negativo y la sospecha de infección sea elevada se recomienda llevar a cabo un método específico anti-treponémico tipo IgM EIA. En caso de ser positivo el IgM EIA indica infección activa, en caso de ser negativo no se descarta una infección activa, especialmente en la sífilis tardía.

Recomendaciones para la realización de punción lumbar en pacientes con infección por el VIH con serología positiva para sífilis (B-II). Se

recomienda la realización de punción lumbar para examen del LCR en pacientes con serología positiva de sífilis que presentan además alguno de los siguientes datos:

- Clínica neurológica posiblemente causada por neurosífilis.
- Trastornos oculares causados posiblemente por sífilis ocular.
- Síntomas otológicos causados posiblemente por sífilis.
- Recuento de linfocitos CD4 inferior a 350 células/mm³ y/o título de RPR en suero > 1:32²²⁻²⁴.
- Fracaso del tratamiento.

Criterios para el diagnóstico de neurosífilis. En pacientes con infección por el VIH la neurosífilis ocurre con mayor frecuencia, progresa más rápidamente y cursa con formas más atípicas²⁵. En un contexto clínico adecuado, la presencia de > 5 células mononucleares/mm³ en el LCR es sugestiva de neurosífilis. Desafortunadamente el 40-60% de los pacientes con infección por el VIH pueden presentar pleocitosis o hiperproteinorraquia en el LCR en ausencia de sífilis²⁵. Un recuento de > 20 células mononucleares/mm³ se asocia con más frecuencia a infección por espiroquetas que a la propia infección por el VIH. El test serológico considerado de referencia para el diagnóstico de neurosífilis es el VDRL en LCR, su sensibilidad puede ser tan baja como un 30%²³.

Tratamiento

Los pacientes con infección por el VIH deben ser tratados con el mismo régimen terapéutico que los pacientes seronegativos^{8,23,26}. La penicilina es el tratamiento de elección si bien la pauta varía con el estadio de la sífilis^{8,26}.

Sífilis en el embarazo. Todas las mujeres embarazadas deben ser sometidas a pruebas de detección de sífilis en la primera visita²⁶. El tratamiento que deben recibir las gestantes es el que corresponda a su estadio de la sífilis. La penicilina es el tratamiento de elección, incluso en las alérgicas, por lo que si fuera éste el caso sería preciso hacer una desensibilización y tratamiento con penicilina^{8,26}. Tras el tratamiento se deben realizar nuevas serologías en el tercer trimestre y tras el parto.

Tratamiento de las parejas sexuales. Todos los contactos sexuales (vía oral, vaginal o anal) de una persona diagnosticada de sífilis, en cualquiera de sus estadios, deben ser evaluados clínica y serológicamente^{8,23,27}. Si se trata de una sífilis 1^a habrá que investigar a los contactos de los últimos 3 meses; en la sífilis 2^a a los de los últimos 6 meses y en el caso de la sífilis latente precoz a los del último año.

En el caso de aquellos pacientes con sífilis latente tardía será preciso investigar a las parejas de hace más de 1 año. El control serológico se realizará el día de la visita y si fuera negativo, se debe repetir a las 6 semanas y a los 3 meses²⁷. Se desconoce el período de abstinencia sexual recomendada en estos pacientes²³.

Seguimiento

Existen datos controvertidos sobre si la infección por el VIH condiciona la respuesta terapéutica y serológica de los pacientes con sífilis. Si bien algunos estudios sugieren que la respuesta serológica al tratamiento es menos favorable en los pacientes infectados por el VIH^{28,29}, se desconoce su significado clínico dado que puede deberse a un menor aclaramiento de las pruebas no treponémicas más que a una menor eficacia terapéutica²⁸. Los criterios de curación no están claramente establecidos. Hay que tener en cuenta, que aunque las pruebas no treponémicas usualmente se negativizan, en algunos pacientes pueden persistir positivas a títulos bajos durante un largo período de tiempo e incluso de por vida (*serofast reaction*)²⁸.

Sífilis primaria, secundaria y latente precoz. Se acepta que tras un tratamiento efectivo se produce una reducción de al menos 4 veces en el título de las pruebas no treponémicas en los primeros 12 meses tras el tratamiento. Si el título no disminuye 4 veces a los 12 meses, si aumenta en su transcurso o si persisten o reaparecen los síntomas y/o signos, hay que realizar un estudio en el LCR para descartar la existencia de una neurosífilis²⁷. En todos estos casos se hace preciso realizar un nuevo tratamiento con 3 dosis semanales de penicilina G, a no ser que el estudio del LCR indique que se trata de una neurosífilis⁸.

Sífilis latente tardía. Si a los 12-24 meses no se ha producido una reducción del título en 4 veces se recomienda el análisis del LCR.

Neurosífilis. En los pacientes con neurosífilis que presentan una pleocitosis previa al inicio del tratamiento, se debe realizar una evaluación del LCR cada 6 meses hasta lograr la total normalidad del mismo⁸. La normalización de la linfocitosis en LCR parece ser el marcador más precoz de respuesta al tratamiento²⁶. La normalización de los títulos de VDRL es más lenta, en especial en los pacientes con CD4 < 200 células/mm³ y en aquellos sin tratamiento antirretroviral (TARV)¹⁸. Los pacientes con infección por el VIH tienen 2,5 veces menos probabilidades de normalizar los niveles de VDRL en LCR que los pacientes no infectados por el VIH¹⁸. Se desconoce si la falta de normalización en los niveles de VDRL en LCR traduce un fracaso terapéutico¹⁸.

Sífilis en el embarazo. En estas pacientes los controles serológicos se deben repetir en las semanas 28-32 de gestación y en el momento del parto⁸. En las mujeres con un alto riesgo de reinfección los controles deben ser mensuales⁸.

Fracaso terapéutico

Se entiende por fracaso terapéutico la recurrencia o persistencia de las manifestaciones clínicas, la ausencia de una caída ≥ 4 veces el título de las pruebas no treponémicas a los 24 meses tras el tratamiento de la sífilis latente o un incremento ≥ 4 veces en el título de dichas pruebas en cualquier momento del tratamiento²⁶. En los pacientes con neurosífilis el retratamiento debe realizarse si no se normaliza la cifra de leucocitos en el LCR 6 meses después de haber completado el tratamiento o si los títulos del VDRL en LCR continúan reactivos 2 años después del tratamiento²⁶.

Sífilis, infección por el VIH y tratamiento antirretroviral

A pesar de que la respuesta serológica es más lenta en los pacientes infectados por el VIH, ésta mejora en los pacientes en TARV, en los que además, el riesgo de desarrollar una neurosífilis se reduce en un 65%³⁰.

En la **tabla 8** se presentan las recomendaciones para el tratamiento y seguimiento de la sífilis en los pacientes con infección por el VIH y en la **figura 3** el manejo diagnóstico, terapéutico y de seguimiento de la paciente embarazada.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la sífilis en pacientes con infección por el VIH.

1. Los pacientes con infección por el VIH deben ser tratados con el mismo régimen terapéutico que los pacientes seronegativos siendo la penicilina el tratamiento de elección (A-II).
2. En las embarazadas la penicilina es el tratamiento de elección, incluso en las alérgicas, en quien habría que hacer una desensibilización y tratamiento con penicilina (A-III).
3. En todo paciente con clínica neurológica y/o fracaso terapéutico está indicada la realización de una punción lumbar para descartar la posibilidad de neurosífilis (A-III).

Tabla 8
Recomendaciones terapéuticas y de seguimiento de la sífilis en los pacientes con infección por el VIH

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo ^a	Seguimiento
Sífilis primaria, secundaria o latente precoz	Penicilina G benzatina 2.400.000 UI intramuscular (i.m.) en dosis única ¹	Doxiciclina (100 mg/12 h durante 2 semanas) Azitromicina (2 g en dosis única) ²	Control clínico y serológico (pruebas no treponémicas) a los 3, 6, 9 y 12 meses
Sífilis latente tardía, sífilis de duración desconocida, sífilis terciaria	Penicilina benzatina 2.400.000 UI i.m./semana durante 3 semanas (días 0, 7 y 14)	Doxiciclina (100 mg/12 h durante 4 semanas)	Control clínico y serológico (pruebas no treponémicas) a los 3, 6, 9, 12, y 24 meses
Neurosífilis	Penicilina G sódica 3-4 millones UI intravenosa (i.v.) cada 4 horas o 18-24 millones en infusión continua, ambas durante 10-14 días ³	Azitromicina (500 mg/d durante 10 días) ² En los alérgicos a la penicilina se recomienda la desensibilización y posterior tratamiento con penicilina Ceftriaxona (2 g i.v. al día durante 10-14 días) ⁴	Evaluación del LCR cada 6 meses hasta lograr la total normalidad del LCR

^a En los pacientes alérgicos a la penicilina las alternativas no han sido evaluadas como para poder posicionarlas en primera línea:

- Aunque la mayoría de los pacientes VIH responden a este tratamiento, algunos autores recomiendan añadir 2 dosis adicionales semanales de penicilina G benzatina 2.400.000 UI i.m.
- La azitromicina puede ser una opción terapéutica útil para el tratamiento de la sífilis primaria y secundaria. No obstante, se está comunicando un aumento de las resistencias intrínsecas a este antibiótico y la existencia de fracasos.
- Algunos autores recomiendan, una vez finalizado el anterior tratamiento, administrar una dosis semanal de penicilina benzatina 2.400.000 UI i.m. durante 3 semanas.
- Pueden existir reacciones de hipersensibilidad cruzadas entre ambas.

