

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

**Grupo de expertos de GESIDA y
del Plan Nacional sobre el Sida**



Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida

COORDINADORES

Rosario Palacios

*UGC de Enfermedades Infecciosas
Hospital Virgen de la Victoria, Málaga*

Rosa Polo

*Secretaría del Plan Nacional del Sida.
Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid*

REDACTORES (por orden alfabético).

Jose Luis Blanco

*Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Clinic, Barcelona*

Jose Ramón Blanco

*Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño*

Xabier Camino

*Consulta de ETS. Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital Donosita, San Sebastián*

Miguel Cervero

*Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid*

Fernando de la Portilla

*Sección de Coloproctología
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla*

Javier Ena

*Unidad de VIH
Servicio de Medicina Interna
Hospital Marina Baixa. Villajoyosa, Alicante*

Clotilde Fernández

*Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

Pedro Herranz

*Servicio de Dermatología
Hospital Universitario La Paz, Madrid*

Sara Villar del Saz

*Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona*

REVISORES (por orden alfabético)

Francisco Bru

*Programa de prevención de sida y ETS
Ayuntamiento de Madrid.*

Pere Domingo

*Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

Nuria Margall

*Servicio de Microbiología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

Guillem Sirera

*Unidad Clínica de VIH. Departamento de Medicina.
Fundación Lluita contra la SIDA, Barcelona*

Raúl Soriano

*Secretaría del Plan Nacional del Sida.
Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid*

Pompeyo Viciano

*Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla*

***Este documento está avalado por el Consejo Asesor del Plan Nacional
sobre el Sida***

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGC	Células glandulares atípicas
AGUS	Células glandulares atípicas de significado incierto
AIS	Adenocarcinoma in situ
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
ASC	Células escamosas atípicas
ASC-H	Células escamosas atípicas de alto grado
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado incierto
CA	Cáncer anal
CC	Cáncer cervical
CH	Captura híbrida
CIN	Neoplasia intraepitelial cervical
DIU	Dispositivo intrauterino
EIA	Enzimoimmunoanálisis
EIP	Enfermedad inflamatoria pélvica
FDA	Food and Drug Administration
HRA	Anoscopia de alta resolución
H-SIL	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
ITS	Infección de transmisión sexual
LCR	Líquido ceforraquídeo
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
L-SIL	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pap	Tinción de Papanicolau
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
TAAN	Técnica de amplificación de ácidos nucleicos
UG	Uretritis gonocócica
UNG	Uretritis no gonocócica
VAIN	Neoplasia intravaginal
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VIN	Neoplasia intravulvar
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHS	Virus herpes simple
VPH	Virus del papiloma humano
VPH-AR	VPH de alto riesgo oncogénico
VPH-BR	VPH de bajo riesgo

INDICE

1.- Introducción

1.1. Metodología

2.- Generalidades

2.1. Cribado inicial de ITS en el paciente con infección por el VIH

2.1.1. Anamnesis

2.1.2. Exploración física

2.1.3. Pruebas complementarias

2.1.4. Recomendaciones

2.2. Evaluación periódica de ITS en el paciente con infección por el VIH

2.2.1. Anamnesis

2.2.2. Exploración física

2.2.3. Pruebas complementarias

2.2.4. Recomendaciones

3.- Manejo diagnóstico y tratamiento de los principales síndromes

3.1. Uretritis y cervicitis

3.2. Orquitis y epididimitis

3.3. Vulvovaginitis

3.3.1. Tricomoniasis

3.3.2. Vulvovaginitis candidiásica

3.3.3. Vaginosis bacteriana

3.4. Enfermedad inflamatoria pélvica

3.5. Úlceras genitales

4.- Infección por *Treponema pallidum*

4.1. Introducción

4.2. Clasificación

4.3. Clínica

4.4. Diagnóstico. Indicación de estudio de LCR

4.5. Tratamiento

4.6. Seguimiento

4.7. Prevención

4.8. Recomendaciones

5.- Infección por el virus del papiloma humano

5.1. Introducción

5.1.1. Epidemiología

5.1.2. Patogenia

5.1.3. Patologías relacionadas

5.1.4. Clasificación cito/histológica

5.2. Pruebas diagnósticas de la infección por VPH y patologías relacionadas

5.3. Patologías relacionadas con la infección por VPH

5.3.1. Condilomas acuminados

5.3.2. Cáncer de cérvix

5.3.3. Cáncer de ano

5.3.4. Otras neoplasias: orofaringe y pene

5.4. Vacuna frente a VPH

5.4.1. Generalidades

5.4.2. Vacuna frente a VPH y VIH

1.- 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 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 riesgo (1-3).

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.

1.1. Metodología

Para consensuar estrategias para la vigilancia, el control, la prevención, el diagnóstico y tratamiento de las ITS en pacientes infectados por el VIH, en Julio de 2009 se constituyó un grupo de expertos designados por la Junta Directiva de GESIDA y la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida y aceptado voluntariamente. Este grupo está compuesto por médicos especialistas en VIH, dermatólogos, cirujanos proctólogos y microbiólogos. Dos miembros del panel actúan como coordinadores. En este documento se presentan las recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de las ITS en pacientes con infección por el VIH y para su elaboración se han revisado los datos más relevantes de las publicaciones científicas o comunicaciones a congresos. Con esta recopilación el redactor de cada grupo realiza su capítulo, somete sus aportaciones a los consultores que, a su vez, sugieren cambios en el mismo. Cada capítulo se remite a los coordinadores y finalmente se ensamblan en el documento final. Con posterioridad el documento se discute y consensúa en una reunión presencial de los coordinadores y redactores y, finalmente, si queda algún aspecto pendiente se concluye en la Red. Tras ello se expone

durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los profesionales a los que va dirigido y quien esté interesado pueda sugerir matices o cambios que el Panel puede aceptar *a posteriori*.

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 (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de EE.UU. (Tabla 0).

Debido al continuo avance, especialmente en aspectos relacionados con el tratamiento, este documento será revisado cada año y se añadirán o modificarán aquellos aspectos que el Grupo de Trabajo considere necesarios.

2.- 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 transmisión vertical, bien durante el embarazo bien en el momento del parto, sería la otra vía de transmisión de ITS.

La infección por el VIH no es sólo una ITS más; la especial interacción que tiene con otras ITS hace que la valoración de éstas en el contexto del paciente con infección por el VIH merezca una atención especial. Por un lado está bien demostrado que tanto las ITS ulcerativas como las no ulcerativas incrementan el riesgo de transmisión del VIH (3-5) que, en el caso del paciente ya infectado, podría traducirse en un riesgo de una superinfección por una cepa más virulenta o resistente lo que podría complicar una infección bien controlada y acelerar la progresión de la infección por el VIH. Por otro lado, la inmunodepresión producida por el VIH, especialmente en los casos en que ésta sea profunda (recuento de linfocitos CD4 <200 células/mm³), podría modificar la incidencia o el curso de algunas ITS [herpes simple, sífilis o virus del papiloma humano (VPH)] o disminuir el grado de inmunización que producen algunas vacunas (virus de las hepatitis A o B) (6,7).

Además de intervenciones dirigidas a concienciar sobre la seguridad en la conducta sexual, el diagnóstico y tratamiento tempranos de las ITS son fundamentales para su prevención. Hay evidencia de que las ITS sintomáticas están asociadas a un incremento en la posibilidad de transmisión de las mismas, sin embargo muchas de las ITS tienen, al menos en su inicio, un comportamiento silente, asintomático o paucisintomático, pero no por ello dejan de tener riesgo de ser transmitidas (3).

La labor del médico debe ser por tanto, no sólo la información y educación del paciente para prevenir las mismas, sino también su diagnóstico y tratamiento precoz.

En el presente capítulo se recomendarán las medidas a tomar para el cribado inicial y posterior seguimiento de las ITS en pacientes con infección por el VIH centrándonos en tres aspectos: la anamnesis, la exploración física y las exploraciones complementarias correspondientes. Debe entenderse que éstas son las recomendaciones para visitas de cribado y, por tanto, de pacientes asintomáticos. Si el paciente presenta, en cualquiera de las visitas que vamos a tratar en este apartado, alguna clínica compatible con ITS se procederá según se contempla en los capítulos siguientes.

En la Tabla 1 se presenta el esquema de pruebas de cribado de ITS.

2.1. Cribado inicial de ITS en el paciente con infección por el VIH

2.1.1. Anamnesis

La anamnesis inicial debe ser completa y detallada, centrándose en:

- Antecedentes personales: ITS previas (pruebas diagnósticas, tratamientos recibidos y evolución), clínica sugestiva de las diferentes ITS que no se diagnosticaron como tal, historia vacunal (VHA y VHB), historia de consumo de drogas legales e ilegales y otros antecedentes patológicos médicos y quirúrgicos genitales (fimosis) y anales (hemorroides, fisuras).
- Relaciones sexuales: número y características de las parejas sexuales previas y actuales, tipo de prácticas sexuales, situación clínica y

serológica de las parejas, medidas de protección utilizadas y consumo de tóxicos. En este apartado hay que ser especialmente explícito, debiendo ser la anamnesis activa y detallada buscando con ello: determinar prácticas de riesgo potencial que el paciente no considera como tal y educar al paciente en cuanto a los riesgos de las mismas. Es especialmente importante en este apartado ser cuidadoso y respetuoso, explicando al paciente el motivo de las preguntas.

- Sintomatología actual: deberá cubrir la semiología de las diferentes ITS. Lo más habitual es repasar la clínica por aparatos: genital (alteraciones pigmentarias, lesiones en sus diferentes formas – maculares, papulares, erosivas, ulcerosas, ampollosas -, exudados, supuración; dolor); anal (ritmo deposicional, dolor con las deposiciones, supuración/descarga y características de las mismas, hematoquecia); orofaríngea (odinofagia, exudados y lesiones que haya podido observar); y piel (lesiones actuales, pero también pasadas que se hayan podido autolimitar).

2.1.2. Exploración física

La exploración física deberá igualmente ser completa dado que algunas ITS, especialmente la sífilis en su forma secundaria, pueden tener manifestaciones en diferentes regiones anatómicas.

Se realiza una exploración general en todos los casos y, en función de las prácticas de riesgo, se será más o menos exhaustivo en la exploración genital y perianal. Independientemente de la exploración realizada por el infectólogo, todas las mujeres se tienen que remitir al Ginecólogo para su evaluación inicial y seguimiento posterior.

La exploración debe centrarse en los siguientes aspectos:

- a. Cabeza y cuello: zonas de alopecia, sugestiva de lúes secundaria.
- b. Oftalmológica: incluido un fondo de ojo.
- c. Orofaríngea: presencia de verrugas y lesiones ulcerosas.
- d. Adenopatías locorregionales.
- e. Genitales externos:
 - Lesiones cutáneo-mucosas

- Supuración uretral: en el varón se presionará el pene suavemente en sentido distal; signos de meatitis (erupción a nivel de meato sugestiva de uretritis).

- Exploración con ácido acético al 5% (se empapará una gasa que se mantendrá de 3 a 5 minutos sobre la zona sospechosa): ayuda a identificar lesiones sospechosas de VPH, especialmente a nivel de la corona del glande, para el diagnóstico diferencial de las pápulas perladas (*Hirsuties papillaris genitalis*), que son pequeñas protuberancias fisiológicas que pueden aparecer hasta en un 40% de los hombres.

f. Genitales internos:

En el varón: palpación de los testículos y epidídimo, apreciándose tamaño, morfología y sensibilidad.

En la mujer: mediante espéculo introducido sin lubricante, se valorará mucosa y características del moco cervical (con la toma oportuna de muestras según la exploración requiera). Se realizará igualmente una valoración de la mucosa con ácido acético. Normalmente esta exploración es realizada por el ginecólogo.

g. Ano y región perianal:

- Valoración externa de la zona perianal buscando lesiones sospechosas.

- Valoración interna: si hay antecedentes de relaciones anales y/o datos clínicos sugestivos de patología se realizará un tacto rectal en el que se valora sensibilidad del mismo, lesiones palpables (consistencia y sensibilidad de las mismas) y aspecto de la secreción si existiera.

- Piel: se buscarán fundamentalmente lesiones de un posible secundarismo luético: máculas y pápulas (sin olvidar la exploración de palmas y plantas) y zonas de alopecia.

2.1.3. Pruebas complementarias

- Serológicas:

- Sífilis: pruebas treponémicas (IgG anti treponema por EIA automatizado).

- Virus hepatotropos: serología de VHC, VHA y VHB. Los pacientes con serología negativa de VHA y VHB deberán vacunarse frente a ambos virus.

- Laboratorio de microbiología (muestras clínicas):

Se recogerán las siguientes muestras clínicas sólo en aquellos casos que, por las prácticas de riesgo de los sujetos, el facultativo lo considere necesario:

- a. Faringe: se obtendrá una muestra con ayuda de depresor y mediante una torunda para cultivo o técnica de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) para *N. gonorrhoeae*, únicamente en los casos con práctica de sexo oral (8).
- b. Uretra: se obtendrán tres muestras de exudado uretral mediante torunda fina antes de la primera micción del día y, si fuera necesario, ayudándose de una “compresión” uretral. Una muestra se enviará con el medio de transporte que se disponga para *Chlamydia trachomatis*, otra para *N. gonorrhoeae* y otra para el cultivo de VHS-2.
- c. Vagina y cérvix: mediante colposcopio introducido con lubricante y, en el caso de la muestra cervical tras limpiar el moco cervical con torunda seca, se obtendrán muestras tanto de saco posterior de la vagina como del canal cervical para *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* y VHS-2. La citología para cribado de neoplasias de cuello uterino se realizará habitualmente por Ginecología, aunque también se puede llevar a cabo en clínicas de ITS y otros servicios que atienden a personas con un riesgo elevado de ITS.
- d. Canal anal: en todos aquellos pacientes que tengan relaciones anales receptivas independientemente de la utilización del preservativo en las mismas se obtendrá una muestra para *N. gonorrhoeae* introduciendo una torunda hasta unos 2-4 cm del esfínter anal y tras rotación de la misma durante unos segundos evitando la contaminación con material fecal. El estudio del VPH en canal anal se discutirá en el capítulo 5.

2.1.4. Recomendaciones

1. Para el cribado de ITS en pacientes VIH debe realizarse 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-III).
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-III).
3. Deben enviarse muestras clínicas al laboratorio de Microbiología para despistaje de ITS en aquellos sujetos que, por su conducta de riesgo, el facultativo lo considere necesario (A-III).

4. Toda mujer infectada por el VIH debe ser remitida a Ginecología (A-III).

2.2. Evaluación periódica de ITS en los pacientes con infección por el VIH

Las visitas de seguimiento/control tras el diagnóstico y tratamiento de una ITS específica se tratarán en los capítulos siguientes. La periodicidad de las visitas las decidirá el especialista de ITS responsable de cada paciente y vendrán marcadas por la frecuencia de prácticas de riesgo y/o de ITS que pueda presentar el paciente con diferentes parejas sexuales.

Como regla general, 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.

2.2.1. Anamnesis

- Historia de episodios de ITS o clínica sugestiva que hayan podido suceder desde la última visita y potenciales prácticas de riesgo, continuando con la educación del paciente en este sentido.
- Se repasarán los factores que puedan favorecer las prácticas de riesgo (alcoholismo, abuso de drogas, aspectos psicológicos/psiquiátricos), remitiendo al paciente a los especialistas correspondientes en caso necesario.

2.2.2. Exploración física

- Se realizará siguiendo la misma sistemática comentada en la primera visita de cribado valorando el especialista la intensidad de la misma en función del conocimiento que se tenga del paciente y la anamnesis previa.