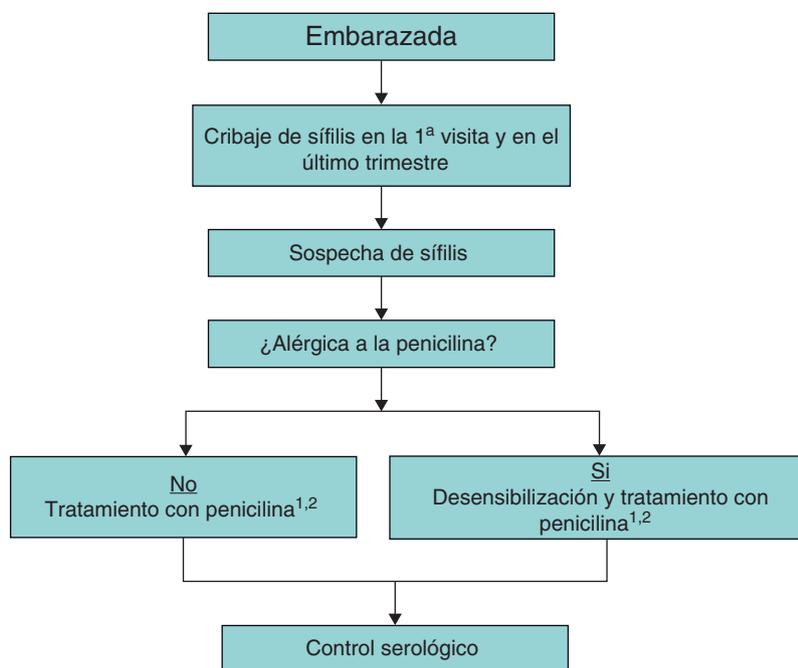
Infección por el virus del papiloma humano (VPH)

Introducción

El VPH pertenece al género *Papillomavirus* dentro de la familia *Papillomaviridae*. Existen más de 100 genotipos del VPH, de los cuales 40 pueden infectar al ser humano por vía sexual mediante contacto directo con piel o mucosas, vertical, en el canal del parto, o a través de fómites. Estos virus se clasifican por su localización en virus de la piel y de las mucosas y por su capacidad de oncogénesis en VPH de bajo, medio y alto riesgo oncogénico.

La infección genital por el VPH es la ITS más frecuente, estimándose que cerca del 80% de la población se infectará al menos en una ocasión a lo largo de su vida³¹, adquiriéndose durante los primeros meses después de la primera relación sexual.

La infección por VPH puede ser sintomática o asintomática y se ha relacionado con distintas patologías benignas y malignas como verrugas/condilomas, papilomatosis respiratoria recurrente (transmisión materno-fetal) y carcinomas de células escamosas. El cáncer de cuello uterino es el mayor problema de Salud Pública que puede provocar la infección por VPH. A pesar de que con los programas



1. Diagnóstico de sífilis precoz en el primer y segundo trimestre: Penicilina G benzatina 2.400.000 UI i.m. en dosis única. Si fuera en el tercer trimestre: Penicilina G benzatina 2.400.000 UI i.m. en dosis única seguido de una nueva dosis una semana después. Aunque la mayoría de los pacientes VIH responden a este tratamiento, algunos autores recomiendan en cualquier paciente VIH añadir 2 dosis adicionales semanales de penicilina G benzatina 2.400.000 UI i.m.

Figura 3. Manejo de la sífilis en la embarazada.

Tabla 9
Tipos de VPH y enfermedades asociadas

VPH	Enfermedades asociadas
16	Más del 50% de CIN de alto grado y carcinoma
18	10% de carcinoma de cel. escamosas, 50% de adenocarcinoma, 90% de carcinoma indiferenciado de células escamosas de células pequeñas
31, 45	5-10% de CIN, carcinoma escamoso
33, 39, 51, 55, 56, 58, 59, 68, m, m4, mm7, mm9	Menos de 3% (cada uno) de CIN, carcinoma escamoso
6, 11, 40, 42, 54, 57, 66, 84	Subtipos de bajo riesgo, nunca detectado en carcinoma
61, 62, 64, 67, 69 to 72, 81, cp6108, iso39	Datos insuficientes para determinar el riesgo

de cribado citológico ha disminuido el número de casos de cáncer cervical, la incidencia continúa siendo elevada³².

Epidemiología

El papel oncogénico de los VPH en el cáncer anal (CA) y de cérvix no tiene discusión³³⁻³⁶. Los pacientes seropositivos para el VIH tienen una frecuencia 2 a 6 veces mayor de estar infectados por el VPH con independencia de sus prácticas sexuales y una frecuencia 7 veces mayor de que la infección sea persistente dado que la inmunosupresión les impide eliminar el virus³⁷.

En pacientes con infección por el VIH se ha descrito una incidencia de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) mayor que en las mujeres no infectadas por el VIH³⁸. Como resultado de las observaciones que relacionaban el cáncer cervical con la infección por VPH en pacientes seropositivos para el VIH, en 1993 los CDC definieron como categoría B la presencia de CIN 2-3 y al cáncer cervical invasivo como categoría C³⁹. El carcinoma de células escamosas representa el 85-90% de los cánceres de cérvix y en casi el 100% de los casos se halla ADN del VPH, siendo los genotipos más prevalentes el 16, 18 y 31^{33-36,40}.

El CA corresponde a menos del 5% de todos los cánceres de las vías digestivas en la población general y es el cuarto cáncer en frecuencia en la población de pacientes con infección por el VIH^{32,41}. Clásicamente, las poblaciones con el mayor riesgo de desarrollar CA eran las mujeres y los ancianos, pero tan pronto como se asoció con el VPH y con las relaciones sexuales de riesgo, se empezaron a hacer estudios en HSH y se encontró una incidencia anual de 35 casos por 100.000 hombres, cifra muy similar a lo que era el cáncer cervical antes de utilizar el cribado con citología vaginal⁴². Al igual que para el cérvix, las mujeres y varones VIH respecto a la población general tienen una mayor prevalencia de infección anal por VPH y de lesiones cito/histológicas anales, una mayor incidencia de infección anal, con una mayor persistencia de la infección y más rápida progresión de las lesiones cito/histológicas hacia cáncer^{33,41,43-45}. El genotipo 16 es el más frecuente en estas lesiones y se encuentran infecciones simultáneas por varios tipos en el 73% de los HSH VIH positivos y en el 23% de los HSH VIH negativos; a pesar de esto, el CA no se considera una entidad definitoria de SIDA.

El VPH se relacionó por primera vez con los carcinomas escamosos orofaríngeos en 1983⁴⁶ y desde entonces diversos estudios⁴⁷⁻⁴⁹ han ido confirmando el papel etiológico/oncogénico de algunos tipos de VPH en un subgrupo de neoplasias de cabeza y cuello. El carcinoma escamoso orofaríngeo relacionado con la infección por VPH se caracteriza por afectar a pacientes a edades más tempranas y tener menor relación con los factores de riesgo clásicos. Así mismo, se ha visto que el número de parejas sexuales desde el inicio de las mismas, la práctica de sexo oral, la presencia de alteraciones anales por VPH en el mismo paciente y el tener una pareja sexual con CIN son factores de riesgo asociados⁴⁹⁻⁵¹. Aunque la infección de la cavidad oral por el VPH en pacientes con infección por el VIH es relativamente frecuente^{47,51-54}, no se ha descrito un aumento de cánceres de cabeza y cuello en esta población, pero la mayor esperanza de vida conseguida con el TARV podría cambiar su incidencia y prevalencia.

Por último, el VPH se ha establecido en las últimas décadas como agente etiológico de al menos un 40% de los carcinomas escamosos de pene⁵⁵. La prevalencia de VPH en el carcinoma escamoso de pene oscila entre un 30-80%, superior en población VIH que en población general^{53,55,56}. El carcinoma escamoso de pene asociado al VPH se ha relacionado con diferentes factores de riesgo tales como no estar circuncidado, número de parejas sexuales, tener una pareja sexual con displasia de cérvix y la infección por el VIH⁵⁶⁻⁶¹.

Patogenia

El VPH es un virus ADN que infecta la piel o epitelio de las mucosas. El genoma del virus codifica las proteínas de la cápside (L1 y L2) y seis proteínas denominadas tempranas (E1, E2, E4 hasta E7) que permiten la replicación viral y la formación de partículas virales⁶².

Los VPH de bajo riesgo (VPH-BR), VPH 6 y 11, causan más del 90% de los condilomas y papilomatosis respiratoria recurrente. La infección por VPH-AR causa el 100% de los cánceres de cuello uterino, el 50% de los de vulva, vagina y pene, y el 12% de orofaringe (tablas 9 y 10).

El ciclo de vida del VPH ocurre en los queratinocitos. Los papilomavirus tienen 2 tipos de replicación. La primera se da en las células basales de la epidermis, donde el ADN se mantiene como un plásmido, hablándose de infección no permisiva, porque no tiene lugar el ciclo completo de replicación vírica. El genoma viral se replica una vez por ciclo celular sincrónicamente con el cromosoma de la célula huésped. Este tipo de replicación mantiene una infección latente y persistente en las células madre de la epidermis. La segunda, o replicación vegetativa, tiene lugar en las células más diferenciadas de la epidermis, los queratinocitos, donde se producen grandes cantidades de ADN vírico, que luego será empaquetado para formar las nuevas partículas víricas. En la mayoría de los casos, la infección ocurre sin una transformación maligna. En tales casos, el ADN viral se mantiene separado del ADN del huésped en forma de episoma. En el subgrupo de infecciones por VPH que progresan a un proceso maligno, el ADN viral se integra en el genoma del huésped durante la progresión hacia el cáncer. El proceso de la carcinogénesis se asocia con la expresión de las proteínas E6 y E7, las cuales inactivan respectivamente a la proteína p53 supresora tumoral y a la proteína del retinoblastoma⁶².

Clasificación cito/histológica

La progresión de la infección por VPH a cáncer cervical se acompaña de una secuencia de cambios histológicos. Ha habido frecuentes modificaciones en la nomenclatura para la clasificación de las alteraciones citológicas e histológicas asociadas con la infección por el VPH en cérvix, aceptándose actualmente los criterios del sistema Bethesda⁶³ que se presentan en la tabla 11.

Tabla 10
Tipos de VPH en base a su poder oncogénico

Tipos de alto riesgo (asociados a cáncer)
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Tipos de bajo riesgo (no asociados a cáncer)
6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Tabla 11
Sistema Bethesda 2001

Resultado	Siglas	Incluye
Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad		
		Microorganismos, cambios reactivos, atrofia, status de células glandulares post-histerectomía
Células epiteliales anormales		
<i>Células escamosas</i>		
Células escamosas atípicas	ASC	
De significado incierto	ASC-US	
No se puede excluir HSIL	ASC-H	
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado	LSIL	VPH, displasia leve, CIN1
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado	HSIL	Displasia moderada y grave, carcinoma in situ, CIN2 y CIN3
<i>Carcinoma de células escamosas</i>		
<i>Células glandulares</i>		
Células glandulares atípicas	AGC	
Células glandulares atípicas, posiblemente neoplásicas	AGUS	
Adenocarcinoma endocervical <i>in situ</i>	AIS	
Adenocarcinoma		
Otros		Células endometriales en mujer > 40 años

CIN: neoplasia intraepitelial cervical.

En cuanto a las neoplasias intraepiteliales de ano (AIN), de forma similar a lo empleado en la patología cervical, se clasifican en AIN 1 (involucra el tercio inferior de la epidermis), AIN 2 (afecta a los dos tercios inferiores de la epidermis) y AIN 3 (afecta a toda la epidermis). Igualmente, usando los criterios del sistema Bethesda⁶³, se puede clasificar el CA según los hallazgos de la citología anal (tabla 12).

De los diferentes tipos de neoplasia de pene, un 90% aproximadamente corresponden a los escamosos, de los que hay 3 subtipos: verrugoso, condilomatoso y basaloide. Al igual que en cérvix y ano, el carcinoma escamoso invasivo de pene tiene unas lesiones precursoras, conocidas como neoplasia intraepitelial de pene (NIP) que también se pueden clasificar en NIP 1 (displasia leve), NIP 2 (displasia moderada) y NIP 3 (displasia severa y carcinoma *in situ*). De la NIP 3 existen a su vez 3 variantes: papulosis bowenoide, enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat.

Pruebas diagnósticas de la infección por VPH y de la patología relacionada

En la tabla 13 se presenta un resumen de todas las pruebas diagnósticas de la infección por VPH y patología relacionada^{8,9}.

Patologías relacionadas con la infección por VPH

Patología del cérvix

Condilomas acuminados vulvovaginales

Los condilomas vulvovaginales se asocian fundamentalmente con los VPH-BR 6 y/u 11⁶⁴, su prevalencia es más alta en pacientes con infección por el VIH, que con frecuencia tienen más de un tipo de VPH⁶⁵.

Tabla 12

Criterios de Bethesda para la evaluación y clasificación de la citología y biopsia anal

1. Normal.
2. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), que corresponde histopatológicamente a una AIN 1.
3. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) que puede ser AIN 2, AIN 3 o (carcinoma <i>in situ</i>).
4. Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS, por sus siglas en inglés).
5. Células escamosas atípicas en las que no se puede descartar una lesión de alto grado (ASC-H).
6. Muestra insuficiente, menos de 200 células nucleadas en el cristal. AIN 1/LSIL son lesiones benignas cuya tendencia es a la regresión, mientras que las AIN 2-3 son lesiones potencialmente precursoras de CA.

La indicación del tratamiento de los condilomas vulvovaginales es el alivio sintomático y/o razones psicológicas. Cuando el aspecto de los condilomas sugiera la existencia de neoplasia intraepitelial subyacente o cáncer, así como en el caso de lesiones refractarias al tratamiento médico, se debería indicar la biopsia previa al inicio del tratamiento⁶⁶. En las mujeres VIH, la identificación de condilomas vulvares obliga a realizar biopsia debido a la mayor prevalencia de neoplasias de alto grado⁶⁷.

Existen dos tipos de "tratamiento médico":

- Terapia citodestructiva (destruye el tejido del condiloma): tratamientos tópicos con crioterapia con nitrógeno líquido o con ácido tricloroacético.
- Terapia inmuno-mediada (ayuda al sistema inmune a aclarar el condiloma): tratamiento tópico con imiquimod, interferón administrado de forma tópica o inyectable y el uso tópico de sinecatequinas.

El "tratamiento quirúrgico" (escisión o ablación) se reserva para:

- No respuesta al tratamiento médico.
- Enfermedad extensa o voluminosa.
- Enfermedad multicéntrica que afecta a vagina, vulva o ano.
- Enfermedad asociada a neoplasia intraepitelial.

En las mujeres con inmunosupresión por VIH³⁷ el tratamiento de elección es el imiquimod al 5% tópico.

En el embarazo se prefiere la utilización de tricloroacético por la ausencia de absorción sistémica y la inexistencia de efectos secundarios fetales documentados. La recurrencia disminuye cuando el tratamiento se realiza en la segunda mitad de la gestación.

Cáncer de cérvix

Cribado de cáncer cervical en mujeres infectadas por VIH

En toda mujer diagnosticada de infección por el VIH es esencial un control ginecológico periódico, que debe incluir una inspección externa, una toma de muestra para estudio citológico y la biopsia de cualquier lesión sospechosa tanto de vulva, vagina o cérvix⁶⁸.

La utilidad de la prueba diagnóstica de determinación de PCR para VPH va encaminada a determinar la periodicidad de la realización de la citología, de modo que si se detecta VPH-AR se debe aconsejar la realización de citología semestral.

Se recomienda la colposcopia inicial tanto de la vagina, como de la vulva y el cérvix debido al alto riesgo de enfermedad multifocal

Tabla 13
Pruebas diagnósticas**Citología**

Sensibilidad: 30-87% (51% para CIN 3).

Especificidad: 86-100%.

Muestras: retirar previamente el exceso de mucosidad

Exudado de endo y exocérvix conjunta o separadamente.

Exudado vaginal: sólo cuando no sea posible visualizar o alcanzar el cérvix.

Exudado perianal.

Exudado del canal anal.

Informe: según el sistema de Bethesda.

Calidad de la muestra:

Adecuada.

Procesada y examinada pero inadecuada para evaluación.

Inadecuada y rechazada.

Resultado estudio citológico: ver tabla 12.

Convencional (Papanicolau): primera técnica aprobada por la FDA para el cribado poblacional del cáncer de cérvix.

Muestras: tomar con escobillón, rotándolo tres veces en sentido contrario a las agujas del reloj o con cepillo cervical rotando tres veces más espátula rotada una vez por el os cervical. Extender la muestra sobre un portaobjetos en una sola dirección para no alterar la morfología celular; si se usa cepillo más espátula, extender ambas sobre el mismo porta.

Elevado porcentaje de muestras insatisfactorias: 8%.

Tiempo de observación del experto, aunque es automatizable (AutoPap 300, NeoPath Inc.).

Bajo coste.

Líquida o en monocapa (ThinPrep): introducir la muestra en la solución conservante.

La toma de muestra con cepillo duplica el número de células.

En el proceso de preparación se eliminan artefactos y contaminantes.

Reduce significativamente las muestras insatisfactorias.

Reduce el tiempo de observación.

Faltan evidencias sobre la sensibilidad comparada con el Papanicolau.

Sobre la misma muestra se pueden realizar otras técnicas diagnósticas, como captura híbrida o PCR.

Coste elevado (4 veces el de Pap por carcinoma detectado).

Colposcopia: observación del cuello uterino con espéculo, lente de aumento e iluminación

Debe realizarse en caso de citología anormal o siempre que existan signos o síntomas sugestivos de cáncer.

Anoscopia: observación del margen y canal anal, línea dentada y porción distal del recto con proctoscopio, lente de aumento e iluminación.

Debe realizarse en toda persona con verrugas anales.