2.2.3. Pruebas complementarias

- Serológicas: se confirmará una correcta inmunización frente al VHB y se realizarán de forma anual la serología del VHC en los casos con serología previa negativa y de la sífilis prueba treponémica (IgG anti treponema por EIA).
- Laboratorio de microbiología (muestras clínicas): se procederá de forma idéntica a la comentada en el apartado de cribado inicial de ITS.

2.2.4. Recomendaciones

1. 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 (A-III).
2. Se realizarán de forma anual la serología del VHC en los casos con serología previa negativa y de la sífilis prueba treponémica (A-III).

3.- Manejo diagnóstico y tratamiento de los principales síndromes.

3.1. Uretritis y cervicitis

Definición y etiología

La uretritis es un síndrome caracterizado por secreción uretral mucopurulenta o purulenta y/o disuria, aunque puede ser asintomática. Es la ITS más frecuente en el varón. 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 endocervical (9).

Las principales causas de uretritis y cervicitis se detallan en la Tabla 2 (8,9).

Clínica

En varones, la infección es asintomática en el 1-3% de los casos con UG y hasta en el 50% de UNG por *chlamydia* (8,9). Los síntomas más frecuentes son:

- Secreción uretral (80%) mucosa, mucopurulenta o francamente purulenta, escasa o abundante, que a veces es sólo evidente tras expresión uretral. En la UG suele ser purulenta y abundante.
- Disuria (50%), polaquiuria, piuria.
- Irritación de la uretra distal y/o meato.

- Dolor irradiado a epidídimo.
- Pueden existir síntomas ano-rectales (dolor, tenesmo) en práctica de coito anal, o síntomas faríngeos inespecíficos ante práctica de sexo oral, aunque más del 90% de afecciones faríngeas son asintomáticas.

Las mujeres pueden estar asintomáticas hasta en el 80% de casos de infección por *Chlamydia* y 50% por gonococo. Los síntomas más frecuentes son (9):

- Flujo vaginal (frecuentemente coexisten cervicitis y vaginitis).
- Dolor abdominal hipogástrico (5-25%), que puede hacer sospechar una Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP).
- Sangrado intermenstrual o postcoital.
- Secreción cervical purulenta o mucopurulenta (50%).
- Dispareunia “profunda”.
- Disuria y polaquiuria, poco común. Una piuria con cultivo de orina negativo en una mujer sexualmente activa puede deberse a una uretritis.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones.

- La tinción de Gram debe tener más de 5 PMN por campo (x1000) (B-III) en secreción obtenida de la uretra en el varón o del canal endocervical en la mujer (las muestras recogidas de vagina no suelen ser adecuadas) (10,11).
- La muestra se recoge introduciendo un asa de plástico o un bastoncillo de algodón 5 mm en uretra (B-III) (10,11).
- La sensibilidad de la muestra aumenta según el tiempo transcurrido desde la última orina, siendo de 2 a 4 horas lo convencional (B-III) (10,11).
- En todos los pacientes se debe investigar la presencia de *N. gonorrhoeae* por cultivo o por amplificación de ácidos nucleicos.
- También deben hacerse test en búsqueda de *C. trachomatis* (B-III) (10,11).
- Se debe recoger también la primera orina centrifugada [si ≥ 10 polimorfonucleares por campo (x1000)] (B-III) (10,11).

Diagnóstico de uretritis/ cervicitis gonocócica. Período de incubación de 2 a 7 días (10).

- Tinción de Gram: la observación de diplococos Gram negativos intraleucocitarios nos da el diagnóstico de presunción (sensibilidad >95% y especificidad >99% en varones; sensibilidad de 45-85% y especificidad de 90% en mujeres) (12).
- Cultivo de la secreción uretral o cervical: es el método de elección. Debería cultivarse también una muestra faríngea y/o rectal en los casos en que se considere oportuno por la historia sexual. Las muestras deben remitirse antes de 24 horas y en un medio de transporte adecuado.
- Métodos de detección de antígenos: enzimoimmunoanálisis (EIA), que puede realizarse en muestra de orina.
- Métodos de detección de ADN (PCR –Polimerase Chain Reaction-, LCR –Ligase Chain Reaction-), si no está disponible el cultivo o se retrasa el transporte de la muestra. Sólo están disponibles en algunos centros.

Diagnóstico de uretritis/cervicitis por *Chlamydia*. Período de incubación de 2 a 6 semanas. La infección asintomática es frecuente, tanto en hombres como en mujeres (11).

- Cultivo de muestra uretral o endocervical que debe incluir siempre células epiteliales. *Chlamydia* es un parásito intracelular obligado; el pus no contiene gérmenes suficientes.
- Métodos de detección de ADN: sensibilidad de 98-100%. Se recomienda su que se realice en una muestra de orina, sobre todo en varones, por su mayor sensibilidad. Son técnicas caras, no al alcance de todos los laboratorios.
- Métodos de detección de antígenos (sensibilidad 70-90%, especificidad 96-100%): inmunofluorescencia directa, EIA.

Tratamiento y seguimiento

En la Tabla 3 se presentan las distintas opciones terapéuticas de UG y UNG por *Chlamydia*.

La aparición cada vez más frecuente de gonococos resistentes a quinolonas en distintas partes del mundo está comenzando a desaconsejar el uso de este grupo de fármacos en esas zonas, sobre todo en grupos de población especialmente susceptibles (13).

La causa más frecuente de reaparición de los síntomas tras un tratamiento correcto es la reinfección, más que el fallo terapéutico. La simple presencia de síntomas, sin signos clínicos o hallazgos de laboratorio de inflamación uretral no es base suficiente para re-tratamiento. En caso de procesos recurrentes, deberemos indagar sobre:

- Incumplimiento terapéutico: volver a hacer el tratamiento en caso de que no se haya realizado correctamente.
- Tratamiento de la pareja sexual, en caso de que no se haya hecho (14).
- Re-exposición con una pareja sexual no tratada o con una nueva.
- En pacientes con síntomas persistentes, sospecharemos infección por otros patógenos, o una causa no infecciosa (alérgica, autoinmune).
- Si el paciente ha seguido el tratamiento prescrito inicialmente y se puede descartar una re-exposición, sospecharemos causas infrecuentes de uretritis. El tratamiento aconsejado en estos casos es: metronidazol o tinidazol: 2 gr vía oral en dosis única (posibilidad de *Trichomonas*) junto con eritromicina 500 mg cada 6 horas vía oral, 7 días (posibilidad de *U. urealyticum* resistente a tetraciclinas).

Ante la persistencia de síntomas tras dos ciclos de tratamiento antibiótico, el re-tratamiento de la pareja y la eritromicina (500 mg cada 6 horas vía oral, 3 semanas) pueden ser de utilidad (10,11).

No es necesario 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. Sí es recomendable el control en embarazadas y en pacientes que hayan seguido tratamiento con eritromicina o amoxicilina por su menor eficacia, 3 semanas tras finalizar el tratamiento (B-III) (10,11).

En el manejo diagnóstico-terapéutico de las uretritis se debe considerar la necesidad de enviar al paciente al especialista de Urología.

Recomendaciones

1. Deben tratarse todos los pacientes sintomáticos incluso cuando la observación al microscopio sea no diagnóstica (C-IV) (8,10,11).
2. Deben ser estudiadas y se les debe ofrecer tratamiento a todas las parejas sexuales durante los 3 meses anteriores (C-IV) (8,10,11).
3. Las mujeres que son contactos de un hombre con UG o UNG por *Chlamydia* deben ser tratadas empíricamente (B-IIb) (8,10,11).
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) (8,10,11).

3.2. Orquitis y epididimitis

Orquitis

Definición y etiología

La orquitis es un proceso inflamatorio del testículo causado habitualmente por virus o bacterias, pudiendo ser uni- o bilateral. Esta infección suele asociarse a la presencia de un proceso infeccioso o inflamatorio a nivel del epidídimo. En la mayoría de los casos el compromiso del testículo se origina con posterioridad a la afección del epidídimo. La orquitis pura es menos frecuente y se observa en algunos casos asociada al desarrollo de distintas enfermedades virales, siendo la más común la parotiditis (fiebre urliana). Generalmente ocurre después de la pubertad y es raro antes de los 10 años. En los cuadros asociados a parotiditis,

alrededor del 15% al 20% de los casos, la afección del testículo se produce unos 4 a 6 días después de la inflamación de las parótidas, cuando éste proceso está cediendo. Algunos chicos que desarrollan orquitis causada por paperas presentarán encogimiento de los testículos (atrofia testicular). La orquitis se puede desarrollar en los varones adultos en el contexto de una brucelosis (15). La orquitis también puede ocurrir junto con infecciones de la próstata o el epidídimo y puede ser causada por ITS, tales como gonococo o *Chlamydia*. La tasa de la orquitis o epididimitis de transmisión sexual es más alta en los hombres de 19 a 35 años de edad.

Diagnóstico

La orquitis se caracteriza por presentarse con fiebre asociada a dolor de intensidad variable a nivel del testículo. El examen físico por parte de un urólogo permite habitualmente realizar el diagnóstico. Se puede completar la evaluación con la realización de un análisis de sangre, orina y con la ecografía doppler testicular (15).

Tratamiento

- Medidas higiénicas: reposo en cama con elevación del escroto y aplicación de compresas de hielo en el área.
- Antinflamatorios y analgésicos.
- Antibióticos, si la infección es causada por bacterias. En caso de gonorrea o *Chlamydia*, las parejas sexuales también deben recibir tratamiento (15).

Epididimitis

La epididimitis es un proceso inflamatorio o infeccioso del epidídimo habitualmente causado por bacterias, que puede afectar secundariamente al testículo (epidídimo-orquitis u orquiepididimitis).

Los gérmenes llegan al epidídimo por contaminación a través de la vía urinaria o por vía sanguínea. Muchas veces la presencia de una sonda en la uretra, la

instrumentación de la vía urinaria y también las infecciones urinarias pueden generar los cuadros de epididimitis (15).

El cuadro se presenta habitualmente en adultos, de forma aguda y se caracteriza por la presencia de dolor intenso a nivel del testículo, fiebre y aumento del tamaño del epidídimo o del testículo. El dolor puede también afectar la región de la ingle y asociarse a síntomas miccionales (15).

Existen algunos casos en los que la epididimitis se presenta lentamente con un cuadro de dolor no tan intenso, con agrandamiento gradual del epidídimo que puede ser más localizado, conocido como epididimitis crónica. En un número menor de casos puede desarrollarse una afección bilateral.

El examen físico del paciente demuestra dolor a nivel del escroto y aumento del tamaño del epidídimo afectado pudiendo además observarse aumento del tamaño y dolor a nivel del testículo cuando éste se encuentra comprometido. Muchas veces puede ser difícil realizar el examen físico debido al intenso dolor.

En algunos casos el proceso puede extenderse generando abscesos o acumulación de pus a nivel del epidídimo, testículo y escroto.

Diagnóstico

Si bien en la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza en base a lo que el paciente relata y con el examen físico, la ecografía testicular puede ayudar a confirmar el diagnóstico. Habitualmente se indica la realización de un urocultivo en busca de los gérmenes que pueden ser responsables del cuadro.

Tratamiento

- Medidas higiénicas: reposo en cama con elevación del escroto y aplicación de compresas de hielo en el escroto afectado.
- Antinflamatorios y analgésicos.
- Antibióticos.
- Drenaje quirúrgico en caso de abscesos en el escroto o testículos (15).

En la mayoría de los casos el tratamiento médico es suficiente (8).

La epididimitis puede dejar como secuela la presencia de una zona dura al lado del testículo o un leve aumento de tamaño del mismo y por otro lado puede generar la obstrucción de la vía espermática por obstrucción del epidídimo.

En el manejo diagnóstico-terapéutico de las orquitis y epididimitis se debe considerar la necesidad de enviar al paciente al especialista de Urología.

Recomendaciones

1. El tratamiento empírico en pacientes con prácticas sexuales de riesgo debe incluir ceftriaxona y azitromicina o doxiciclina durante 14 días (C- IIIb).
2. La eco-doppler debe ser reservada para pacientes con sospecha de torsión testicular (C- IIIa).

3.3. Vulvovaginitis

Consiste en la inflamación de diferente grado de la vulva, la vagina y el tejido endocervical ectópico. Esta inflamación puede acompañarse de leucorrea, prurito, escozor, disuria y dispareunia. Se diagnostica aproximadamente en el 25% de las mujeres que acuden a la consulta por un problema ginecológico.

Las vulvovaginitis pueden ser infecciosas o no. Entre las infecciosas destacan las causadas por tricomonas, las candidiasis, la vaginosis bacteriana y las causadas por otros microorganismos (herpes, gonococo, clamidias...) (8). Las no infecciosas suponen el 15% de las vulvovaginitis. Entre sus causas principales destacan las producidas por reacciones alérgicas (espermicidas, ropa interior, productos de higiene íntima), traumatismos, factores térmicos, hormonales (hipoestronismo-vaginitis atrófica), factores neoplásicos y iatrogenia (DIU, pesarios, productos químicos...). Todas éstas se suelen corregir al desaparecer las causas que las originan (8,9).

En la Tabla 4 se presentan las características diferenciales de las vulvovaginitis más frecuentes en contraste con la vagina normal. La Figura 1 representa el algoritmo diagnóstico de la secreción vaginal anormal.

3.3.1. Tricomoniasis

Las tricomoniasis están causadas por *Trichomona vaginalis*, un protozoo que se contagia fundamentalmente por transmisión sexual. Es habitualmente asintomática en el varón y supone el 20% de todas las vulvovaginitis (8,9).

Clínica

Aunque puede ser asintomática, suele haber flujo abundante, espumoso, maloliente y amarillo-verdoso, que cursa con prurito vulvovaginal, dispareunia y disuria. Estos síntomas se acrecientan con la menstruación. Es característico el "cérnix de fresa" y el eritema vaginal.

Diagnóstico

Una toma de fondo de saco vaginal y cuello (y/o uretra del hombre y mujer) diluida en suero fisiológico sobre un porta permite la visualización de tricomonas en movimiento característico debido a la presencia de flagelos y una membrana ondulante y de leucocitos en un 50% de los casos. El pH es mayor de 4,5. Cuando las tricomonas mueren o se enfrían, pierden la movilidad; en estos casos resulta muy útil el cultivo, método más sensible y específico de diagnóstico, que se realiza en los medios de Diamond o de Roiron.

Tratamiento

El tratamiento de elección, alternativas terapéuticas, en embarazo y recurrencias se resumen en la Tabla 5.

El tratamiento local con metronidazol gel es menos eficaz (<50%) que la vía oral. Las pacientes deben evitar alcohol hasta 24 horas después del tratamiento con metronidazol y hasta 72 horas después del tratamiento con tinidazol. El metronidazol es más eficaz que el tinidazol aunque ambos han sido aprobados por la FDA (8).

Para considerar un fracaso de tratamiento debe excluirse la reinfección.

Seguimiento

Es innecesario para pacientes asintomáticos inicialmente o después del tratamiento.

Pareja

Debe recomendarse el tratamiento de la pareja además de abstención de relaciones sexuales mientras no finalice el tratamiento y la pareja no esté asintomática. El tratamiento de las parejas sexuales puede aumentar las tasas de curación (14).

Embarazo

La tricomoniasis se ha asociado con rotura prematura de membranas, parto pretérmino y bajo peso al nacer. Sin embargo, no se ha demostrado una reducción de la morbilidad perinatal tras el tratamiento con metronidazol. Por otro lado, algunos estudios han observado un aumento de la prematuridad y bajo peso al nacer tras el tratamiento con metronidazol. El tratamiento de la tricomoniasis en la embarazada, se considerará por tanto según riesgos y beneficios; algunos autores recomiendan que se difiera hasta después de la 37 semana de gestación en caso de mujeres asintomáticas. La pauta de elección es metronidazol 2 gr vía oral en dosis única (categoría B) según la FDA y tinidazol a la misma dosis (categoría C); estas recomendaciones se basan en que los estudios en animales han demostrado efectos adversos y su seguridad en mujeres embarazadas no ha sido establecida (8).

Lactancia

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 tinidazol. Múltiples estudios y metaanálisis no han logrado demostrar una asociación entre el uso de metronidazol y teratogénesis o mutagénesis en las mujeres en periodo de lactancia (8).

Alergia

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.

3.3.2. Vulvovaginitis por cándida

Aproximadamente el 25% de las vulvovaginitis son candidiasis producidas por distintas especies del género cándida: *C. albicans* (80-90%), *C. glabrata* y *C. tropicalis*. Clínicamente indistinguibles, las dos últimas son más resistentes al tratamiento. El 75% de las mujeres tendrá al menos un episodio en la vida y un 40-45% presentarán dos o más episodios. Entre los factores predisponentes destacan el uso reciente de antibióticos de amplio espectro, diabetes mal controlada e infección por el VIH y son menos reconocidos o más discutibles la toma de anticonceptivos orales, embarazo, uso de corticoides y contaminación sexual (8).

Clínica

Prurito intenso, leucorrea blanquecina grumosa con aspecto caseoso, disuria y dispareunia, que se intensifican la semana previa a la menstruación y disminuyen con el inicio del sangrado. A la exploración hay eritema y tumefacción de la vulva. Es muy frecuente la asociación de candidiasis con otras infecciones, siendo los síntomas menos específicos en estos casos. La candidiasis en el varón produce balanitis.

Diagnóstico

El examen directo se puede realizar con suero salino, visualizándose las formas levaduriformes o mediante tinción de Gram, si bien la sensibilidad de los métodos directos es del 50%, por lo que se recomienda el cultivo cuando la observación directa es negativa o en infecciones recurrentes. El pH es ácido (<4,5).

Tratamiento

Se recomienda tratamiento empírico en mujeres sintomáticas. La identificación de *Candida* en ausencia de síntomas no es una indicación de tratamiento.

- ***Candidiasis no complicada***: están indicados tratamientos tópicos con derivados imidazólicos (una dosis de 1-3 días). La aplicación de azoles es más efectiva que la nistatina, así en un 80-90% de las pacientes tratadas con azoles desaparecen los síntomas y se negativizan los cultivos. La pautas recomendadas y alternativas aparecen en la Tabla 5.

Los tratamientos tópicos y óvulos pueden interferir en los preservativos de látex y diafragmas (8).

- ***Candidiasis recidivante***: se define por la presencia de 4 o más episodios de vulvovaginitis candidiásica sintomática en un año. Afecta a menos del 5% de las mujeres. Su patogénesis es poco conocida y la mayoría de las mujeres que la padecen no presentan factores predisponentes. Se deben realizar cultivos vaginales para confirmar el diagnóstico. Las pautas de tratamiento se resumen en la Tabla 5. Un 30-50% tendrán una recurrencia a pesar del tratamiento (8).
- ***Candidiasis severa***: Está indicado un tratamiento tópico imidazólico de 7-14 días o 150 mg de fluconazol oral en dos dosis (segunda dosis 72 horas después de la primera) (8).
- ***Vulvovaginitis por *Candida no albicans****: La primera opción sería un tratamiento de larga duración (7-14 días con azol no fluconazol.) Si existe recurrencia, la opción sería 600 mg de ácido bórico en cápsulas de gelatina, una cápsula al día durante 2 semanas (8).

Seguimiento

Sólo es necesario si persisten los síntomas o existen recurrencias a los 2 meses de terminado el tratamiento. En este caso, como tratamiento de mantenimiento, la primera línea es el fluconazol oral (100, 150 o 200 mg) semanal durante 6 meses. Si no es factible este tratamiento, las alternativas son clotrimazol tópico 200 mg 2 aplicaciones a la semana y clotrimazol 500 mg

óvulos (1 aplicación semana). El 30-50% de las mujeres tendrán recurrencias una vez que el tratamiento de mantenimiento sea discontinuado. El tratamiento de la pareja en este caso es controvertido (14).

Pareja

No se realizará tratamiento habitualmente ya que no es una ITS; sólo hay que considerarlo si la mujer tiene infecciones recurrentes. Una minoría de varones presenta balanitis que podrían beneficiarse de un tratamiento tópico antifúngico para aliviar los síntomas (14).

3.3.2. Vaginosis bacteriana

Es la causa más frecuente de vulvovaginitis (40-50% de los casos). Es una alteración en el ecosistema bacteriano de la vagina, con sobrecrecimiento de la *Gardnerella vaginalis*, junto con bacterias anaerobias y disminución de *Lactobacillus* (8,9).

Clínica

La mayoría de las pacientes están asintomáticas (más del 50%) y se diagnostican en una exploración o citología de rutina. El síntoma fundamental es leucorrea blanco-grisácea, adherente, maloliente, con un característico “olor a pescado”. Al no producir inflamación tisular, las pacientes no refieren prurito, dispareunia ni disuria. La vaginosis bacteriana se asocia a múltiples parejas sexuales, nuevo compañero sexual, lavados vaginales, ausencia de lactobacilos vaginales y aumento de infecciones tras una maniobra invasiva (inserción de DIU o histeroscopia). Una mujer que nunca haya tenido relaciones sexuales, raramente se verá afectada por esta entidad sin embargo, no está claro que sea una ITS. En las mujeres con vaginosis bacteriana se ha observado una mayor incidencia de parto prematuro.

Diagnóstico

Se han de cumplir 3 de los 4 criterios diagnósticos de Amsel (8):

- Secreción homogénea aumentada en volumen de aspecto blanco-grisácea y adherente.
- pH>4,5.
- Olor a aminas tras instilar KOH.
- Células clave (células del epitelio vaginal que aparecen recubiertas de bacterias, lo que les da un aspecto granular, como rebozadas). Deben existir al menos un 20% de células clave en el frotis. Los *Lactobacillus* son escasos o están ausentes.

Igualmente podemos emplear para el diagnóstico la técnica de detección de ácidos nucleicos AFFIRM VPIII (Beckton Dickinson) que detecta e identifica *Cándida spp*, *G. vaginalis* y *T. vaginalis* (8).

Tratamiento

El tratamiento está aconsejado en todas las mujeres sintomáticas para disminuir los síntomas y signos de infección, así como para la reducción del riesgo de complicaciones infecciosas tras aborto o histerectomía y para la reducción del riesgo de otras enfermedades (VIH e ITS).

Las pautas de tratamiento se presentan en la Tabla 5.

Vaginosis bacteriana recurrente: las recidivas son muy frecuentes. Está indicado el metronidazol gel 0,75% 2 veces a la semana durante 6 meses. El uso de *Lactobacillus* orales o locales no es eficaz a medio plazo (8).

Seguimiento

No es necesario si los síntomas desaparecen. Si hay recurrencia, utilizaremos el metronidazol gel 0,75% 2 veces a la semana durante 6 meses. Esta terapia parece ser efectiva para mantener la curación clínica durante 6 meses (8).

Pareja

Su tratamiento no ha demostrado beneficios en la prevención de la recurrencia de la vaginosis bacteriana, por lo tanto no se recomienda (8,14).

Embarazo

No está indicado el cribado en el embarazo. Las embarazadas sintomáticas requieren tratamiento (Tabla 5). También se recomienda el tratamiento si están infectadas y asintomáticas, pero con partos prematuros previos. El tratamiento tópico no es efectivo, a excepción de la clindamicina óvulos en el primer trimestre, que está contraindicada en el segundo trimestre del embarazo. En embarazadas es necesario realizar una visita de seguimiento al cabo de un mes (8).

Recomendaciones

1. Se debe tratar a toda mujer sintomática con vaginosis bacteriana (A-Ib).
2. En la vaginosis no hace falta tratar a la pareja (A-Ia).

3.4. Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)

Es la infección del tracto genital superior, que incluye a una o varias de las siguientes condiciones: salpingitis, piosalpinx, ooforitis, pelviperitonitis y absceso tuboovárico.

Generalmente es consecuencia de una infección ascendente desde el cérvix por una ITS (cervicitis) o por una infección polimicrobiana en relación con vaginosis (con ruptura de barrera cervical) o interacciones oportunistas de flora comensal perineal/vaginal sobre una ITS primaria (16).

Los factores de riesgo probados y relacionados con el desarrollo de una EIP se resumen en la Tabla 6.

Etiología

Los principales agentes etiológicos de la EIP son los siguientes (17):

- *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*.
- Infecciones polimicrobianas con participación de flora mixta vaginal-perineal aerobia y anaerobia: *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Peptoestreptococcus*, *Actinomyces*, *Haemophilus* spp.
- En relación con el uso de DIU (infección crónica abcesificada): *Actinomyces* spp.
- Salpingitis granulomatosa en países en desarrollo: *M. tuberculosis* y *Schistosoma* spp.
- *Coccidioides immitis* en áreas endémicas.

Clínica (16,17)

- Síntomas: dolor abdominal bajo, incluyendo dolor anexial y dispareunia, aumento del flujo vaginal o de características anormales (74%), sangrado anormal (45%), síntomas urinarios (35%) y vómitos (14%).
- Signos: dolor a la movilización del cuello, dolor anexial en la exploración vaginal bimanual (99%), cervicitis y descarga endocervical purulenta (74%) y fiebre. La presencia de masa pélvica sugiere un absceso tuboovárico. En algunos casos se puede complicar con peritonitis.

Diagnóstico

Fundamentalmente es clínico de presunción 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. trachomatis* con detección de antígeno o material genético o cultivo específico (17).

La ecografía pélvica abdominal o vaginal permite detectar la presencia de masas, colecciones, hidro- o piosalpinx o líquido en Douglas. La TAC abdominal o RM aumentan la sensibilidad respecto a la ecografía.

Las técnicas invasivas como la laparoscopia permiten el drenaje de colecciones, obtención de muestras, visualización de pelvis y anejos y permite establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades. La presencia de células plasmáticas en biopsia endometrial sugiere EIP (16,17).

Debe hacerse un diagnóstico diferencial con (17):

- Enfermedades urinarias: infección del tracto urinario, litiasis.
- Enfermedades ginecológicas y obstétricas: amenaza de aborto, embarazo ectópico, rotura o torsión de un quiste de ovario, endometriosis, pólipos o neoplasias endocervicales o ginecológicas, síndrome adherencial por cirugía previa.
- Enfermedades digestivas: gastroenteritis aguda, apendicitis, enfermedad diverticular, colecistitis, intestino irritable, etc

Tratamiento

Ante la sospecha de EIP se debe instaurar tratamiento antimicrobiano empírico a la espera de resultados de cultivos. Debe realizarse precozmente para prevenir las secuelas que pueden producirse incluso en casos de infección leve (A-Ib) (18). El tratamiento debe cubrir infecciones por gonococo, *Chlamydia* y anaerobios (B- III) (18).

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).

La pauta alternativa es: levofloxacino 500 mg/24 horas vía oral + metronidazol 500 mg/12 horas vía oral 14 días (A-Ib).

Además de la antibioterapia, deben tenerse en cuenta las siguientes medidas:

- Retirada de DIU, en caso de que sea portadora, una vez iniciado el tratamiento antibiótico (A- Ib) (18).
- Abstención de relaciones sin protección hasta completar el tratamiento, tanto la paciente como su pareja (C- IV) (18).
- Debe realizarse cribado de otras ITS (C- IV) (7,18).

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. El drenaje percutáneo o transvaginal guiado por ECO/TAC es difícil por estar situado entre las asas intestinales y frecuentemente multiloculado. La rotura del absceso exige la cirugía urgente y anexectomía del lado afecto.

Complicaciones

La demora en la instauración del tratamiento aumenta la incidencia de secuelas, incluso en EIP clínicamente leves, que incluyen: infertilidad en hasta el 55% de mujeres después de varios episodios de EIP, dolor pélvico crónico (20%) en relación con la formación de adherencias, salpingitis crónica o infecciones, embarazo ectópico, absceso tuboovárico e infecciones recurrentes. Además la EIP se relaciona con aumento de nacimientos pretérmino y de morbilidad materno-fetal junto con complicaciones neonatales. Complicaciones menos frecuentes son el síndrome de Reiter, artritis reactiva y perihepatitis (Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) (18).

Indicaciones de ingreso hospitalario (17,18)

Las indicaciones de ingreso hospitalario de la EPI son:

- Diagnóstico incierto, especialmente para descartar patología quirúrgica: apendicitis, embarazo ectópico.
- Prepúber, adolescente o nulípara joven.
- Embarazo.
- Inmunodepresión o enfermedad grave asociada.
- Fiebre, leucocitosis >15.000 cél/mL, absceso tubo-ovárico, dolor localizado a la descompresión (reacción peritoneal).
- Intolerancia a la medicación oral o incapacidad para seguir tratamiento ambulatorio.
- Falta de respuesta a las 48 horas de tratamiento oral.

Recomendaciones

1. El tratamiento debe instaurarse lo más precozmente posible para prevenir las secuelas que pueden producirse incluso en casos de infección leve (A- Ib) (11).
2. Debe cubrir infecciones por gonococo, *Chlamydia* y anaerobios (B- III) (11).
3. Se debe retirar el DIU, en caso de que sea portadora, una vez iniciado el tratamiento antibiótico (A- Ib) (11).
4. Se recomienda abstención de relaciones sin protección hasta completar el tratamiento, tanto la paciente como su pareja (C- IV) (11).
5. Debe realizarse cribado de otras ITS (C- IV) (7,11).

3.5. Úlceras genitales

Definición y etiología

El término úlcera se refiere a toda lesión que ocasiona una pérdida de sustancia y continuidad de la piel y/o de la mucosa. Según su profundidad, pueden distinguirse entre excoriación o erosión (lesiones muy superficiales que afectan exclusivamente a la epidermis) y ulceración o úlcera propiamente dicha, que incluye la epidermis y parte o la totalidad de la dermis apareciendo o asentándose sobre un infiltrado inflamatorio en su base y bordes.

La etiología de las úlceras genitales es muy variada e incluye desde procesos infecciosos hasta toxicodermias o patología tumoral (19) (Tabla 7). Sin embargo, la mayoría de los casos en pacientes jóvenes sexualmente activos son debidos a ITS con importantes variaciones geográficas que se correlacionan con la distribución a nivel mundial de los diferentes agentes causales. Así, en Estados Unidos y Europa occidental, la gran mayoría de los casos se deben a herpes genital (la ITS más prevalente en la actualidad), sífilis primaria o chancroide, siendo el resto de infecciones mucho más infrecuentes y casi siempre debidas a casos importados de áreas endémicas (linfogranuloma venéreo, donovanosis...) (20). En la Tabla 8 se presentan las ITS causantes de enfermedad ulcerosa genital (EUG).

La EUG supone un problema de salud pública a nivel mundial, tanto por la morbilidad intrínseca que conlleva, como por la importancia de las úlceras genitales como factor favorecedor de la infección por el VIH (especialmente herpes genital, sífilis y chancroide) (20,21). Estudios de poblaciones africanas estiman que entre el 75-98% de los nuevos casos de infección por el VIH son atribuibles a EUG (22,23).