Para ambas técnicas (colposcopia y anoscopia):

Conjuntamente con citología, VPN cercano al 100%.

Informe: según Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical, Barcelona 2002, que se incluye como tabla 16.

Aplicación de ácido acético al 3%: epitelio aceto-blanco y patrones vasculares son sugestivos de displasia o carcinoma.

Aplicación de lugol:

Epitelio color caoba: normal.

Epitelio amarillento: displasia.

No permite identificar invasión, por lo que ante imágenes sugestivas de lesión de alto grado o de cáncer invasivo, es preceptiva la biopsia.

Histología (biopsia): es el "patrón oro" para el diagnóstico de lesiones causadas por VPH. Se realizará siempre tras identificación de lesión sospechosa en colposcopia o anoscopia.**Identificación del VPH**

La ausencia de un panel de estándares impide medir y comparar la sensibilidad y especificidad de las diferentes técnicas comerciales para identificación del VPH.

Toma de muestras para identificación de VPH:

Después de tomar las muestras para citología.

Antes de aplicar ácido acético ni lugol.

Con escobillón de algodón o alginato con o sin suero fisiológico o con el dispositivo propio de cada sistema cuando se incluya.

No emplear cepillos para las técnicas de amplificación.

Mujeres:

Tras haber retirado el exceso de mucosidad, rotar el escobillón sobre la lesión.

Hombres

Frotado o rotado con escobillón de dacrón tras raspado con lima o papel de filtro para descamar las células.

En ausencia de lesión, muestra combinada de las diferentes regiones anatómicas genitales.

Con los dispositivos específicos si los hubiera, si no, con escobillón de algodón o alginato con o sin suero fisiológico.

No usar cepillo, el exceso de material puede inhibir la reacción.

Conservación a temperatura ambiente 24-48 h (las muestras en medio conservante, hasta 2-3 semanas), refrigeradas varias semanas y para períodos más prolongados, a -20°C.

Hibridación (captura híbrida, HC2, Digene): hibridación del ADN del VPH con sondas ARN específicas, captura del híbrido con anticuerpos y amplificación de señal.

Emplea dos juegos de sondas, uno para 13 VPH-AR y otro para 5 VPH de bajo riesgo:

VPH-AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.

VPH-BR: 6, 11, 42, 43 y 44.

No identifica los genotipos específicos.

Muestras: exudados recogidos con el dispositivo específico, biopsias en medio de transporte o cepillados en medio conservante y preparaciones de citología líquida. Automatizable.

Sensibilidad: 1 pg de ADN o 100.000 copias del genoma viral.

Tinción inmunohistoquímica con sondas de ADN marcadas con fluoresceína.

El sistema Benchmark Inform (Ventana Medical Systems, Tucson, Ariz.) realiza de forma automática este proceso.

Identifica los VPH mediante dos juegos de sondas, de alto y bajo riesgo.

Muestras: tejidos, citología convencional o líquida.

Tabla 13 (Continuación)

<p>PCR con iniciadores de consenso sobre la región L1, que codifica una proteína de la cápside viral</p> <p>Sensibilidad: 10 copias de ADN/millón de células.</p> <p>Identifican los genotipos de forma individual.</p> <p>Iniciadores MY09/11: cebadores degenerados que amplifican un fragmento de 450 pb</p> <p>Poco sensibles para ADN degradado o mal conservado.</p> <p>No detectan el genotipo 35.</p> <p>La variante PGMY09/11 mejora la sensibilidad y el espectro.</p> <p>Iniciadores GP5/GP6 o GP5+/GP6+: amplifican un fragmento de 150 pb.</p> <p>Más sensibles.</p> <p>No detectan el genotipo 52, 2.^a causa de carcinoma de cérvix en algunos países.</p> <p>La visualización e identificación de los genotipos mediante hibridación con sondas específicas (arrays):</p> <p>Linear Array HPV, Roche Molecular Systems, que identifica 37 genotipos de alto y bajo riesgo hibridando con sondas inmovilizadas sobre fase sólida:</p> <p>AR: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 83, 84 e IS39.</p> <p>BR: 6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 71, 72, 81 y CP6108.</p> <p>CLART HPV2, Genomica SAU que identifica 35 genotipos con arrays de baja densidad.</p> <p>AR: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 43, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 85 y 89.</p> <p>BR: 6, 11, 40, 42, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83 y 84.</p> <p>PCR específica: emplea iniciadores para identificar un genotipo específico o los oncogenes E6 y E7.</p> <p>Sensibilidad de femtogramos y especificidad cercana al 100%.</p> <p>Estudios de integración viral.</p> <p>Detección de variantes.</p> <p>Cuantificación relativa.</p> <p>Templex HPV, Genaco Medical Products, detecta, identifica y semicuantifica en un solo tubo 25 genotipos de VPH, 21 de AR y 4 de BR, mediante iniciadores específicos de los oncogenes E6 y E7 con sensibilidades que oscilan entre 20 y 100 copias/reacción.</p> <p>VPH-AR: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73 y 82.</p> <p>VPH-BR: 11, 6, 42 y 44.</p> <p>Amplificación enzimática isotérmica con lectura fluorescente sobre la monocapa de la citología líquida:</p> <p>Cervista HPV HR, Hologic, detecta 14 VPH de AR de forma conjunta: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.</p> <p>Cervista HPV 16/18, Hologic, que permite identificar estos dos genotipos en las muestras positivas.</p> <p>Hibridación inversa en fase sólida: una mezcla de iniciadores amplifica un fragmento de 65 pb de la región L1 e identifica los genotipos por hibridación en tiras de celulosa:</p> <p>SPF₁₀-INNO LiPA HPV, Labo Bio-Medical Products.</p> <p>Gran sensibilidad para tejidos parafinados y fijados.</p> <p>El exceso de sensibilidad trae problemas de contaminación, por lo que se suelen sustituir los iniciadores por otros de consenso, con pérdida de sensibilidad.</p> <p>Amplificación del ARNm de los oncogenes E6/E7</p> <p>La expresión de estos oncogenes es un factor pronóstico independiente de evolución: a mayor expresión, menor supervivencia.</p> <p>Muestras: tejidos, citología convencional o líquida.</p> <p>In-Cell, Invirion, automatizable.</p>
--

en las mujeres con infección VIH⁶⁹. La necesidad de posteriores colposcopias se basa en los resultados de la citología.

En la figura 4 se presenta el algoritmo de cribado de cáncer de cérvix en las pacientes con infección por el VIH.

El uso combinado de citología y PCR de VPH en población de riesgo como la infectada por el VIH, aumenta la eficacia del cribado de la enfermedad cervical por VPH. El uso de técnicas moleculares debería estar recomendado, pero si no estuviesen disponibles en nuestro medio, se deberían realizar al menos en las siguientes situaciones:

- Pacientes con infección por el VIH con citología normal, pero historia clínica de riesgo para adquirir la infección por el VPH.
- Citología compatible con AS-CUS.
- Control post-conización.

Tratamiento

El tratamiento de CIN se basa en la correlación entre los hallazgos de la citología, la impresión de la colposcopia y los resultados de la biopsia, además de las características del paciente como la edad, gestación y la posibilidad del cumplimiento terapéutico⁷⁰. Si la colposcopia no es satisfactoria, la ablación no es una opción terapéutica debido a que se requiere el examen histológico del tejido no visualizado para poder excluir la presencia de un cáncer oculto. En estos casos se recomienda un procedimiento escisional. También está indicada la escisión en la enfermedad recurrente tras el tratamiento con ablación⁷¹.

La figura 5 presenta el algoritmo terapéutico y seguimiento de la CIN⁷².

Embarazo y lesiones cervicales por VPH

La evaluación y el tratamiento de las lesiones cervicales precancerosas por VPH en mujeres embarazadas son diferentes al realizado en mujeres no embarazadas debido al riesgo de que el trauma en el cuello uterino provoque un adelanto del parto:

1. Cuando la citología es compatible con ASC-US, se puede realizar la colposcopia durante el embarazo o retrasarlo hasta al menos 6 semanas después del parto.
2. En el caso de ASC-H y de LSIL, se debería realizar una colposcopia.

La actitud terapéutica después de la colposcopia es la siguiente:

1. CIN 1: se aconseja diferir la evaluación y el tratamiento hasta 6 semanas después del parto.
2. CIN 2, 3: se deberían realizar colposcopia y citología cada 3 o 4 meses durante el embarazo, o diferirse al menos 6 semanas después del parto. No se recomienda la extirpación del área anormal durante el embarazo.

Cáncer cervical invasivo

El tratamiento es el mismo que el indicado para mujeres sin infección por el VIH que consiste en cirugía con/sin radioterapia⁷³.

TARV y cáncer de cérvix

La información de mayor calidad sobre el efecto de TARV en CIN procede del estudio observacional prospectivo multicéntrico (WHIS)⁷⁴ que analiza la tasa de regresión de CIN incidente, demostrando una tasa de regresión del 12,5% por año de TARV, siendo mayor en pacientes con mayor recuento de CD4 y lesiones de bajo

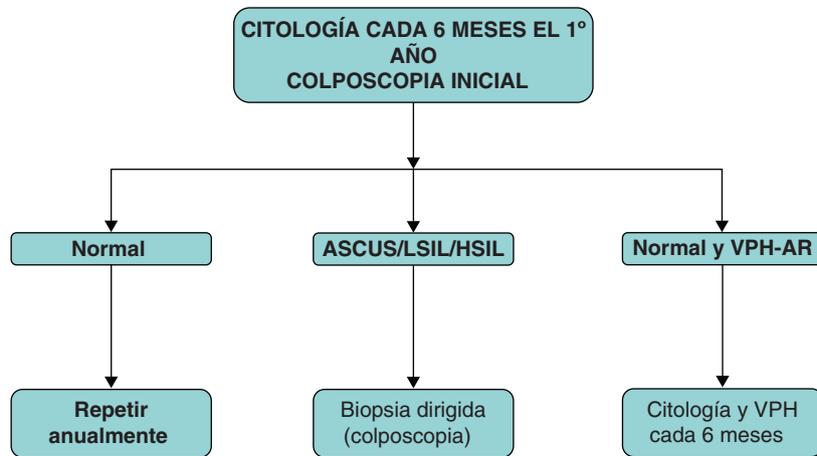


Figura 4. Algoritmo de cribado de cáncer de cérvix.

grado. Estas evidencias ponen de manifiesto que, en la actualidad, las lesiones de CIN son una indicación de inicio de TARV⁷⁵.

Recomendaciones para el manejo de lesiones cervicales relacionadas con el VPH.

1. Imiquimod es el tratamiento de elección para los condilomas genitales seguido de tratamiento quirúrgico en los fracasos. En

las lesiones extensas o voluminosas el tratamiento debe ser la escisión quirúrgica “(C-II)”. Siempre se debe realizar biopsia para descartar neoplasia intraepitelial de cualquier localización

2. En el primer año tras el diagnóstico de la infección por el VIH se recomienda realizar dos citologías cervicales (una cada seis meses) y si ambas son normales, se repetirá una citología anual, incluyendo inspección del ano, vulva y vagina “(C-II)”.
3. Es recomendable realizar una colposcopia inicial “(C-II)”.

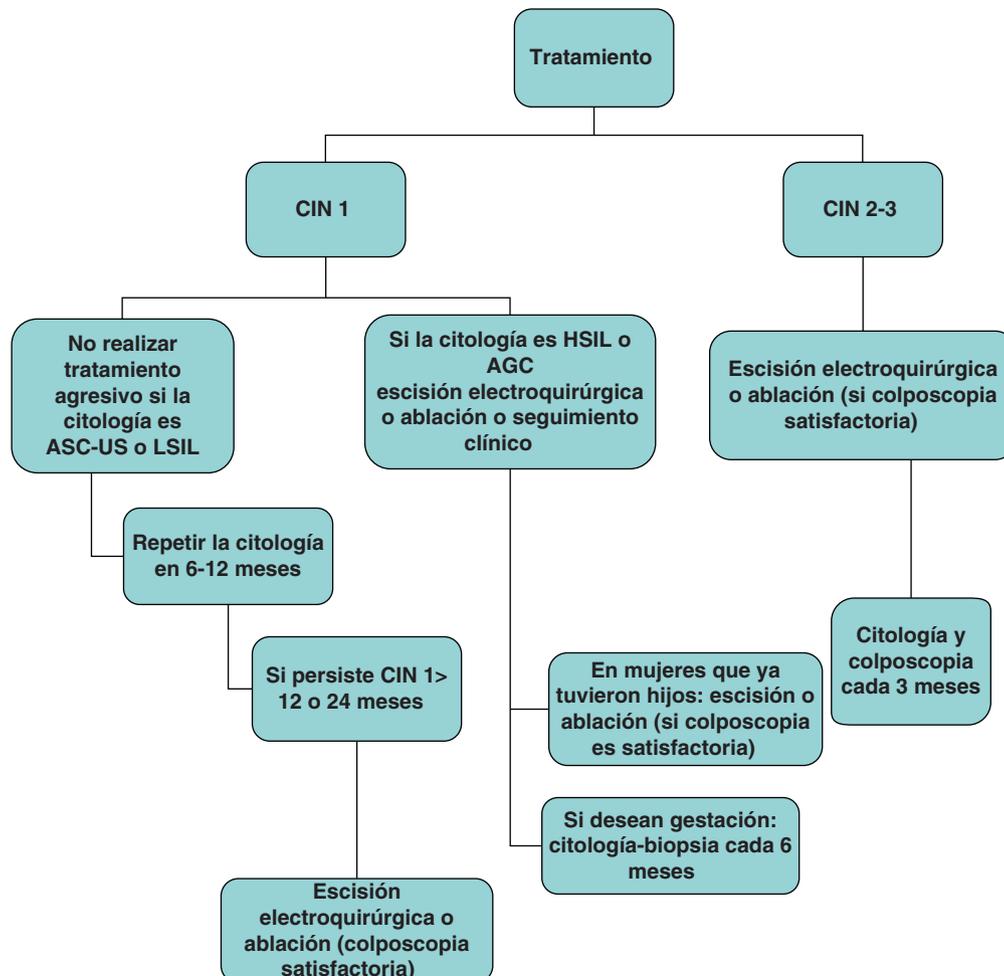


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de CIN 1-3.

- En el caso de que se realice la prueba diagnóstica de PCR para VPH, la detección de un subtipo de alto riesgo oncogénico obligaría a realizar citología y determinación de VPH cada 6 meses "(C-II)".
- La escisión electroquirúrgica y la ablación son las opciones terapéuticas de elección en pacientes con CIN 2-3 o CIN 1 persistente "(C-II)". La escisión es el tratamiento de elección en los casos en que la colposcopia es insatisfactoria y después de la recurrencia tras la terapia ablativa "(C-II)".
- Tras la escisión quirúrgica se recomienda citología cervical, colposcopia y uso liberal de la biopsia cada 3 meses "(C-II)".
- El tratamiento del cáncer invasivo sigue las mismas pautas que el que se realiza en mujeres no infectadas por el VIH "(C-II)".

Patología del ano

Condilomas o verrugas anales

El objetivo del tratamiento de la condilomatosis es conseguir la destrucción y extirpación del mayor número de lesiones con la mínima morbilidad. Dentro de las alternativas no quirúrgicas debemos contemplar el podofinilo y el imiquimod⁷⁶. Como entidad aparte debemos mencionar el condiloma acuminado gigante o tumor de Bushke-Löwenstein, el cual se asocia más frecuentemente a carcinoma *in situ* o incluso a cáncer invasivo⁷⁶. Los pacientes con esta entidad deben ser derivados al coloproctólogo para su extirpación, en la que es necesario asociar la mayoría de las veces plastias cutáneas.

Cáncer de ano

En un intento de obtener los mismos resultados conseguidos con el cribado del cáncer cervical en la mujer, en los últimos años se han llevado a cabo multitud de estudios dirigidos a demostrar una utilidad semejante de la citología anal para detectar lesiones sugestivas de CA. Aún con la evidencia existente en la actualidad, continúa siendo controvertida la indicación de una técnica de cribado^{41,43,77,78}. Así, por ejemplo, las guías publicadas por otras sociedades, como la inglesa, no recomiendan su práctica generalizada⁷⁹.

Recomendaciones sobre el cribado del CA en pacientes con infección por el VIH (B-II).

- El cribado se recomienda anualmente en:
 - HSH con infección por el VIH.
 - Mujeres con infección por el VIH con diagnóstico previo de cáncer de cérvix o CIN 3.
- El cribado sería deseable en otros grupos de riesgo con potencial beneficio, cada 2-3 años:
 - Mujeres con infección por el VIH.
 - Hombres con infección por el VIH independiente de su historia sexual.
 - HSH sin infección por el VIH.
 - Mujeres sin infección por el VIH con cáncer vulvar o cervical.
 - Pacientes inmunodeprimidos por otras razones independientes al VIH, como trasplantados.

Teniendo en cuenta la escasa disponibilidad en la mayoría de nuestros centros de la citología y aún más de la posterior anoscopia de alta resolución (HRA), así como de equipos de cirujanos formados sobre el problema, la inclusión de algoritmos de diagnóstico y tratamiento quizás sólo pueda establecerse en los centros con experiencia. En el resto, el tacto rectal puede ser el método más aceptable y rentable para hacer cribado en la población de alto riesgo⁴⁴.

Las figuras 6 y 7 presentan el algoritmo de actuación en base a los hallazgos de la citología anal, HRA y biopsia anal⁸⁰. No está claro

que sea útil determinar la presencia de ADN de VPH en el momento de la citología ya que sólo hay estudios contradictorios de pequeñas cohortes, (tanto a favor como en contra)⁸¹.

Tratamiento de las lesiones de alto grado

En la tabla 14 se resumen las opciones terapéuticas de las lesiones anales de alto grado^{76,80,82}.

TARV y cáncer anal

Existen pocos estudios sobre el impacto que el TARV puede tener en la AIN, pero los resultados de algunos de ellos hacen pensar que esta terapia tiene poco o ningún efecto en su evolución. Los pacientes que reciben TARV sobreviven más tiempo lo que conlleva la prolongación del período de exposición del epitelio anal al riesgo oncogénico (VPH-AR, displasia anal y cáncer)^{77,83}.

Recomendaciones sobre el cribado y tratamiento del CA en pacientes con infección por el VIH.