Diagnóstico

El manejo terapéutico de las ulceraciones genitales se basa en un diagnóstico lo más exacto posible. Las ITS clásicas se caracterizan por presentaciones clínicas distintivas (tanto de la lesión ulcerosa como de la posible linfadenopatía regional acompañante) (19) (Tabla 8), que permitirían en teoría su diferenciación en la mayoría de los casos. Lamentablemente, se ha demostrado en numerosos estudios que la anamnesis y los hallazgos clínicos son insuficientes para establecer un diagnóstico correcto en gran parte de los pacientes (24,25), bien debido a la existencia de infecciones mixtas (p ej, chancro mixto por *T. pallidum* y *H. ducreyi*) o de presentaciones clínicas atípicas, que son especialmente frecuentes en pacientes con infección por el VIH. Por ello, siempre es recomendable acudir a un panel de pruebas microbiológicas imprescindibles para confirmar la impresión clínica.

En nuestro medio, la disponibilidad de los tests diagnósticos básicos para el diagnóstico de las ITS está, por lo general, garantizada. Deben utilizarse en todos los pacientes con úlceras genitales para descartar sífilis (tests serológicos) y herpes genital (cultivo viral o test de detección antigénica). El chancroide es una enfermedad poco frecuente en los países industrializados de Europa y su aparición en brotes epidémicos suele estar ligada a la prostitución y los viajes a zonas endémicas. En estas situaciones, debe completarse el estudio de laboratorio con el cultivo de *H. ducreyi* (21).

El diagnóstico microbiológico de las ITS también tiene sus puntos débiles, ya que puede retrasar el tratamiento o la pérdida del paciente en consultas sucesivas. Además se estima que, incluso aplicando las técnicas

microbiológicas estándar, el 25% de las úlceras genitales quedan sin diagnóstico etiológico.

Ante estas dificultades, el manejo sindrómico de la EUG propone la aplicación de algoritmos sencillos de diagnóstico y tratamiento para casos en los que las pruebas diagnósticas no están disponibles o son económicamente inviables (26). Estos protocolos clínicos estandarizados no requieren de un equipo especializado para su aplicación y permiten mayor rapidez en el tratamiento de los casos detectados ya que en la primera visita ofrecen al paciente la combinación de antimicrobianos más adecuada frente a los agentes etiológicos más probables en cada medio (27).

Tratamiento de las úlceras genitales en pacientes infectados por el VIH

Los protocolos terapéuticos para la EUG en pacientes VIH son similares a los utilizados en la población general, aunque es posible un mayor número de fracasos terapéuticos que aconsejan mantener la vigilancia de estos casos hasta su curación total (sin que existan estudios que cuantifiquen este riesgo) (8).

En la Figura 2 se presenta un algoritmo de tratamiento empírico de la EUG.

Chancroide

- Azitromicina 1 g vía oral en monodosis.
- Ceftriaxona 250 mg vía intramuscular en monodosis.
- Ciprofloxacino 500 mg/12 horas vía oral 3 días.
- Eritromicina 500 mg/8 horas vía oral 7 días.

En pacientes VIH se han descrito fracasos con cualquiera de las pautas descritas.

No existe experiencia a cerca de la eficacia de las pautas de monoterapia en estos pacientes por lo que muchos autores aconsejan el tratamiento semanal con eritromicina.

Sífilis primaria

- Penicilina benzatina 2,4 millones UI vía intramuscular en monodosis.
- Penicilina benzatina 2,4 millones UI vía intramuscular semanal, 3 dosis (similar a sífilis latente); esta recomendación se basa en opiniones de expertos, sin estudios comparativos disponibles.

Herpes genital

Los pacientes VIH presentan con frecuencia lesiones herpéticas intensas, persistentes y atípicas.

El tratamiento supresivo o episódico con antivirales orales disminuye las manifestaciones clínicas de herpes genital. Se desconoce la eficacia de ambos en relación a la eliminación viral asintomática.

Tratamiento diario supresivo (mantenimiento durante al menos 1 año)

- Aciclovir 400-800 mg/8-12 horas vía oral.
- Famciclovir 500 mg/12 horas vía oral.
- Valaciclovir 500 mg/12 horas vía oral.

Tratamiento episódico (únicamente en caso de brotes de lesiones activas)

- Aciclovir 400 mg/8 horas vía oral 5-10 días.
- Famciclovir 500 mg/12 horas vía oral 5-10 días.
- Valaciclovir 1 g/12 horas vía oral 5-10 días.

En caso de lesiones extensas o crónicas (herpes simple mucocutáneo crónico):

- Aciclovir 5-10 mg/kg/8 horas vía intravenosa.

Linfogranuloma venéreo

- Doxiciclina 100 mg/12 horas vía oral 21 días.
- Eritromicina 500 mg/6 horas vía oral 21 días.

Granuloma inguinal

- Doxiciclina 100 mg/12 horas vía oral mínimo 21 días o hasta cicatrización completa.

- Pautas alternativas
 - Azitromicina 1 g vía oral semanal mínimo 21 días o hasta cicatrización completa.
 - Ciprofloxacino 750 mg/12 horas vía oral mínimo 21 días o hasta cicatrización completa.
 - Eritromicina 500 mg/6 horas vía oral mínimo 21 días o hasta cicatrización completa.

Recomendaciones

1. Todo paciente sexualmente activo con enfermedad ulcerosa genital 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 periodo 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).

4.- Infección por *Treponema pallidum*.

4.1. Introducción

La sífilis es una enfermedad infecciosa sistémica producida por la espiroqueta *Treponema pallidum* que constituye un problema de Salud Pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen unos

12 millones de nuevos casos de sífilis cada año, siendo un 90% de ellos diagnosticados en países en desarrollo (28). En España, el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDOs) mostró en el año 2003 una incidencia de 917 casos de sífilis (2,19 casos por 100.000 habitantes) (29) y en el año 2007 una incidencia de 1.936 casos (4,38 casos por 100.000 habitantes) (30). El colectivo más afectado por la sífilis es el de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (31,32).

4.2. 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 y sífilis tardía. La sífilis adquirida precoz incluye la sífilis primaria, la sífilis secundaria y la sífilis latente precoz. La sífilis adquirida precoz es definida por el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) como la sífilis adquirida en el año previo (33); para la OMS la sífilis adquirida precoz es la adquirida en los 2 años previos (34). La sífilis adquirida tardía incluye la sífilis latente tardía y la sífilis terciaria (gomatosa, cardiovascular y neurosífilis). La sífilis tardía es definida por el ECDC como la sífilis de más de un año de duración tras la exposición (33); para la OMS la sífilis tardía es la que presenta más de 2 años de duración (34). La OMS ha basado esta clasificación en la infectividad de la sífilis y su respuesta al tratamiento. Los estadios tempranos son de mayor infectividad pero la respuesta al tratamiento es mejor.

4.3. Clínica

La sífilis primaria se caracteriza por el desarrollo de una úlcera o chancro en el sitio de la infección o inoculación. El periodo de incubación es de 10-90 días (generalmente 14-21 días) antes de la aparición del chancro de inoculación localizado habitualmente en la región anogenital. Generalmente cursa con adenopatías regionales y la úlcera suele ser única, indolora, de borde indurado y con una secreción clara en su fondo. Ocasionalmente 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. Se caracteriza por la aparición de bacteriemia que puede recurrir en el segundo año tras la infección. Las manifestaciones clínicas son la presencia de un exantema cutáneo no pruriginoso que frecuentemente afecta palmas y plantas, junto con condilomas planos, lesiones mucocutáneas y linfadenopatía generalizada. Con menos frecuencia se produce alopecia en parches, uveítis, otitis, meningitis, parálisis de pares craneales, hepatitis, esplenomegalia, periostitis y glomerulonefritis.

La sífilis latente, como su nombre indica, no presenta manifestaciones clínicas. Una ampliación de la definición de sífilis latente precoz es aquella diagnosticada en individuos asintomáticos que han tenido un resultado negativo en la serología de sífilis en el año previo, o en aquellos individuos que inequívocamente han sido diagnosticados de sífilis en el año previo.

La sífilis tardía incluye la sífilis gomatosa (nódulos, placas o úlceras), la neurosífilis ocular, meningovascular, parenquimatosa (parálisis general progresiva, tabes dorsal) y la neurosífilis asintomática (LCR anormal) y la sífilis cardiovascular que puede producir aortitis asintomática o angina de pecho, insuficiencia aórtica, estenosis coronaria y aneurismas aórticos torácicos.

Se recomienda notificar todos los casos de sífilis primaria, secundaria y sífilis latente precoz al sistema de EDO y a la red de vigilancia de enfermedades de transmisión sexual de la Unión Europea.

4.4. Diagnóstico

Métodos para el diagnóstico de sífilis.

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. Esta demostración se puede llevar a cabo mediante fluorescencia directa con anticuerpos monoclonales o PCR (35), siendo este último método el preferido en lesiones

orales donde puede existir contaminación por otros treponemas. 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

Respecto a los métodos de diagnóstico serológico de la sífilis, éstos no permiten la diferenciación de la infección por *T. pallidum pallidum* respecto a otros treponemas causantes de enfermedades treponémicas regionales tales como la pinta (*T. carateum*) o la frambuesia (*T. pallidum pertenuae*). Por ello, los pacientes con serología treponémica positiva procedentes de países en los que otros treponemas son endémicos, deben ser tratados como medida precautoria como si padecieran sífilis.

Existen dos métodos serológicos frente a antígenos no treponémicos (referidos como antígeno cardiolipina o métodos reagínicos). Estos son el RPR (Rapid Plasma Reagin test) y el VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Por otro lado existen también pruebas frente a antígenos treponémicos (utilizan antígenos de la cepa Nichol de *T. pallidum pallidum*, producidos directamente o mediante ingeniería recombinante). Los métodos treponémicos disponibles son: el TPHA (*T. pallidum* hemagglutination assay)- a veces referido como método de microhemaglutinación MHA-TP (Microhemagglutination assay for *T. pallidum*), 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 test de anticuerpos IgM anti-*T. pallidum*; éstos son el 19S-IgM-FTA-Abs, el IgM-inmunoblot para *T. pallidum* y un test ELISA IgM específico anti-*T. pallidum*.

Como método único de cribado diagnóstico se recomienda utilizar la prueba EIA (36). 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. 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 una prueba de confirmación. Como métodos de confirmación se recomienda realizar una prueba treponémica utilizando un antígeno de diferente tipo al usado en el cribado; por ejemplo TPPA (TPHA) si se ha utilizado EIA en el cribado, EIA si se ha utilizado TPPA (TPHA) en el cribado. Si es positivo el TPPA (TPHA) éste debe ser cuantificado. En caso de discrepancia entre los métodos de confirmación se recomienda utilizar el IgG inmunoblot (36). Sólo se recomienda utilizar el FTA-abs como método de confirmación en aquellos laboratorios que realicen un elevado número de tests de confirmación, donde se pueda garantizar la calidad de los reactivos y la reproducibilidad del test.

Cuando resulta positivo un método de confirmación se recomienda realizar un RPR/VDRL con cuantificación. Un título ≥ 32 raramente se ve tras realizar un tratamiento adecuado. Cuando el RPR/VDRL sea negativo y la sospecha de infección sea elevada se recomienda llevar a cabo un test 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.

En la Tabla 9 se presentan las causas de falsos positivos/negativos en la serología de sífilis.

Recomendaciones para la realización de punción lumbar en pacientes VIH con serología positiva para sífilis

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 $> 1:32$ (36-38)
- fracaso del tratamiento

Criterios para el diagnóstico de neurosífilis

El *T. pallidum* invade el sistema nervioso central durante la sífilis no tratada pudiendo desaparecer, persistir o progresar clínicamente. Sin tratamiento se puede desarrollar una infección meningovascular o formas más tardías como neurosífilis y tabes dorsal. En pacientes con infección por el VIH la neurosífilis ocurre con mayor frecuencia, progresa más rápidamente y cursa con formas más atípicas (39). Es probable que la mayor frecuencia de neurosífilis en la población VIH se deba a la incapacidad para controlar la infección debido a la inmunodeficiencia. En un contexto clínico adecuado, la presencia de > 5 células mononucleares/ mm^3 en el LCR es sugestiva de neurosífilis. Desafortunadamente el 40-60% de los pacientes con infección por el VIH pueden presentar pleocitosis o hiperproteínorraquia en el LCR en ausencia de sífilis (39). Por el contrario un recuento de > 20 células mononucleares/ mm^3 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 realizado en LCR. Un test VDRL positivo en el LCR es considerado el estándar de oro, aunque su sensibilidad puede ser tan baja como un 30% (37). Por otra parte pueden existir falsos positivos de VDRL en LCR obtenidos por punciones lumbares traumáticas. El FTA-Abs realizado en LCR es más sensible que el VDRL, pero conlleva más riesgos de falsos positivos. Por ello, muchos clínicos piensan que un test FTA-Abs negativo en LCR permite excluir con confianza la presencia de neurosífilis. Con objeto de mejorar la sensibilidad diagnóstica se han propuesto el cálculo de diversos índices diagnósticos que tienen en cuenta el trastorno en la barrera hematoencefálica producida por la neurosífilis (37). El más utilizado es el índice TPHA definido por el producto formado por el TPHA en LCR y el cociente albúmina en LCR $\times 10^3$ /albúmina sérica (LCR TPHA/cociente albúmina [albúmina en LCR $\times 10^3$ /albúmina sérica]). Un índice TPHA > 70 y un título TPHA en LCR > 320 tiene un alta sensibilidad y especificidad (40).

4.5. Tratamiento

Los pacientes con infección por el VIH deben ser tratados con el mismo régimen terapéutico que los pacientes seronegativos (8,37,41). La penicilina es el tratamiento de elección si bien la pauta varía con el estadio de la sífilis (8,41).

Sífilis primaria, secundaria o latente precoz

- Penicilina G benzatina 2,4 millones UI vía intramuscular en dosis única (8,37,41,42). Aunque la mayoría de los pacientes VIH responden a este tratamiento, algunos autores recomiendan añadir 2 dosis adicionales semanales de penicilina G benzatina 2,4 millones UI vía intramuscular (41,43).
- En los pacientes alérgicos a la penicilina existen otras alternativas que no han sido bien evaluadas como para poder posicionarlas en primera línea (41): doxiciclina (100 mg/12 horas vía oral durante 15 días) o azitromicina (2 g vía oral en dosis única) (37,42). La azitromicina podría ser una opción terapéutica útil para el tratamiento de la sífilis primaria y secundaria (44,45). No obstante se está comunicando un aumento de las resistencias intrínsecas a este antibiótico (46,47) y la existencia de fracasos tras su administración, por lo que se desaconseja su uso (41).

Sífilis latente tardía

A todos los pacientes VIH con sífilis de duración desconocida o sífilis latente tardía se les debería realizar una punción lumbar antes de indicar el tratamiento.

- Una vez descartada la neurosífilis: penicilina benzatina 2,4 millones UI vía intramuscular/semana durante 3 semanas (días 0, 7 y 14) (8,37,42). Si el paciente no acude a una de las citas para administrar la dosis semanal, existen datos farmacológicos que sugieren que este intervalo pudiera llegar a ser cada 10-14 días (8). Sin embargo se desconoce si esta opción puede ser útil e incluso aplicable a los pacientes VIH (42). Esta práctica no es aceptable en las mujeres embarazadas por lo que

ante la pérdida de una dosis se debe realizar un retratamiento completo (8).

- En los alérgicos a la penicilina: doxiciclina (100 mg/12horas vía oral durante 4 semanas) (37,42) o azitromicina (500 mg/día vía oral durante 10 días).

Neurosífilis

- Penicilina G sódica 3-4 millones UI vía intravenosa cada 4 horas o 18-24 millones en infusión continua, ambas durante 10-14 días (8,48,49). Algunos autores recomiendan, una vez finalizado el anterior tratamiento, administrar una dosis semanal de penicilina benzatina 2,4 millones UI vía intramuscular durante 3 semanas (8).
- Aunque en los alérgicos a la penicilina se recomienda la desensibilización y posterior tratamiento con penicilina, algunos datos sugieren la posibilidad de utilizar ceftriaxona (2 g/día vía intravenosa durante 10-14 días) (50). No obstante es importante tener en cuenta que pueden existir reacciones de hipersensibilidad cruzadas entre ambas.