- Debe practicarse inspección anal y tacto rectal al menos una vez al año, a los pacientes con infección por el VIH con síntomas, mujeres en que se esté realizando una técnica de cribado de cáncer de cérvix y en HSH infectados por el VIH "(C- III)".
- Se recomienda cribado de cáncer anal, mediante inspección y citología anal en los siguientes casos "(B-II)":
 - De forma anual en HSH VIH positivos.
 - Deseablemente, cada 2-3 años en: mujeres VIH positivas, varones VIH positivos independientemente de su historia sexual, HSH no VIH, mujeres VIH negativas con cáncer vulvar o cervical y pacientes inmunodeprimidos por otras razones independientes al VIH como trasplantados.
- Todo paciente con citologías anales con displasia (LSIL y HSIL) deben someterse a una HRA, con toma múltiple de biopsias anales "(C-II)".
- Se recomienda un seguimiento periódico con HRA y tomas citológicas-histológicas tras una ablación "(B-II)".

Otras neoplasias asociadas a la infección por VPH

Orofaringe

De todos los tumores de cabeza y cuello, el que se ha asociado con mayor frecuencia al VPH es el carcinoma escamoso de amígdala seguido de lejos por el de base de la lengua⁴⁶.

Las fases iniciales del carcinoma orofaríngeo suelen ser asintomáticas. Cuando aparecen síntomas suele tratarse de estadios ya avanzados. La realización de citologías orofaríngeas como método de cribado no ha demostrado su utilidad por lo que no disponemos en la actualidad de una herramienta diagnóstica precoz para el carcinoma orofaríngeo.

Dada la escasa evidencia científica a este nivel, no se pueden realizar por el momento recomendaciones de cara al diagnóstico precoz del carcinoma de orofaringe.

Pene

El cáncer de pene más frecuente es el escamoso y un porcentaje no desdeñable está relacionado con el VPH y específicamente con los tipos 16 y 18^{55,84}.

El diagnóstico se realiza mediante biopsia cuando han aparecido lesiones macroscópicas evidentes. Escasos estudios han propuesto la realización de citologías de pene para la detección precoz de lesiones incipientes^{54,85}. El examen del pene en busca de lesiones subclínicas se puede realizar mediante tinción con ácido acético al 3 o 5% y posterior examen visual en busca de lesiones blanquecinas o eritematosas. En cualquier caso, ni la citología ni la tinción con ácido acético están en la actualidad establecidas como pruebas diagnósticas ni de seguimiento.

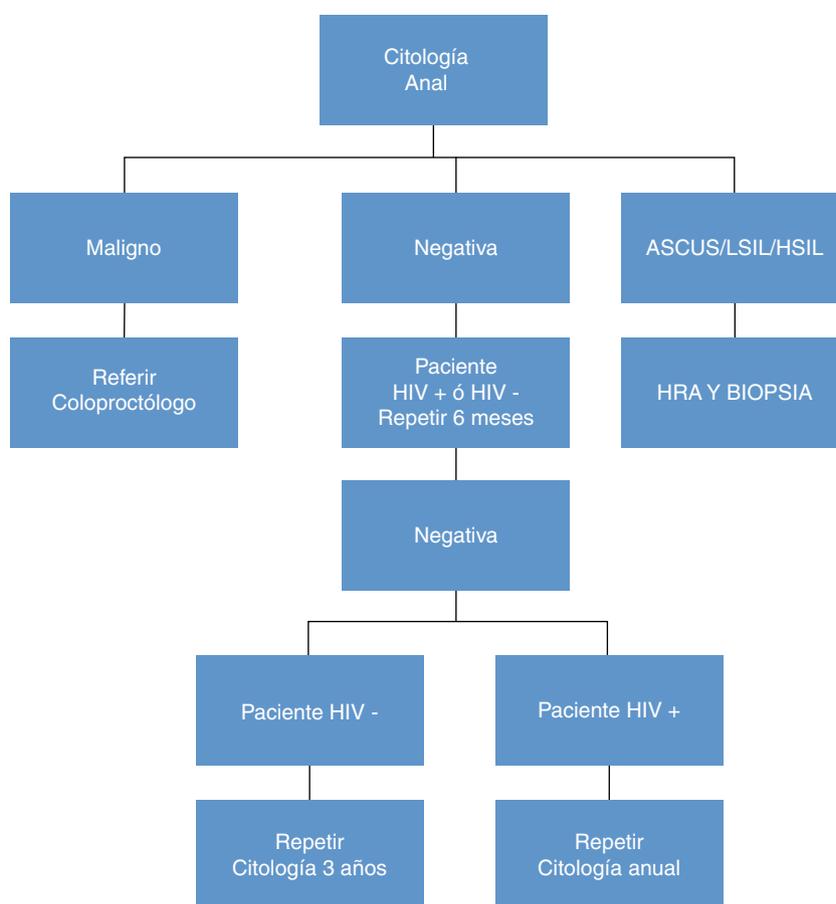


Figura 6. Algoritmo de actuación según los resultados de la citología anal.

Debido a la escasa evidencia científica, no se pueden emitir unas recomendaciones basadas en la evidencia. Sin embargo, en grupos de riesgo bien definidos como son HSH VIH positivos, pacientes con antecedentes de neoplasia/displasia anal y varones pareja de

mujeres con displasia/neoplasia de cérvix, se podría recomendar exploración visual tras tinción del pene con ácido acético al 3 o 5%. No existen evidencias suficientes para recomendar la práctica de citologías.

Tabla 14

Resumen de tratamientos de lesiones anales de alto grado

Tratamiento	Indicación				Ventajas	Inconvenientes
	Condiloma perianal	AIN 2-3 perianal	Condiloma intra-anal	AIN 2-3 intra-anal		
Nitrógeno líquido	X	X	X		Barato Procedimiento consulta	Dolor, varias visitas Enfermedad limitada
Ácido tricloroacético al 85% ^a	X	X	X	X	Barato Procedimiento consulta	Dolor, varias visitas Enfermedad limitada
Podofilino	X				Aplicado por el paciente	Dolor/irritación Varias visitas Puede el paciente dejarse sin tratar pequeñas lesiones
Imiquimod	X	X	X	X	Aplicado por el paciente	Dolor/irritación Varias visitas Puede el paciente dejarse sin tratar pequeñas lesiones Menos efectivo en hombres que en mujeres Menos efectivo en VIH positivos
Coagulación Infrarrojos	X	X	X	X	Procedimiento en consultas Enfermedad medianamente extensa	Dolor Sangrado
Electrocauterio	X	X	X	X	Relativamente barato Podría hacerse en consultas	Infección Dolor, sangrado, infección
Escisión con bisturí frío	X	X	X	X	Enfermedad extensa	Dolor, sangrado, infección

^a Más efectiva en pacientes jóvenes, VIH positivos y con 2 o menos lesiones. Una alta proporción de AIN 2-3 responden.