Sífilis en el embarazo

Todas las mujeres embarazadas deben ser sometidas a pruebas de detección de sífilis en la primera visita (41). Además la coinfección del VIH y de la sífilis incrementa el riesgo de transmisión perinatal del VIH (51-53). 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 (8,41). Dado que en algunas pacientes embarazadas con sífilis primaria e infección por el VIH se han descrito fracasos terapéuticos con una única dosis de penicilina, algunos autores recomiendan la administración de una segunda dosis una semana después (37).

En las pacientes embarazadas no se ha demostrado la eficacia y seguridad de otras alternativas a la penicilina. Además las pautas con doxiciclina están contraindicadas y la eritromicina no atraviesa la barrera placentaria por lo que no permitiría el tratamiento del feto.

Las pacientes que reciben tratamiento en la segunda mitad del embarazo tienen un mayor riesgo de presentar la reacción de Jarish-Herxheimer lo que

puede desencadenar el parto prematuro o distrés respiratorio, situación de la que deben ser informadas las gestantes (8). Tras el tratamiento se deben realizar nuevas serologías en el tercer trimestre y tras el parto.

Reacción de Jarish-Herxheimer

Es una reacción sistémica que se produce en las 24 horas siguientes al tratamiento de la sífilis. Esta reacción, que suele ser más frecuente en la sífilis primaria o secundaria, se debe a la destrucción masiva de treponemas. Consiste en la aparición de fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, taquicardia, etc. Los pacientes con infección por el VIH no tienen un mayor riesgo de sufrir esta reacción. Se trata de un cuadro autolimitado que puede tratarse con antipiréticos. Algunos autores recomiendan administrar prednisona 40-60 mg/día durante 3-4 días (37).

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 (8,37,42). La situación ideal consiste en acceder a todos los contactos en los 90 días previos. 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 meses (42). Algunas guías recomiendan la administración de una dosis única de penicilina benzatina a todos los contactos que han tenido lugar en los 90 días previos al diagnóstico de sífilis (primaria, secundaria o latente precoz) (8,43). Estos mismos autores extienden el uso de este tratamiento para aquellos contactos que tuvieron lugar más allá del mes 3 si existen dudas sobre la posibilidad de realizarles un seguimiento. Se desconoce el período de abstinencia sexual recomendada en estos pacientes (37).

4.6. 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 (54,55), se desconoce su significado clínico dado que puede deberse a un menor aclaramiento de las

pruebas no treponémicas más que a una menor eficacia terapéutica (54). Los criterios de curación no están claramente establecidos.

Sífilis primaria, secundaria y latente precoz

En estos pacientes se recomienda que los controles clínicos y serológicos (pruebas no treponémicas) se hagan a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses después del tratamiento (8,41). La respuesta serológica suele ser similar en pacientes infectados y no infectados por el VIH, aunque en los pacientes VIH es variable (8,55,56). La prueba del duodécimo mes es de especial interés en los pacientes VIH ya que la caída de los títulos suele ser más lenta (42,43).

Se acepta que tras un tratamiento efectivo se produce una reducción de al menos 4 veces en el título de las pruebas no treponémicas (el equivalente a 2 diluciones, ej. de 1:32 a 1:8) 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 neurosífilis. Si a pesar del tratamiento el paciente presenta un aumento de 4 veces del título de las pruebas no treponémicas es posible que se haya producido una nueva reactivación o reinfección (42), por lo que también se deberá estudiar el LCR. 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 neurosífilis (8).

Es importante tener en cuenta que un 15% de los pacientes que reciben un tratamiento correcto no presentarán una disminución de 2 diluciones en las pruebas no treponémicas al año de seguimiento (8). En este caso, si tras la administración de un nuevo tratamiento (siempre y cuando se excluya la neurosífilis) el paciente continúa manteniendo títulos elevados en las pruebas no treponémicas, es posible que nos encontremos ante un paciente serorresistente (reacción anómala ante este tipo de prueba serológica). Por otro lado, es importante tener en cuenta que en los pacientes con pruebas treponémicas positivas, a pesar de un correcto tratamiento, éstas pueden permanecer positivas de por vida (42), sin que esto signifique un fracaso terapéutico.

Sífilis latente tardía

En aquellos pacientes que presentan una infección latente tardía las pruebas no treponémicas se deberán realizar cada 3, 6, 9, 12 y 24 meses durante al menos 2 años (8,41,43). 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 mismo (8). La normalización de la linfocitosis en LCR parece ser el marcador más precoz de respuesta al tratamiento (41). La normalización de los títulos de VDRL es más lenta, en especial en los pacientes con $CD4 < 200 \text{ células/mm}^3$ y en aquellos sin tratamiento antirretroviral (48). Los pacientes VIH tienen 2,5 veces menos probabilidades de normalizar los niveles de VDRL en LCR que los pacientes no infectados por el VIH (48). Además, esta normalidad en los niveles de VDRL es 3,7 veces menor en aquellos pacientes con una cifra de linfocitos $CD4 \leq 200 \text{ células/mm}^3$ que en aquellos con $CD4 > 200 \text{ células/mm}^3$. Se desconoce si la falta de normalización en los niveles de VDRL en líquido cefalorraquídeo traduce un fracaso terapéutico (48).

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 parto (8). En las mujeres con un alto riesgo de reinfección los controles deben ser mensuales (8).

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 tratamiento (41). 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 tratamiento (41).

En ocasiones el fracaso terapéutico puede deberse a que la infección del SNC ha pasado desapercibida. Por este motivo se recomienda que a todo paciente con infección por el VIH y con un título de pruebas no treponémicas >1:32 y/o una cifra de linfocitos CD4 <350 células/mm³ se le realice una punción lumbar (38).

Sífilis, infección por el VIH y TARGA

A pesar de que la respuesta serológica es más lenta en los pacientes infectados por el VIH, ésta mejora en los pacientes en TARGA. Además, el riesgo de desarrollar una neurosífilis se reduce en un 65% si los pacientes están en TARGA (57).

4.7. Prevención

En la práctica clínica habitual los pacientes deben ser informados sobre las prácticas que reducen el riesgo de infección por sífilis y VIH. En los pacientes infectados por el VIH sexualmente activos se recomienda al menos la realización anual de pruebas para su detección. Estos controles serán más frecuentes (cada 3-6 meses) en aquellos pacientes con múltiples parejas, que no utilizan medidas de protección en sus relaciones o que consumen drogas (8,41). Estos pacientes también deben ser sometidos a pruebas de detección de otras ITS (8).

En la Tabla 10 se presentan las recomendaciones terapéuticas 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.

4.8. Recomendaciones

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).

5 Infección por el virus del papiloma humano

5.1 Introducción

El VPH pertenece al género Papilomavirus de la familia Papovaviridae. Es un virus ADN, sin cubierta, de 55 nm de diámetro y con cápside icosaédrica. 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. Estos virus se clasifican por su localización en cutáneos y mucosos y por su riesgo oncogénico en de bajo, medio y alto grado.

La ITS más frecuente es la infección genital por el VPH; se estima que cerca del 80% de la población, tanto hombres como mujeres, se infectarán al menos en una ocasión a lo largo de su vida (58). El VPH se adquiere entre los primeros meses después de la primera relación sexual; en un estudio se demostró que el 30% de las mujeres tras una primera pareja sexual estaban infectadas en el primer año de seguimiento (59).

La infección por el VPH es normalmente asintomática, pero en un subgrupo de pacientes se pueden desarrollar condilomas anogenitales o cánceres de cuello uterino, ano, vulva, vagina, pene y cavidad oral.

El cáncer de cuello uterino es el mayor problema de Salud Pública que puede provocar la infección por VPH. Globalmente en todo el mundo, este cáncer es el más frecuente en la mujer después del de mama; cada año se diagnostican aproximadamente 490.000 nuevos casos y hay 270.000 muertes a causa del mismo (60).

La instauración de los programas de cribado citológico ha llevado a una disminución del número de cánceres cervicales en el mundo desarrollado, ya que el cribado identifica las lesiones precancerosas que pueden ser tratadas antes que progresen hacia el cáncer. A pesar de ello, la incidencia continúa siendo elevada (61).

Patologías relacionadas

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 y carcinomas de células escamosas.

Los condilomas son lesiones papulares de apariencia blanda, en ocasiones múltiples, que pueden afectar tanto a las mucosas genital como oral, localizadas a menudo en parte secas como el cuerpo del pene (62). Los condilomas son una de las manifestaciones clínicas de la infección por VPH y aproximadamente en el 90% se asocian a los tipos 6 y 11, considerados de bajo riesgo. La prevalencia de condilomas es más alta en pacientes VIH, con frecuencia tienen más de un tipo de VPH y pueden desarrollar lesiones extensas y grandes que requieren tratamientos repetitivos.

El VPH es el agente causal de los carcinomas de células escamosas de cérvix y está relacionado con los cánceres escamosos de ano, cabeza y cuello, pene, pulmón, y esófago.

Epidemiología

El papel oncogénico de los VPH en cáncer anal (CA) y de cérvix no tiene discusión; el 99% de los carcinomas escamocelulares cervicales y anales son positivos para ADN del VPH (63-66). Los pacientes VIH positivos tienen 2 a 6 veces más probabilidad de estar infectados por VPH independientemente de sus prácticas sexuales y 7 veces más probabilidad de que la infección por VPH sea persistente debido a que la inmunosupresión les impide eliminar el virus (67).

En los años ochenta se describió la relación entre el VPH y el cáncer de cérvix (63,64); una década después se estableció que el factor etiológico del cáncer cervical de células escamosas era el VPH (63-66) y posteriormente, se han identificado los genotipos del VPH relacionados con estos cánceres (68). 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 VIH, estimándose en algún estudio una incidencia hasta cinco veces superior en población VIH (69). Como resultado de las observaciones que relacionaban el cáncer cervical con la infección por VPH en pacientes VIH positivas, en 1993

los CDC definieron como categoría B la presencia de CIN 2-3 y al cáncer cervical invasivo como categoría C (70). Los carcinomas de células escamosas representan el 85-90% de los cánceres de cérvix y en casi el 100% de los casos contienen ADN del VPH, siendo los genotipos más prevalentes el 16, 18 y 31 (63-66,68).

En cuanto al 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 VIH positivos (61,71). Su incidencia anual es sólo de 1 caso por 100.000 personas, pero con la pandemia debida al VIH, esta incidencia viene en rápido aumento llegando a 128 casos por 100.000 habitantes (61,71). 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 vaginal (72). 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 (63,71,73-75). El tipo 16 de los VPH 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. Además, los HSH VIH positivos tienen un riesgo relativo de 38 comparados con la población general para desarrollar CA, lo cual puede explicarse por una exposición repetida a varios tipos de VPH o por el consumo de cigarrillo, entre otros factores, y no por el efecto carcinogénico del VPH potenciado por la inmunosupresión del VIH (71). El riesgo relativo de desarrollar un CA es 37 veces más alto en los HSH VIH positivos comparados con la población general de manera que en los diez últimos años ha sido publicada una incidencia de 70 por cada 100.000 HSH VIH positivos (71). Esto parece ser debido a la alta prevalencia de infección del canal anal por VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), a la deficiencia inmunológica existente, tanto sistémica como local en la mucosa, que ocasiona

una pérdida de la capacidad de supresión de la replicación del VPH y, por último, a la interacción sinérgica entre el HIV y VPH en esta población (75).

El VPH se relacionó por primera vez con los carcinomas escamosos orofaríngeos en 1983 (76) y desde entonces diversos estudios (77-79) han ido confirmando el papel etiológico/oncogénico de algunos tipos de VPH en un subgrupo de las neoplasias de cabeza y cuello. El carcinoma escamoso de cabeza y cuello tiene una incidencia de 400.000-500.000 casos nuevos/año en el mundo (79,80), con una supervivencia en general a los 5 años de un 40-50%. El carcinoma de amígdala palatina representa un 15-25% de todos los carcinomas orofaríngeos (80) y hasta en un 40-50% de los casos podría estar asociado a la infección por VPH (81). 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 asociados (79,82,83). La infección de la cavidad oral por el VPH en pacientes VIH es relativamente frecuente (77,83-86). Hasta la fecha no se ha descrito un aumento de cánceres de cabeza y cuello en esta población, pero la mayor esperanza de vida conseguida con el TARGA 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 pene (87), patología infrecuente con una incidencia ajustada por edad de <1 caso/100.000 hombres y año (88). La prevalencia de VPH en el carcinoma escamoso de pene oscila entre un 30-80%, superior en población VIH que en población general (85,87,89). Así mismo, los pacientes VIH con antecedentes de displasia anal tienen mayor incidencia de neoplasias intraepiteliales de pene (90). 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 VIH (89-94).

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 virales (95).

Se han identificado más de 130 genotipos en las lesiones; éstas se clasifican según las similitudes genéticas de la secuencia del ADN de la proteína L1.

Aproximadamente 30-40 tipos de VPH infectan la mucosa del aparato genital y se clasifican como de bajo riesgo o alto riesgo en relación a las lesiones clínicas que provocan: los de bajo riesgo se asocian con condilomas anogenitales benignos y los tipos de alto riesgo con cánceres anogenitales (Tablas 11 y 12).

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.

Los tipos 16 y 18 se asocian aproximadamente al 70% de los cánceres de cuello uterino y el 95% de ellos lo hacen a los tipos 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35% (65,66,68). Los tipos 16 y 18 son la causa de casi el 50% de las lesiones precursoras de cáncer cervical (65,66,68).

El ciclo de vida del VPH ocurre en los queratinocitos. 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 retinoblastoma (95).

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 Bethesda que se presentan en la Tabla 13.

El sistema actual de clasificación es el siguiente:

- Neoplasia intraepitelial cervical (CIN) para los cambios histológicos.
 - CIN 1 es considerada una lesión de bajo grado. Se caracteriza por la presencia de cambios celulares displásicos localizados en el tercio basal del epitelio (anteriormente llamado displasia leve). Según la historia natural, el 70-90% de las CIN 1 tienen una regresión espontánea. En cambio, hay un porcentaje de persistencia o progresión del 50% de las CIN 2 y del 70% de las CIN 3 (96,97).
 - CIN 2 es considerada una lesión de alto grado. Se caracteriza por la presencia de cambios celulares displásicos a nivel de los dos tercios basales del epitelio (anteriormente denominada displasia moderada).
 - CIN 3 es considerada una lesión de alto grado. Se caracteriza por la presencia de cambios celulares displásicos que afecta a más de dos tercios del epitelio e incluye también la afectación de todo el epitelio (previamente denominada displasia severa y carcinoma in situ).
- Lesión intraepitelial escamosa cervical (CSIL) para los cambios citológicos.
 - ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado.
 - ASC-H: células escamosas atípicas sospechosas de HSIL.
 - LSIL: células escamosas atípicas de bajo grado.
 - HSIL: células escamosas atípicas de alto grado.

Las LSIL no necesariamente son equivalentes de CIN 1; una citología cervical interpretada como LSIL puede ser asociada con una lesión subyacente de alto grado (CIN 2-3).

Las lesiones de alto grado se suelen diagnosticar en mujeres entre 25 y 35 años de edad, mientras que el cáncer invasivo es más común después de los 40 años, generalmente 8 a 13 años después de un diagnóstico lesión de alto grado.

En cuanto a las neoplasias intraepiteliales de ano (AIN), de forma similar a lo empleado en la patología cervical, se clasifican dentro de tres grados:

- AIN 1: involucra el tercio inferior de la epidermis.
- AIN 2: afecta a los dos tercios inferiores de la epidermis.
- AIN 3: afecta a toda la epidermis

Igualmente usando los criterios del sistema Bethesda, se puede clasificar el CA según los hallazgos de la citología anal (Tabla 14).

De los diferentes tipos de neoplasia de pene un 90% aproximadamente corresponden a los escamosos. De éstos, a su vez, se encuentran 3 subtipos: verrugoso, condilomatoso y basaloide, siendo el verrugoso y el basaloide los más altamente relacionados con el VPH. 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.

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

En la Tabla 15 se presenta un resumen de todas las pruebas diagnósticas que se desarrollan a continuación.

Citología

Citología convencional

Permite diagnosticar la lesión causada por la infección persistente por el VPH. La citología cervical convencional o tinción de Papanicolau (Pap) data de 1949 y sigue siendo la técnica validada para cribado poblacional del cáncer de cérvix, habiendo contribuido de forma extraordinaria a la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix. La especificidad es del 86-100%, pero su sensibilidad es baja (30-87%, 51% para CIN 3). El 8% de las muestras resultan inadecuadas y la tasa de falsos negativos puede alcanzar el 30% (98) debido generalmente a una incorrecta extensión de la muestra sobre el

portaobjetos, presencia de sangre o microorganismos, retraso en la fijación con deterioro de la estructura celular o escasa proporción de células anormales. La citología es una prueba de cribado que requiere otros datos clínicos y de laboratorio para alcanzar un diagnóstico. La muestra debe incluir toma de endo- y exocérvix, por separado o conjuntamente; la toma vaginal debe reservarse exclusivamente para cuando no sea posible visualizar o alcanzar el cérvix. Es una prueba viable para controlar también la patología anal relacionada con la infección por el VPH. La sensibilidad de la citología anal como cribado identificando anormalidades escamosas anales es del 69-93%, con una especificidad del 32-59%. Esta pobre especificidad puede limitar la utilidad de la citología como prueba de cribado dado que muchos pacientes sin displasias de alto grado podrían ser remitidos a biopsia bajo anoscopia de alta resolución (HRA), con los consiguientes costos de salud y excesivos usos de recursos clínicos. Con el objetivo de mejorar estas cifras se están investigando varios biomarcadores (p16, betadefensina, 53BP1) que pueden ser empleados tanto en las muestras de citología anal como en biopsias. La sensibilidad de la citología anal es dependiente de la extensión y volumen de la enfermedad (mayor a más volumen), de la sexualidad (71% en HSH comparado con 58% en heterosexuales), positividad VIH (mayor en VIH positivos) e inmunosupresión (recuento de CD4 <400 células/mm³). Por último, otro aspecto a considerar es que la citología anal es más sensible en individuos VIH positivos que en negativos y ello se puede deber a que las lesiones son más grandes y numerosas en estos pacientes. Existen datos que sugieren que la citología anal antes de los 50 años en HSH no VIH es poco probable que aporte algo, así como en los pacientes con patología anorrectal asociada (fístula anal, etc).

La técnica para hacer la citología anal es sencilla y cualquier médico o enfermera puede aprenderla: el paciente debe haber evitado relaciones anales y enemas en las 24 horas previas a la toma de la muestra. Se inserta en el ano un aplicador de dacrón (no algodón) previamente humedecido con agua, unos dos centímetros de profundidad, y se retira suavemente haciendo movimientos rotatorios y presión contra las paredes del canal anal. La muestra obtenida se extiende en un portaobjetos e inmediatamente se la deposita en un líquido

preservativo o se fija con spray. Por último, procederemos a coger un cultivo de forma similar a la citología. Tras la citología ya podemos proceder a realizar un tacto rectal si es necesario.

La citología se informa según el sistema de Bethesda (99), que unificó la terminología de los informes y que en su última versión, la de 2001, se incluye como tabla 12. El sistema incluye, como garantía de calidad, la evaluación de la validez de la muestra: adecuada, procesada y examinada pero inadecuada para evaluación, y muestra inadecuada y rechazada.

Citología en monocapa o líquida

Gran parte de los inconvenientes de la citología convencional se solucionan con la citología en medio líquido o monocapa. El sistema de citología líquida *ThinPrep* está validado por la FDA para la preparación de citologías ginecológicas. La muestra se recoge en una solución conservante, se extiende de forma automática y se fija de inmediato. Se obtiene así una monocapa uniforme más fácil de leer; durante el proceso de preparación se eliminan contaminantes y artefactos y el sistema de recogida mediante cepillo duplica el número de células. Numerosas publicaciones (100) avalan la mayor sensibilidad (70-80%) de esta técnica sobre la citología convencional para todos los tipos de lesiones y la reducción significativa de la proporción de muestras inadecuadas; pero tiene menor especificidad que la histología en el cribado de las lesiones precursoras de cáncer de ano en los pacientes VIH (101).

La citología líquida aunque es más cara que la convencional tiene la ventaja de que en la misma muestra se pueden realizar otras técnicas diagnósticas como la captura de híbridos y la PCR.

El AutoPap (NeoPath, Inc., Redmon, VA, USA) es un sistema automático de cribado de citologías aprobado por la FDA; la preparación pasa por un microscopio robotizado que detecta elementos anormales. Proporciona una sensibilidad del 35% para todos los casos falsos negativos por citología convencional y del 52% para las lesiones intraepiteliales escamosas leves y de mayor gravedad.

Estudios histológicos

La información anatomopatológica es la prueba diagnóstica de referencia para el diagnóstico de las lesiones causadas tras la infección por el VPH. Tanto en el cérvix como en el ano, la biopsia debe ser obtenida después de identificar la lesión mediante colposcopia/anoscopia.

Colposcopia

La colposcopia es una técnica de observación que emplea lente de aumento e iluminación para detectar alteraciones de los epitelios no visibles a simple vista. Tras la aplicación de ácido acético al 3%, se examina el cuello uterino; la luz que incide sobre el epitelio penetra hasta el estroma y la coloración que refleja está en relación con la vascularización del estroma y el grosor del epitelio. Epitelio acetoblancos y patrones vasculares son característicos de displasia o carcinoma. El lugol también ayuda a identificar el epitelio sano, que se tiñe de color caoba mientras el displásico capta peor el yodo quedando un color más claro, amarillento. La colposcopia permite identificar displasias leves y graves pero no enfermedad microinvasora, por lo que la biopsia es preceptiva para la correcta identificación de las alteraciones.

La terminología de la exploración colposcópica se incluye como Tabla 16 y es la aceptada por el Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia en su Congreso de Barcelona 2002 (102). En España, los programas de cribado poblacional incluyen realizar colposcopia a todas las mujeres con citología sospechosa. El cribado para personas con alto riesgo de padecer cáncer de cérvix debe incluir citología más colposcopia; la suma de ambas tiene un valor predictivo negativo cercano al 100%.

Anoscopia

La HRA y biopsia es la mejor forma de detectar cambios histológicos (AIN) y es la que debe guiar el tratamiento de ablación. Ella puede ser realizada por cualquier médico, pero lo ideal es que pudiera ser realizada por un especialista en enfermedades infecciosas en una consulta dedicada a este proceso. En su defecto debe ser realizada por un coloproctólogo en el quirófano previa a la extirpación de verrugas anales o ante la existencia de lesiones claramente sospechosas.

Con el paciente en decúbito lateral o en posición prona, debemos proceder a introducir una gasa en forma de torunda (no emplear algodón) empapada con ácido acético al 3% dentro del canal anal, durante al menos 3 minutos. Tras removerla, procedemos a introducir un proctoscopio transparente de plástico dentro del canal anal e instalaremos un colposcopio (colposcope FC 150, Zeiss, Oberkochen, Germany) a una distancia de unos 30 cm de manera que con una magnificación de 30 procederemos a inspeccionar la porción distal del recto, la línea dentada, el canal anal y el margen anal. A veces puede ser necesario aplicar de nuevo ácido acético (Figura 4).

Técnicas moleculares

Las técnicas basadas en los ácidos nucleicos han pasado de estar reservadas a los investigadores a incorporarse a la rutina diagnóstica de cualquier laboratorio. Añaden sensibilidad, especificidad y automatización. El valor predictivo negativo se acerca al 100%.

En mujeres portadoras de VPH-AR y con citología normal, el riesgo de desarrollar lesiones a los 5 años es del 17,7% en mujeres de 22-32 años y del 24,5% entre las de 40-50 años; el riesgo de CIN 3 o cáncer a los 10 años es del 13,6% entre las más jóvenes y del 21,2% entre las mayores (103), de 17,2% entre las portadoras de VPH-16, 13,6 % entre las portadoras de VPH-18, 3 % para portadoras de otros VPH-AR y 0,8 % para las no portadoras (104). El riesgo de desarrollar CIN 3 o cáncer en mujeres con citología anormal pero \leq CIN 1 es 1,9 % a los 26 meses; el porcentaje varía entre las mujeres con VPH-AR al inicio (2,3%) y las que no (0,4%) y entre las mujeres de más de 30 años (2,7%), entre 20 y 29 años (1,7%) y menores de 20 años (0,4%). El 97,8% de las mujeres diagnosticadas de CIN 3 o cáncer tienen VPH-AR (105). Entre las mujeres con AGUS, la detección del ADN del VPH detecta el 94,1% de las mujeres con lesiones de alto grado y descarta el 99% de las que no tienen lesiones de alto grado (106). Estos datos indican que, incluso una única determinación de VPH positiva en mujeres con citología normal es sustancialmente predictora de CIN de alto grado y permite una estratificación de las mujeres en diferentes categorías de riesgo, lo que ha hecho que algunos autores proclamen las ventajas de estas técnicas como sistema de cribado; pero el precio elevado y el carácter de colonizador transitorio que generalmente

presenta el VPH hace que, en la mayoría de los protocolos diagnósticos, estas pruebas se indiquen sólo tras la detección de lesiones sospechosas.

En la actualidad disponemos de las siguientes técnicas moleculares: hibridación o captura híbrida, amplificación de ADN o ARN, amplificación de señal o mixtas.

Hibridación líquida o captura híbrida

La prueba de hibridación líquida o captura híbrida (CH2) (Digene, Bethesda, Md) fue el primer ensayo aprobado por la FDA para la detección de VPH en muestras cervicales. Es un método cualitativo que consiste en la hibridación del ADN de la muestra a estudiar con dos juegos de sondas de ARN específicas, uno para 13 tipos virales de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) y otro para cinco de bajo riesgo (6, 11, 42, 43 y 44). Estos híbridos son capturados sobre una superficie con anticuerpos frente a la cadena doble de ácidos nucleicos, inmovilizados en un soporte sólido y a continuación se ponen de manifiesto por otro anticuerpo monoclonal unido a fosfatasa alcalina que actúa sobre un substrato quimioluminiscente. La medición de luz se efectúa por un luminómetro expresándose como unidades de luz relativas conjugados con material quimioluminiscente que emite señales de luz al reconocer el ADN del VPH. La sensibilidad oscila entre 6,6 a 17,6 pg/mL, sin embargo no permite distinguir los genotipos específicos. La tasa de falsos negativos oscila del 1,1 al 7,5 % (carga viral insuficiente, muestra inadecuada, presencia de inhibidores) y cargas virales elevadas de VPH-6 ó VPH-42 pueden reaccionar con la sonda de alto riesgo. Puede realizarse también sobre preparaciones de citología líquida (98).

La captura híbrida tiene buena concordancia con la citología en el diagnóstico de la infección por el VPH en muestras cervicales de mujeres VIH. Permite además detectar infecciones múltiples, aunque puede dar resultados falsos positivos en cuanto al genotipo, en función de la sonda empleada, cuando la muestra presenta gran cantidad de ADN de VPH. En nuestro país, un estudio publicado en 2005 demostró mediante captura híbrida la presencia del VPH en el 49% de 139 mujeres VIH y en el 46% se detectó un genotipo de alto grado oncogénico (107).

Sobre la citología líquida se puede realizar una tinción inmunohistoquímica; el sistema Benchmark (Ventana Medical Systems, Tucson, Ariz, USA) realiza este proceso de forma automática identificando los VPH mediante dos juegos de sondas, de alto (12 genotipos) y bajo (5 genotipos) riesgo. La hibridación *in situ* con sondas marcadas para detectar ADN o ARN de VPH en biopsias permite identificar las células infectadas y las alteraciones asociadas a la infección.

Amplificación de secuencias de ADN

En mujeres VIH se ha demostrado que las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basadas en la amplificación de secuencias de ADN son más sensibles que la CH para detectar VPH, con la ventaja añadida de poder identificar el tipo específico viral, infecciones múltiples (108) y diferenciar entre persistencia o nueva infección en pacientes en seguimiento.

La mayoría de las técnicas de PCR amplifican un fragmento de ADN de la región L1, que codifica una proteína de la cápside viral y utilizan diferentes parejas de iniciadores de consenso:

- MY09/11, cebadores degenerados (mezcla de iniciadores) que amplifican una cadena de 450 pb; son menos sensibles para ADN mal conservado o degradado y no detectan el genotipo 35, en cambio detectan mejor que otros las infecciones mixtas. La variante PGMY09/11, que emplea un cóctel de cebadores, mejora la sensibilidad y el espectro.
- GP5/GP6 y la variante GP5+/GP6+ amplifican un fragmento más pequeño, de 150 pb, por lo que son más sensibles, pero no detectan el VPH-52 que es la segunda causa de carcinoma de cérvix en algunos países.

El genotipado de los amplicones se realiza, secuenciación o hibridación con sondas específicas fijadas sobre fase sólida (*array*). El sistema de *arrays* multiplica por 100 la sensibilidad de la PCR convencional; existen sistemas automáticos o semiautomáticos comerciales como Linear Array VPH (Roche Molecular Systems, Inc. Branchburg, NJ, USA) con bandas sobre tiras con 37 genotipos diferentes de alto y bajo riesgo o CLART VPH2 (Genomica SAU, Madrid, España), con *arrays* de baja densidad y 35 genotipos.

En general, las técnicas de amplificación multiplican la sensibilidad hasta 10 copias de ADN por millón de células.

La amplificación con iniciadores específicos permite detectar un determinado genotipo o incluso sus oncogenes E6 y E7 con una gran sensibilidad. La PCR específica permite estudios de integración viral, detección de variantes y cuantificación relativa frente a un gen endógeno. Se pensó que la carga viral debía ser un buen factor de pronóstico, pero no hay consenso en cuanto a este tema. Existen técnicas semicuantitativas (Templex VPH, Genaco Medical Products Inc. Huntsville, AL, USA.) que mediante una reacción multiplex detectan los genes E6 y E7 de 25 genotipos diferentes en un solo tubo.

La FDA aprobó dos técnicas de amplificación enzimática isotérmica del ADN del VPH con lectura fluorescente sobre la monocapa de la citología líquida, Cervista™ VPH HR (Hologic, Bedford, MA, USA), que detecta 14 VPH-AR, los 13 del HC2 más el 66 y Cervista™ VPH 16/18, para identificar específicamente estos dos genotipos en las muestras positivas. Tiene una sensibilidad del 100% para la detección de CIN 3 y un valor predictivo negativo del 99,1% para las lesiones CIN 2.

La hibridación inversa en fase sólida (SPF₁₀-INNO LiPA VPH; Labo Bio-Medical Products B.V., Rijswijk, The Netherlands) emplea una mezcla de iniciadores que amplifica un fragmento de 65 pb de la región L1 e identifica los genotipos por inmunoblot en tiras de celulosa. El pequeño tamaño del fragmento a amplificar confiere gran sensibilidad a la técnica, sobre todo para tejidos parafinados y fijados, pero a su vez añade un gran riesgo de contaminación, por lo que a veces se sustituyen los iniciadores por parejas de consenso, con la correspondiente pérdida de sensibilidad.