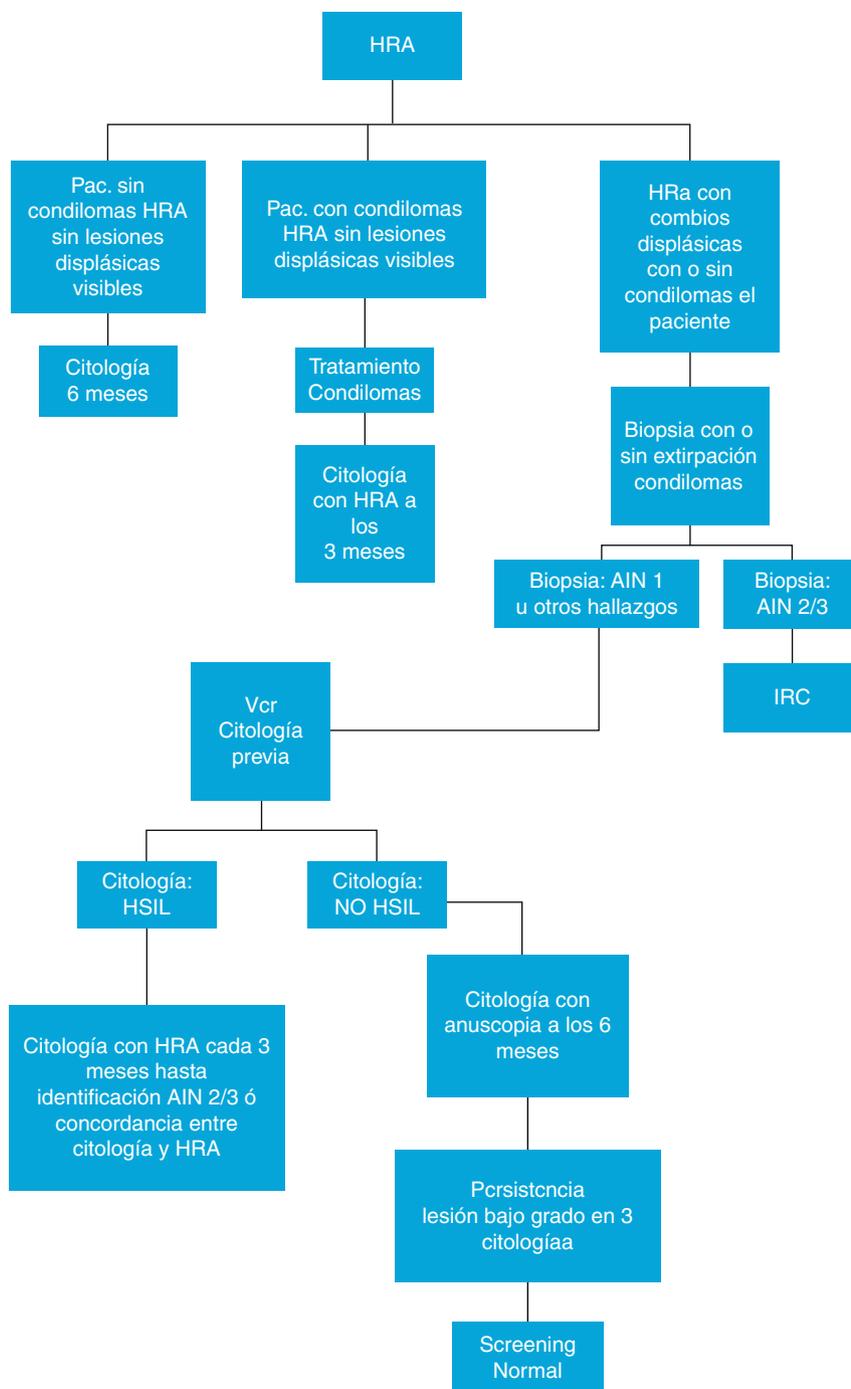


Figura 7. Algoritmo de interpretación del resultado de la citología.

Vacuna frente al VPH

Vacunas profilácticas

En la actualidad hay disponibles dos vacunas preventivas de la infección por el VPH, con partículas “virus like”, que inducen una respuesta de anticuerpos neutralizantes frente al virus 60 veces mayor que la infección natural: la vacuna Gardasil® es una vacuna cuadrivalente, que contiene antígenos de los VPH 6, 11, 16 y 18 y la Cervarix® es una vacuna bivalente, que contiene antígenos de VPH 16 y 18.

Diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de ambas vacunas frente a la infección por VPH y frente al desarrollo de lesiones precancerosas⁸⁶⁻⁹¹. En términos de eficacia clínica, no se ha

evaluado el impacto de las vacunas en la incidencia de cáncer invasivo cervical ni de muerte. Aunque la prevención de ambos sea el objetivo último habrá que esperar muchos años hasta conocer si previene el desarrollo del cáncer.

La vacuna cuadrivalente fue aprobada por la FDA en junio de 2006 y la indicación para su uso fue ampliada en septiembre de 2008^{92,93}.

La vacuna está indicada para la administración en las mujeres que tienen entre 9 y 26 años para la prevención de: cáncer cervical, vulvar y vaginal causado por VPH 16 o VPH 16 o 18, verrugas genitales causadas por VPH 6 u 11, y las lesiones causadas por VPH 6, 11, 16 o 18 (CIN 1-3, adenocarcinoma cervical *in situ* y VIN y VAIN grados 2 y 3).

Las jóvenes deberían ser vacunadas antes de que tengan la primera relación sexual ya que a menudo adquieren la infección por VPH unos meses después. La vacuna no debe administrarse en mujeres embarazadas; La FDA la clasifica dentro de la categoría B (los estudios animales no demuestran un peligro en el feto, pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas)⁹⁴.

Las vacunas no son eficaces en la prevención de la enfermedad cervical si la mujer está infectada con algún genotipo portador de la vacuna, no obstante, no es necesario hacer una PCR previa dado que pocas mujeres están infectadas con VPH 16 y 18 a la vez⁹⁵. Las mujeres con antecedentes de condilomas genitales y/o citología de cérvix anormal pueden también vacunarse dado que es infrecuente que estén infectadas por todos los tipos que contiene la vacuna.

La EMEA aprobó por el procedimiento centralizado la vacuna contra el VPH Gardasil® en octubre de 2006. En nuestro país, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) acordó en octubre de 2007 la inclusión de la vacuna en el calendario de vacunaciones recomendándose la vacunación de las niñas entre 11 y 14 años.

Vacunas profilácticas VPH y VIH. Un ensayo clínico ha demostrado la eficacia y seguridad de la vacuna cuadrivalente en varones VIH con buena situación inmunológica y en TARV⁹⁶. La cifra de linfocitos CD4 tanto nadir como tras la administración de la vacuna será determinante en la consecución y mantenimiento de niveles de anticuerpos protectores.

Así mismo, en población pediátrica VIH se ha demostrado una eficacia similar de la vacuna cuadrivalente que en niños no infectados por el VIH⁹⁷.

Vacunas terapéuticas

Los estudios clínicos indican que las vacunas profilácticas no tienen ningún efecto terapéutico por lo que no pueden ser aplicadas a mujeres con la infección persistente de VPH que están en riesgo de desarrollar cáncer cervical. Las vacunas profilácticas no proporcionan protección contra la progresión a CIN de un serotipo presente previo a la vacunación. Por lo tanto, los millones de mujeres ya infectadas por VPH-AR precisarían de tratamientos que ayuden a su sistema inmunológico a controlar la infección como podrían ser las vacunas terapéuticas.

Los resultados de los ensayos con vacunas terapéuticas han sido generalmente modestos, en unos no hay respuesta terapéutica y en otros la regresión de las lesiones es parcial⁹⁸.

Vacuna terapéutica VPH y VIH. Un ensayo clínico recientemente publicado que evaluaba la eficacia, tolerabilidad y respuesta inmuno-génica de la vacuna terapéutica en hombres VIH con antecedentes de sexo con hombres, infección y lesión anal por VPH, demostró buena tolerancia y elevación de anticuerpos frente a VPH 16 durante 24 semanas; no observó una mejoría de la citología ni de la histología anal, pero ningún paciente evolucionó a cáncer invasivo⁹⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los doctores M. Jesús Barberá, Josefina López de Muniain, Jorge del Romero y a la Federación Estatal de Lesbianas, Gays, Transexuales y Bisexuales (FELGTB).

Anexo 1. Miembros del Panel de Expertos de GESIDA y PNS

Todos los miembros de este panel son autores del artículo

A.1. *Coordinadores*

Rosario Palacios. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

Rosa Polo. Secretaría del PNS, Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid.

A.2. *Redactores*

José Luis Blanco. Hospital Clinic, Barcelona.

José Ramón Blanco. Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño, La Rioja.

Xavier Camino. Hospital Donostia, San Sebastián.

Miguel Cervero. Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

Fernando de la Portilla. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Javier Ena. Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante.

Clotilde Fernández. Hospital Puerta del Mar, Cádiz.

Pedro Herranz. Hospital La Paz, Madrid.

Sara Villar. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

A.3. *Revisores*

Francisco Bru. Instituto de Salud Pública. Ayuntamiento de Madrid, Madrid.

Pere Domingo. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona.

Nuria Margall. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona.

Guillem Sirera. Hospital German Trias, Barcelona.

Raúl Soriano. Secretaría del PNS, Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid.

Pompeyo Viciano. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Bibliografía

- Dougan S, Evans BG, Elford J. Sexually transmitted infections in Western Europe among HIV-positive men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2007;34:783–90.
- Fenton KA, Imrie J. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the United States: Why? *Infect Dis Clin Am.* 2005;19:311–31.
- Rieg G, Lewis RJ, Miller LG, Witt MD, Guerrero M, Daar ES, et al. Asymptomatic sexually transmitted infections in HIV-infected men who have sex with men: prevalence, incidence, predictors and screening strategies. *AIDS Patient Care STDs.* 2008;22:947–54.
- Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, Emmanuel P, Anderson JR, Stone VE, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV Medicine Association of Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49:651–81.
- Ruiz-Sancho A, Barreiro P, Castellares C, Labarga P, Ramos B, García-Samaniego J, et al. Outbreak of syphilis, but not of acute hepatitis C, among HIV-infected homosexual men in Madrid. *HIV Clin Trials.* 2007;8:98–201.
- Launay O, Grabar S, Gordien E, Desaint C, Jegou D, Abad S, et al., for the HEPAVAC Study Group. Immunological Efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:272–5.
- Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, Lifson AR, Crum-Cianflone NF, Weintrob AC, et al. Epidemiology of hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years. *Clin Infect Dis.* 2010;50:426–36.
- Hellín T, Rodríguez-Pichardo A, Ribera E. *Enfermedades de transmisión sexual*, 2ª ed. En Bouza E, coord. *Protocolos Clínicos SEIMC.* Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; VIII Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos.htm>.
- Centers for Disease Control, Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55:1–94.
- Bignell C, IUSTI/WHO. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS.* 2009;20:453–7.
- Shahmanesh M, Moi H, Lassau F, Janier M, IUSTI/WHO. 2009 European guideline on the management of male non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS.* 2009;20:458–64.
- Hornes PJ. European guideline on epididymo-orchitis. *Int J STD and AIDS.* 2001;12:88–93.
- Ross J, Judlin P, Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. IUSTI/WHO, 2008.

14. Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA. Genital Ulcer Adenopathy Syndrome. En: Ballard RC, editor. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 887–92.
15. Karthikeyan K. Recent advances in management of genital ulcer disease and anogenital warts. *Dermatol Ther.* 2008;21:196–204.
16. Menéndez B, Ballesteros J, Clavo P, del Romero J. Aumento de la sífilis y de la infección gonocócica en varones homosexuales o bisexuales en Madrid. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:756.
17. Díaz A, Junquera ML, Esteban V, Martínez B, Pueyo I, Suárez J, et al. HIV/STI co-infection among men who have sex with men in Spain. *Euro Surveill.* 2009;14pii:19426.
18. Palacios R, de la Fuente J, Murillas J, Nogueira JM, Santos J, por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA). Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24 Suppl 2:34–9.
19. European Union. European Centre for Disease Prevention and Control [consultado 05/03/2010]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/www.essti.org>.
20. World Health Organization. Guías para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual. 2004 [consultado 05/03/2010]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9243546260.pdf>.
21. Koek AG, Bruisten SM, Dierdorp M, Van Dam AP, Templeton K. Specific and sensitive diagnosis of syphilis using a real-time PCR for *Treponema pallidum*. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:1233–6.
22. Lewis DA, Young H. Testing guidelines for individual sexually transmitted infections-syphilis. UK national screening and testing guidelines for sexually transmitted infections. *Sex Transm Infect.* 2006;82:iv13–15.
23. Kingston M, French P, Goh B, Goold P, Higgins S, Sukthar A, et al., Syphilis Guidelines Revision Group 2008, Clinical Effectiveness Group, UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008. *Int J STD AIDS.* 2008;19:729–40.
24. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbdelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis.* 2009;48:816–21.
25. Chan DJ. Syphilis and HIV: when a lumbar puncture is indicated. *Curr HIV Res.* 2005;3:95–8.
26. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1–207.
27. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS.* 2009;20:300–9.
28. Ghanem KG, Erbdelding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect.* 2007;83:97–101.
29. The Syphilis and HIV Study Group/Rolfs RT, Joeseof MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337:307–14.
30. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbdelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2008;22:1145–51.
31. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102:3–8.
32. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225–49.
33. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/1–10.
34. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:244–65.
35. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:1611–22.
36. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518–27.
37. Conant MA. Immunomodulatory therapy in the management of viral infections in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43 Suppl: S27–30.
38. Branca M, Costa S, Mariani L, Sesti F, Agarossi A, di Carlo A, et al. Assessment of risk factors and human papillomavirus (HPV) related pathogenetic mechanisms of CIN in HIV-positive and HIV-negative women. Study design and baseline data of the HPV-pathogenISS study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25:689–98.
39. From the Centers for Disease Control, Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA.* 1993;269:729–30.
40. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007;121:621–32.
41. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Marconi VC, Ganesan A, Weintrob A, Barthel RV, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS.* 2010;24:535–43.
42. Paul Fox. Anal cancer screening in men who have sex with men. *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2009;4:64–7.
43. Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:433–8.
44. Berry M, Jay N, Cranston R, Darragh T, Holly E, Welton M, et al. Progression of high-grade anal intraepithelial neoplasia to invasive Session 154, poster number 867. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 8–11 February 2009; Montreal, Canada.
45. Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 cohort. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009;10:1152–9.
46. Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM. Evidence suggesting human papillomavirus (HPV) etiology for the squamous cell papilloma of the paranasal sinus. *Arch Geschwulstforsch.* 1983;53:77–82.
47. Xavier SD, Bussoloti FL, Lancellotti CL. Prevalence of histological findings of human papillomavirus (HPV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma biopsies: preliminary study. *Braz J Otorrinolaryngol.* 2005;71:510–4.
48. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al., IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–83.
49. Goon P, Stanley M, Ebmeyer J, Steinsträsser L, Upile T, Jerjes W, et al. HPV and head and neck cancer: a descriptive update. *Head Neck Oncol.* 2009;1:36.
50. Frisch M, Biggar RJ. Aetiological parallel between tonsillar and anogenital squamous-cell carcinomas. *Lancet.* 1999;354:1442–3.
51. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:467–75.
52. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1944–56.
53. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1500–10.
54. Sirera G, Videla S, Pinol M, Canadas MP, Llatjos M, Ballesteros AL, et al. High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV-positive men. *AIDS.* 2006;20:1201–4.
55. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsagué X, Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol.* 2009;62:870–8.
56. Gomousa M, Gialama E, Gomousas N, Gialama G. Genital human papillomavirus infection and associated penile intraepithelial neoplasia in males infected with human immunodeficiency virus. *Acta Cytol.* 2000;44:305–9.
57. Kreuter A, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Gambichler T, Stücker M, Altmeyer P, et al. Penile intraepithelial neoplasia is frequent in HIV-positive men with anal dysplasia. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2316–24.
58. Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, Vanni AC, Baréa F, Frassini R, et al. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39:177–87.
59. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjosé S, et al., International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346:1105–12.
60. Nielson C, Schiaffino M, Dunne E, Salemi J, Giuliano A. Associations between male anogenital human papillomavirus infection and circumcision by anatomic site sampled and lifetime number of female sex partners. *J Infect Dis.* 2009;199:7–13.
61. Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen H, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis-population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2683–91.
62. Boulet G, Horvath C, Vanden Broeck D, Sahebali S, Bogers J. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:2006–11.
63. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287:2114–9.
64. Aubin F, Pretet JL, Jacquard AC, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDITH IV). *Clin Infect Dis.* 2008;47:610–5.
65. Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3316–22.
66. Carusi DA, Garner E. Treatment of vulvar and vaginal warts. *UpToDate* 17.3.
67. Bryan JT, Stoler MH, Tyring SK, McClowry T, Fife KH, Brown DR. High-grade dysplasia in genital warts from two patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol.* 1998;54:69–73.
68. Robinson WR. Screening for cervical cancer in HIV infected women. *UpToDate* 17.3.
69. Palefsky JM. Human papillomavirus-associated anogenital neoplasia and other solid tumors in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Curr Opin Oncol.* 1991;3:881–5.
70. Holschneider CH. Cervical intraepithelial neoplasia: Management. *UpToDate* 17.3.
71. Robinson WR. Preinvasive and invasive cervical neoplasia in HIV-infected women. *UpToDate* 17.3.
72. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:340–5.
73. Schwartz LB, Carcangiu ML, Bradham L, Schwartz PE. Rapidly progressive squamous cell carcinoma of the cervix coexisting with human immunodeficiency virus infection: clinical opinion. *Gynecol Oncol.* 1991;41:255–8.

74. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Massad LS, Strickler HD, Minkoff H, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1070–6.
75. Sirera G, Videla S, López-Blázquez R, Llatjos M, Tarrats A, Castellà E, et al. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cervical squamous intraepithelial lesions among HIV-infected women with normal cytology and CD4 counts above 350 cells/mm³. *Antimicrob Chemother.* 2008;61:191–4.
76. Whitlow CB, Gottesman L. Sexually transmitted diseases. En: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD, editors. *Chapt 12.* 1 edn New York: Springer; 2007. p. 256–68.
77. Ho KS, Cranston RD. Anal cytology screening in HIV-positive men who have sex with men: what's new and what's now? *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:21–5.
78. Pantanowitz L, Dezube BJ. The anal Pap test as a screening tool. *AIDS.* 2010;24:463–5.
79. British HIV Association guidelines: HIV associated malignancies; 2008 p. 60–61. Disponible en: <http://www.bhiva.org>.
80. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong PV. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:239–47.
81. Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: A review. *Diagn Cytopathol.* 2009;38:538–46, doi:10.1002/dc.
82. Pineda CE, Welton ML. Controversies in the management of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Minerva Chir.* 2008;63:389–99.
83. Siekas LL, Abouafia DM. Establishing an anal dysplasia clinic for HIV-infected men: initial experience. *AIDS Read.* 2009;19:178–86.
84. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile carcinoma. *Cancer causes control.* 2009;20:449–57.
85. Van der Snoek EK, Nieters HG, Mulder PG, van Doornum GJ, Osterhaus AD, van der Meijden WJ. Human papillomavirus infection in men who have sex with men participating in a Dutch gay-cohort study. *Sex Trans Dis.* 2003;30:639–44.
86. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271–8.
87. Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928–43.
88. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:2161–70.
89. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:201–9.
90. FUTURE, II, Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915–27.
91. Joura EA, Leodolter S, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693–702.
92. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-2):1–24.
93. Product approval information: human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) vaccine, recombinant. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2008 [consultado 22/06/2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/products/gardasil.htm>.
94. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciperro KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2009;114:1179–88.
95. Wright Jr TC, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol.* 2008;109 Suppl 2:S40–47.
96. Wilkin TJJ, Goldstone S, Stier E, Berry M, Abouafia D, Cohn D, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in HIV-infected men: primary results of AIDS Malignancy Consortium Trial 052. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, San Francisco, february 16–19 2010. Abstract N° 1015.
97. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer WA, Read JS, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:197–204.
98. Trimble CL, Frazer IH. Development of therapeutic HPV vaccines. *Lancet Oncol.* 2009;10:975–80.
99. Anderson JS, Hoy J, Hillman R, Barnden M, Eu B, McKenzie A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to determine the safety, tolerability, and immunogenicity of an HPV-16 therapeutic vaccine in HIV-positive participants with oncogenic HPV infection of the anus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:371–81.