La amplificación del ARNm de los oncogenes E6/E7 permite conocer su nivel de expresión, que ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de evolución, a mayor expresión, menor supervivencia. El método In-Cell (Invirion, Frankfurt, Mich, USA.) mide la cantidad de ARNm de los genes transformantes E6 y E7; se puede automatizar y se puede realizar sobre las muestras de citología líquida o sobre las tinciones Pap. La sensibilidad comparada con el Pap es 100% y la especificidad 70%, quizás más que a falta de especificidad se deba a una sobrerregulación temprana de los oncogenes (109). Se

desconoce la sensibilidad y especificidad de cada técnica de detección de VPH porque no existe un patrón internacional con el que comparar.

La OMS, en el proyecto para generar un panel de estándares, realizó un estudio multinacional de detección de VPH con 24 laboratorios y técnicas muy variadas (110). Todos los laboratorios detectaron el VPH-16 y el VPH-18 pero con variaciones en la sensibilidad de 1000X para el 16 y de 100.000X para el 18; la capacidad de detección de estos dos genotipos no se alteró por la presencia de otros VPH-AR aún de la misma especie filogenética. La tasa de falsos positivos fue del 20% para VPH-16 y del 26% para VPH-18, preferentemente en técnicas caseras. La precisión de las diferentes técnicas para identificar VPH-33 y VPH-45 fue muy buena (95%), algo menor para VPH-6, VPH-35 y VPH-52 (71%) y la peor para VPH-31 (43%); en el caso del VPH-6 debido a falsos positivos y en el resto a falsos negativos. En los ensayos para el estudio de vacunas se requieren técnicas de la mayor sensibilidad, no así para el diagnóstico de enfermedad asociada al VPH cuando se usa como técnica de cribado, dada la alta proporción prevalencia/enfermedad, porque provocaría un exceso de estudios complementarios.

Toma de muestras para estudios de ADN

Las muestras para estudio de ADN se deben obtener después de las citológicas, tras haber quitado el exceso de mucosidad y antes de aplicar ácido acético o yodo. Algunos equipos incorporan sus propios sistemas para la toma de muestras con escobillón o cepillo con medio de conservación que retarda el crecimiento bacteriano y conserva el ADN; en los que no incorporan estos sistemas, la muestra se puede tomar con un escobillón de algodón o alginato con o sin suero fisiológico. Los cepillos recogen un exceso de material que puede inhibir la reacción. El ADN se conserva bien a temperatura ambiente pero para tiempos prolongados es aconsejable la refrigeración incluso la congelación si pasamos de 2-3 semanas.

En hombres, la sensibilidad del escobillón para detección de portadores de VPH ronda el 90% (111) con diferentes valores según la región anatómica: 44% en la superficie interna del prepucio, 30% en la uretra distal, 24% en el glande y la superficie externa del prepucio, 12% en el escroto y 8% en el ano. La sensibilidad para detectar VPH es del 26% sobre biopsia de las lesiones, 14% en el examen histológico de las biopsias y del 88% en lesiones

acetoblancas. En ausencia de lesiones, probablemente lo más eficaz sea una muestra combinada.

El sistema para la toma de la muestra también influye en la sensibilidad. Dunne et al (112) concluyen tras un meta-análisis que el frotado o rotado sobre el epitelio genital de un escobillón de dacron, tras un raspado previo para obtener células epiteliales descamadas que puede ser con lima o papel de filtro, parece dar mejor resultado que el escobillón seco o el cepillado.

5.3 Patologías relacionadas con la infección por VPH

5.3.1. Patología del cérvix

Condilomas acuminados vulvovaginales

Los condilomas vulvovaginales son una de las manifestaciones clínicas de la infección por VPH y aproximadamente en el 90% de los casos en población general se asocian con los tipos 6 y/u 11, considerados VPH-BR (113). La prevalencia de condilomas es más alta en pacientes VIH y con frecuencia tienen más de un tipo de VPH (114). Los pacientes VIH por su inmunosupresión tienen predisposición a presentar condilomas y con frecuencia desarrollan lesiones extensas y grandes que requieren tratamientos repetitivos.

La indicación del tratamiento de los condilomas vulvovaginales es el alivio sintomático (prurito, sangrado, quemazón, dolor, secreción vaginal y obstrucción vaginal), aunque también puede estar motivado por razones psicológicas. No está indicado por razones de protección ya que su erradicación no elimina la infectividad y hasta en un 40% regresan espontáneamente. Cuando el aspecto de los condilomas sugiera la existencia de neoplasia intraepitelial subyacente o cáncer (lesiones fijas, planas, coloreadas [rojo, azul, negro o marrón] o de crecimiento reciente rápido), se debería indicar la biopsia previa al inicio del tratamiento. Otra indicación de la biopsia son las lesiones refractarias al tratamiento médico (115).

En las mujeres VIH, la identificación de condilomas vulvares obliga a realizar biopsia, debido a la mayor prevalencia de neoplasias de alto grado. Este hecho se debe a que en más del 50% los condilomas vulvares presentan tipos de VPH-AR (116). Los tipos oncogénicos de VPH son un factor de riesgo tanto para el cáncer de vulva, como para el cáncer de cérvix, por lo que el examen vulvar debe formar parte del cuidado rutinario de estas mujeres.

Existen 2 tipos de **tratamiento médico**:

- Terapia citodestructiva (destruye el tejido del condiloma): tratamientos tópicos con podofilino 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** se reserva a las siguientes situaciones clínicas:

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

Las opciones terapéuticas son los procedimientos de escisión o ablación con láser. En la enfermedad extensa y multifocal se puede utilizar la aspiración ultrasónica.

En las mujeres con inmunosupresión por VIH (67) el tratamiento de elección es el imiquimod al 5% tópico, que puede ser más efectivo que otros tratamientos médicos y quirúrgicos. Imiquimod es un modificador de la respuesta inmune que actúa por inducción local de citoquinas y reducción local de la carga viral de VPH. Se administra 3 veces por semana entre 4 y 16 semanas. No se recomienda la administración intravaginal ni tampoco en mujeres embarazadas. En el embarazo, por la falta de datos en la utilización de imiquimod, 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.

En las mujeres que no tienen buena adherencia a este tratamiento o en las que las lesiones son refractarias tras 3 semanas de tratamiento debe valorarse la cirugía. Es preferible la escisión que la ablación por láser, al permitir el análisis histopatológico del tejido.

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 cérvix.

Las guías (117,118) recomiendan realizar una citología cada seis meses durante el primer año tras el diagnóstico de infección por el VIH. Si la citología es normal, se realizarán controles anualmente. Esta recomendación se basa en que CIN puede desarrollarse con rapidez en mujeres VIH y que una lesión de alto grado puede no detectarse con una única citología (119). Por otra parte, aunque las mujeres con enfermedad avanzada por VIH, tienen más probabilidad de tener VPH persistente y CIN que aquellas con infección por VIH precoz, no existen datos objetivos para indicar un cribado más agresivo en esta población (120).

Si la citología es anormal (ASC-US, LSIL o SIL) se debe realizar una colposcopia y biopsia de las lesiones.

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. Faltan estudios para determinar si en aquellas mujeres con VPH negativo y con recuento normal de CD4 se puede recomendar la realización de la citología con periodicidad más allá de 1 año (121).

Se recomienda la colposcopia inicial tanto de la vagina, vulva y cérvix debido al alto riesgo de enfermedad multifocal en las mujeres con infección VIH (122). La necesidad de posteriores colposcopias se basa en los resultados de la citología.

En la Figura 5 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 VIH con citología normal, pero historia clínica de riesgo para adquirir la infección por el VPH.
- Citología compatible con ASCUS.
- Control post-conización.

Tratamiento

Hay 2 enfoques generales para el manejo del CIN: tratamiento expectante *versus* tratamiento inmediato.

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 terapéutico (123). El tratamiento nunca se basa únicamente en el diagnóstico citológico, aunque algunas veces se inicia en el momento de la biopsia en mujeres con alto riesgo de pérdida de seguimiento. La elección entre ablación (crioterapia, láser) *versus* escisión (conización por láser o con bisturí, escisión electroquirúrgica) va a depender de la severidad de la enfermedad, la morbilidad, efectos adversos y coste-efectividad.

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 ablación (124).

Existen otras terapias alternativas que están en investigación como la terapia fotodinámica, inhibidores de ciclo-oxigenasa, vacunas y el uso de agentes tópicos (difluorometilornitina, ácido transretinoico). La elección de ver y tratar se utiliza en mujeres con lesión de alto grado en las cuales el seguimiento puede estar comprometido y en donde el sobretratamiento es poco probable (125).

La Figura 6 presenta el algoritmo de tratamiento de la CIN 1-3.

CIN 1

Dada la ausencia de datos para definir los subgrupos de mujeres con infección por el VIH que están en alto riesgo o bajo riesgo de progresión, se recomienda seguir el consenso de la American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) (126) en el manejo de mujeres con CIN 1 en la biopsia y colposcopia satisfactoria:

- Tratamiento expectante en la mayoría de los pacientes con CIN 1 debido a la frecuencia elevada de regresión espontánea.
- En casos de CIN 1 precedido en la citología por ASCUS o LSIL, se aconseja realizar la detección de VPH en 12 meses o repetir la citología en 6 a 12 meses.
- En casos de CIN 1 precedido en la citología por HSIL o AGC, se realizará un procedimiento diagnóstico de escisión o seguimiento clínico dado que hay un riesgo elevado de presentar una lesión subyacente CIN 2-3 o peor. En mujeres que ya tuvieron hijos se prefiere un procedimiento de escisión. En mujeres que planean quedarse embarazadas se aconseja seguimiento clínico con citología y biopsia cada 6 y 12 meses.

CIN 2, 3 y carcinoma *in situ*

La escisión electroquirúrgica del cérvix es el método de elección en pacientes con CIN 2-3 o CIN 1 persistente. El pronóstico es peor en mujeres con infección por el VIH por ser más frecuente la persistencia y recurrencia de CIN tras la cirugía, especialmente cuando tienen $CD4 < 500/mm^3$ (127). Ello se debe a que los márgenes de escisión permanecen positivos con mayor frecuencia en mujeres infectadas por el VIH que en mujeres sin VIH (128), lo que sugiere que la inmunosupresión desempeña un importante papel en la recurrencia.

Una alternativa terapéutica a la cirugía es el la crema vaginal con 5-fluorouracilo, cuya eficacia se ha demostrado en un ensayo clínico en fase III, financiado por ACTG (129). Sin embargo, no se utiliza al no estar comercializado y presentar mala tolerancia a nivel local.

La recurrencia tras el diagnóstico de CIN es más frecuente en pacientes VIH que en la población general y este riesgo es inversamente proporcional a la inmunosupresión, llegando a ser del 87% cuando el recuento de CD4 es

inferior a 200 células/mm³ (130). También se ha observado que la progresión de CIN a cáncer invasivo es más rápida que en la población general (85). De ahí que la recomendación para el seguimiento sea realizar citología cervical y colposcopia cada 3 meses de forma indefinida.

La Figura 4 muestra el algoritmo terapéutico y seguimiento de la CIN

Cáncer cervical invasivo

El tratamiento es el mismo que el indicado para mujeres sin infección por el VIH que consiste en cirugía con/sin radioterapia. El tratamiento no se debe retirar en base a la posible comorbilidad ya que es más probable que estas pacientes mueran del cáncer que de otras enfermedades relacionadas con el SIDA (131).

TARGA y cáncer de cérvix

La información de mayor calidad sobre el efecto de TARGA en CIN procede del estudio observacional prospectivo multicéntrico (WHIS) (132) que analiza la tasa de regresión de CIN incidente, demostrando una tasa de regresión del 12,5% por año de TARGA, siendo mayor en pacientes con mayor recuento de CD4 y lesiones de bajo grado. Por estas evidencias se considera que en la actualidad CIN es una indicación relativa de inicio de TARGA (133).

Para evitar la aparición de SIL es muy importante mantener la cifra de linfocitos CD4 superior a 350 células/mm³; en un estudio realizado en nuestro país se observó que a los tres años de seguimiento, la incidencia de SIL en mujeres con citología normal, CD4 >350 células/mm³ y TARGA era similar que en las mujeres sin indicación de TARGA (133).

Recomendaciones

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-2)**. Siempre se debe realizar biopsia para descartar neoplasia intraepitelial.
2. En el primer año tras el diagnóstico de la infección por el VIH se recomienda realizar 2 citologías cervicales (una cada seis meses) y si ambas son

normales, se repetirá una citología anual, incluyendo inspección del ano, vulva y vagina **(C-2)**.

3. Es recomendable realizar una colposcopia inicial **(C-2)**.
4. 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-2)**.
5. La escisión electroquirúrgica y la ablación son las opciones terapéuticas de elección en pacientes con CIN 2-3 o CIN 1 persistente **(C-2)**. 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-2)**.
6. Tras la escisión quirúrgica se recomienda citología cervical, colposcopia y uso liberal de la biopsia cada 3 meses **(C-2)**.
7. El tratamiento del cáncer invasivo sigue las mismas pautas que el que se realiza en mujeres no infectadas por el VIH **(C-2)**.

5.3.2. Patología del ano

El canal anal se extiende desde el anillo anorrectal (línea dentada) hasta la línea anoperineal (en inglés, anal verge). La línea dentada es una estructura importante porque refleja el cambio de epitelio escamoso a epitelio transicional, el cual es reemplazado en su nivel superior por el epitelio columnar del recto. Esta línea se distingue fácilmente en la anoscopia ya que hay un cambio entre la zona pálida a otra zona más intensamente rosa, que corresponde a la mucosa rectal. El margen anal es la zona del periné que rodea la línea anoperineal y que va desde donde empiezan a surgir pelos hasta unos 5 cm hacia fuera (Figura 7).

El tacto rectal rara vez es realizado durante la visita del paciente VIH a sus revisiones periódicas en la consulta. Sin embargo, se debe incorporar no sólo el tacto rectal sino también la inspección anal y perianal en la exploración habitual en los pacientes VIH con síntomas, en los que se esté realizando una técnica de cribado de cáncer de cérvix (aún más si han tendido displasia cervical previa) o en HSH VIH.

Las lesiones asociadas a la infección por VPH pueden adoptar varias formas, como escamas blanquecinas o eritematosas, eczema, papilas, fisuraciones o

verrugas. Pero lo cierto es que la mayoría no son ni visibles ni palpables, siendo las verrugas en las que más frecuentemente se encuentran HSIL.

El diagnóstico diferencial debe incluir otras lesiones cutáneas como la psoriasis invertida, el liquen simple crónico, el condiloma plano y la enfermedad de Paget entre otros.

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, aunque esto no asegure la curación completa de la infección. Dentro de las alternativas no quirúrgicas debemos contemplar el podofinilo y el imiquimod. El podofinilo está disponible en gel 0,5% o en solución. El tratamiento consiste en ciclos en el cual el producto debe ser aplicado dos veces al día durante tres días, dejando 4 días entre medio para un nuevo ciclo, durante 1 mes. La tasa de curaciones ronda entre 35 y el 80%, con tasas de recurrencia del 10 al 20% (134). El otro agente es el imiquimod, el cual debe ser aplicado por la noche durante tres días a la semana, se debe dejar que actúe al menos 8 horas, posteriormente se debe limpiar la zona de aplicación; el tratamiento se debe mantener 16 semanas. La tasa de curaciones es del 50% y un 11% experimentan recurrencia. Su uso puede ser adecuado como primera opción o tras la cirugía para disminuir la recurrencia (134).

Como entidad aparte debemos mencionar el condiloma acuminado gigante o tumor de Bushke-Loewenstein, el cual se asocia más frecuentemente a carcinomas *in situ* o incluso cánceres invasivos (134). 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.

La presencia de verrugas múltiples dentro del canal anal reduce la utilidad de la HRA considerablemente, ya que las "alfombras" de verrugas pueden ocultar áreas displásicas que pueden pasar desapercibidas; en estas circunstancias, es mejor tratar las verrugas genitales primero y luego practicar la HRA (72).

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 cáncer anal. Por otra parte, los clínicos debemos educar a nuestros pacientes compartiendo con ellos el riesgo real de padecer el cáncer anal ya que ello puede facilitar el diagnóstico y tratamiento precoz de las lesiones; incluso recomendarles el auto-examen anal como medida de diagnóstico precoz, ya que en algunos supuestos puede incluso ser tan eficaz como la enfoque preventivo basado en la citología (72).

Aún con la evidencia existente en la actualidad, continúa siendo controvertida la indicación de una técnica de cribado (71,73,135,136). Así, por ejemplo, las guías publicadas por otras sociedades, como por ejemplo la inglesa, no recomienda su práctica generalizada (137).

Los **argumentos en contra del cribado** son:

- Ausencia de datos fiables que demuestre que el tratamiento de AIN de alto grado reduzca la incidencia de CA.
- La escasez de datos sobre la eficacia de los tratamientos de la AIN de alto grado.
- La escasez de datos de costo efectividad del cribado.
- Los factores de riesgo para la progresión a cáncer invasivo no son aún conocidos, por lo que algunas personas con lesiones de alto grado podrían someterse a un tratamiento innecesario.
- Los tratamientos de las lesiones de alto grado están asociados a efectos adversos, como estenosis anal, dolor y sangrado.
- Las numerosas visitas a las que hay que someter a los pacientes.
- Número insuficiente de médicos capacitados para hacer estas técnicas, diagnosticar y tratar las lesiones de alto grado.

Los **argumentos a favor del cribado** son:

- El claro aumento del cáncer anal en la población general y en pacientes VIH en particular junto a la posible evidencia de que la displasia de alto grado puede progresar a cáncer anal.

- La identificación y tratamiento de estas lesiones debe reducir la incidencia de cáncer anal en estos pacientes.
- El tratamiento del cáncer anal está asociado a una morbilidad sustancial, por lo tanto es claramente preferible la identificación y tratamiento del cáncer antes de que se desarrolle o en etapas precoces.

Recomendaciones (B-II)

1. El cribado es imprescindible anualmente en:
 - HSH con infección por el VIH
 - Mujeres con infección por el VIH con diagnóstico previo de cáncer de cérvix o CIN 3.
2. 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, 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, en que no tienen posibilidad, por ejemplo, de tratamiento de las lesiones, el valor del cribado debe ser cuestionado. En estos casos, la combinación de medidas educativas junto con el tacto rectal puede ser el método más aceptable y rentable para hacer cribado en la población de alto riesgo (74).

Todos los individuos cuyo resultado de citología sea diferente del normal son remitidos para una HRA con biopsia guiada por la tinción con ácido acético al 3% inicialmente y posteriormente con lugol. Tenemos que tener siempre presente que los resultados de las citologías suelen dar menor grado de lesión

que la biopsia, por lo que ésta debe ser considerada en todos los casos de anomalía citológica. Los individuos con una citología de CA deben ser remitidos directamente al cirujano colorrectal. Los que hayan tenido resultados normales pasarán al cribado anual o cada 2-3 años, según proceda (Figura 8) (138).

En la HRA, la mucosa normal debe tener un color rojo claro. Debemos pensar en una AIN si la mucosa se muestra frágil, granular, con áreas de queratinización o leucoplasia, en definitiva todo aquello que se torne blanquecino. Otros son el mosaicismo, el puntuado, o una neovascularización con vasos de diferentes calibres. El uso de lugol puede ayudar a distinguir entre la metaplasia normal y las displasias, de manera que estas últimas no se tiñen de color marrón caoba. En este momento ya estamos en condiciones de proceder a tomar las biopsias con una pinza convencional de biopsia. Lo habitual es que no sangre demasiado, y si lo hace puede ser controlado fácilmente con unas barrillas de nitrato de plata. El manejo ulterior depende de la citología y del resultado de la biopsia practicada (Figura 9).

Cuando al paciente se le realiza una HRA, nos podemos encontrar con las siguientes situaciones:

- **Paciente sin verrugas anales, con citología previa anormal, en la que no apreciamos ninguna lesión sospechosa en la HRA:** procederemos a repetir la citología en 6 meses. Si la citología fuera de nuevo anormal y la HRA normal, se debe citar al paciente de nuevo a los 6 meses para repetir todo. Este ciclo se debe repetir hasta que la citología sea normal o la HRA sea concluyente.
- **Paciente con verrugas anales, con citología previa anormal, en la que no apreciamos ninguna lesión sospechosa en la HRA:** debemos proceder a extirpar las verrugas y posteriormente citar al paciente para nueva citología y HRA independientemente de si el resultado de la citología es normal, ya que la cirugía previa de las verrugas, pueden dar falsos negativos en la citología anal.
- **Paciente con o sin verrugas anales, con citología previa anormal, en la que hay lesiones sospechosas en la HRA:** tras la toma de biopsias guiadas, procederemos a extirpar las verrugas si existieran. El resultado de estas biopsias junto con la citología que había tenido del paciente, permiten orientar el manejo posterior del paciente.

- a. **Biopsia de AIN 1 con citología previa de alto grado:** debemos citar al paciente cada 3 meses para citología y HRA, hasta identificar un AIN 2-3 o concordancia de la citología y HRA.
- b. **Biopsia de AIN 1 sin citología previa de alto grado:** debemos citar al paciente a los 6 meses para citología y anoscopia convencional. Si en 3 citologías sucesivas no hay lesión de alto grado, podemos pasar a cribado anual. Si alguna citología es de alto grado estaríamos en el supuesto anteriormente expresado.
- c. **Biopsia de AIN 2-3:** debemos practicar tratamiento de las lesiones que se evidencien. Tras el tratamiento se debe explorar al paciente mediante tacto rectal y una anoscopia convencional a los 3 meses. Si persistiera la lesión o apareciera una nueva debemos practicar una HRA con toma de biopsia; en caso contrario se repetirá otra citología y HRA a los 6 meses

No está claro que sea útil testar ADN de VPH en el momento de la citología ya que sólo hay estudios de pequeñas cohortes, tanto a favor como en contra (139).

Tratamiento de las lesiones de alto grado

Disponemos de varias alternativas terapéuticas en la actualidad para tratar las lesiones de alto grado; su utilización depende no sólo de la disponibilidad técnica, sino también del tamaño y localización de la lesión. En la tabla 17 se resumen brevemente.

Si bien un gran número de lesiones pueden ser extirpadas con coagulación con infrarrojos en la consulta, se recomienda especialmente en aquellas lesiones pequeñas con escasa extensión. La recurrencia tras el primer, segundo y tercer tratamiento es del 65%, 58% y 40% respectivamente, siendo estos índices de recurrencia mayores en pacientes con infección por el VIH (140).

Otra alternativa es la ablación quirúrgica empleando un electrobisturí, que estaría indicado en pacientes con enfermedad de gran volumen y extensión, en aquellos que tienen enfermedad anal asociada (hemorroides, fisura, fístula) o que no desean que su tratamiento se realice en la consulta. Tiene una recurrencia entre 45 y 57% (138).

También puede ser empleado imiquimod, que es una droga inmunomoduladora, tanto tópico en la piel perineal, como en supositorios intranales, consiguiendo limpieza de las lesiones en hasta un 77% de los pacientes con lesiones menores (134).

TARGA y cáncer anal

Existen pocos estudios sobre el impacto que el TARGA 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; lo que sí está claro es que en los pacientes que reciben TARGA, como sobreviven más tiempo, se prolonga el periodo de exposición del epitelio anal al riesgo oncogénico del VPH-AR y con ello el riesgo de desarrollo de displasia anal y cáncer (135,141).

Recomendaciones

1. Debe practicarse inspección anal y tacto rectal al menos una vez al año, a los pacientes VIH con síntomas, mujeres en que se esté realizando una técnica de cribado de cáncer de cérvix y en HSH VIH **(C- III)**.
2. Se recomienda cribado de cáncer anal, mediante inspección y citología anal en **(B-II)**:
 - Imprescindiblemente 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.
3. Todo paciente con citologías anales con displasia (LSIL y HSIL) deben someterse a una HRA, con toma múltiple de biopsias anales **(C-II)**.
4. Se recomienda un seguimiento periódico con HRA y tomas citológicas-histológicas tras una ablación **(B-II)**.

5.3.3. Otras neoplasias asociadas a la infección por VPH

Orofaringe

Anatomía

Los tumores de cabeza y cuello se pueden clasificar según su localización anatómica: labio, suelo de la boca, lengua, mucosa oral, trígono retromolar, paladar duro y blando, base de la lengua, amígdalas y surcos faríngeos. De todos ellos, el que con diferencia más se ha asociado al VPH como agente causal es el carcinoma escamoso de amígdala seguido de lejos en frecuencia por el de base de la lengua (76).

Las amígdalas se clasifican en faríngea, palatina y lingual (Figura 10), siendo la palatina la más comúnmente afectada por el VPH (76).

Histológicamente parece existir también una diferencia entre los carcinomas escamosos amigdalares relacionados con el VPH y el resto, ya que el relacionado con los factores de riesgo clásicos (tabaco, alcohol, mala higiene bucal) emergería del epitelio superficial mientras que el relacionado con el VPH emergería del epitelio de las criptas (76).

Diagnóstico

Las fases iniciales del carcinoma orofaríngeo suelen ser asintomáticas. Cuando aparecen síntomas (otalgia, disfagia, asimetría amigdalares, lesiones visibles, adenopatías) suele tratarse de estadios ya avanzados.

La realización de citologías orofaríngeas como método de cribado no ha demostrado su utilidad por dos motivos:

- Hasta un 8% de las citologías orofaríngeas en población sana presentan positividad para VPH (mayoritariamente VPH-16)
- Las células exfoliadas no parecen ser representativas ya que el carcinoma amigdalares relacionado con el VPH parece originarse en las criptas.

Así pues, no disponemos en la actualidad de una herramienta diagnóstica precoz para el carcinoma orofaríngeo.

Recomendaciones

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 (87,142).

Los síntomas del cáncer de pene en estadíos iniciales son: piel endurecida, eritema, lesiones leucoplásicas y úlceras. En estadíos más avanzados pueden aparecer sangrado, dolor, lesiones verruciformes y sobre elevadas.

Una vez aparecen lesiones macroscópicas evidentes, el diagnóstico se realiza mediante biopsia. Escasos estudios hasta el momento han propuesto la realización de citologías de pene para la detección precoz de lesiones incipientes (86,143). 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.

Recomendaciones

Debido a la escasa evidencia científica hasta el momento actual, no se pueden realizar unas recomendaciones basadas en la evidencia. Sí es cierto, por otra parte, que a determinados 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 les podría recomendar exploración visual tras tinción del pene con ácido acético al 3 ó 5%. No existen evidencias suficientes para la práctica de citologías.

5.4. Vacuna frente al VPH

5.4.1. Generalidades

Vacunas profilácticas

En la actualidad hay disponibles dos vacunas preventivas de la infección por el VPH. En ambas, el antígeno es la proteína L1 y se fabrica mediante técnicas recombinantes. Las proteínas se juntan a partículas “parecidas al virus” que morfológicamente son idénticas a los viriones, pero que no tienen su ADN. Esta vacuna con partículas “virus like” inducen una respuesta de anticuerpos neutralizantes frente al virus 60 veces mayor que la infección natural.

Gardasil® es una vacuna cuadrivalente, que contiene antígenos de los tipos de VPH 6, 11,16 y 18. El adyuvante de la vacuna contiene el sulfato de aluminio hidrofosfato. La vacuna se administra por vía intramuscular los meses 0, 2 y 6.

Cervarix® es una vacuna bivalente, que contiene antígenos de VPH 16 y 18. El adyuvante es el llamado AS04 y contiene monofosforil lipid A (MPL), un liposacárido (LPS) e hidróxido de aluminio. La vacuna se administra por vía intramuscular los meses 0, 1 y 6.

El adyuvante de ambas vacunas, formado con sales de aluminio induce una respuesta Th2 y una diferenciación del cociente Th1/Th2 de las células T.

La vacunación genera altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes a L1 y proporciona protección contra la infección por VPH por la neutralización del virus por las inmunoglobulinas del suero que se infiltran a través de los capilares hasta el epitelio de la mucosa genital (144).

Evidencia clínica de eficacia

Diversos ensayos clínicos internacionales, randomizados que incluyeron 50.000 mujeres entre 18 y 25 años han demostrado la eficacia de la vacuna cuadrivalente y de la bivalente. La seroconversión ocurrió en más del 97,5% de las mujeres que recibieron alguna de las dos vacunas (145-150).

En términos de eficacia clínica, no se 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.

Dado que la evolución hacia el cáncer es un proceso progresivo, los marcadores clínicos evaluados en los ensayos clínicos corresponden a la

historia natural de la infección por VPH: la aparición de neoplasia intravulvar 2 (VIN 2) o CIN 3 fueron elegidas como *endpoint* primario dado que son los inmediatos precursores del cáncer cervical. Los *endpoint* secundarios fueron la persistencia, incidencia de la infección, aparición de CIN 1, lesiones genitales externas, efectos adversos graves y muerte.

La eficacia de **Gardasil**[®] fue evaluada en 4 ensayos clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego controlados con placebo que incluyeron un total de 20.541 mujeres de 16 a 26 años de edad que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH (145,146,148-150). Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con VPH 6, 11, 16 ó 18 (verrugas genitales, VIN, VAIN) y CIN de cualquier grado (Protocolo 013, **FUTURE I**), CIN 2-3 y adenocarcinoma in situ relacionados con HPV 16 ó 18 (Protocolo 015, **FUTURE II**), infección persistente relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con VPH 16 (Protocolo 005). La vacuna demostró que en las mujeres sin infección previa a la inclusión del ensayo clínico (**Ensayo FUTURE I y II**) con negatividad para los cuatro tipos de VPH que contiene la vacuna (serología y PCR negativas), ésta fue altamente efectiva comparada con el placebo en la prevención de la CIN, VIN y VAIN causada por la infección por VPH 6, 11, 16 y 18, así como de adenocarcinoma in situ. También demostró una gran eficacia frente a la aparición de condilomas genitales relacionados con VPH 6 y 11 (145,146,148-150). En las mujeres infectadas con uno o más tipos de VPH antes de la vacunación, el beneficio de la vacuna fue parcial (protección de los tipos sin antecedentes de infección previa). Los ensayos clínicos de **Gardasil**[®] 007, 013 y 015 demostraron una alta eficacia en la prevención de VAIN 2-3 y VIN 2-3 de alto grado producidas por los tipos de VPH 16 y 18. La eficacia preventiva de **Gardasil**[®] frente a CIN 1-3 relacionados con VPH 6, 11, 16, 18 o adenocarcinoma in situ fue del 100% en el Protocolo 013 donde era la variable primaria y del 95,2% en los protocolos combinados. En el análisis integrado (Protocolos 007, 013, 015) la eficacia de la vacuna frente a VIN 2-3 relacionadas con VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 100%, pero no alcanzó significación frente a VAIN 2-3. En cuanto a la prevención de infección persistente a los 12 meses (al menos 2 muestras positivas en un intervalo

mínimo de 12 meses) la eficacia de **Gardasil**[®] para VPH 16 fue del 93% en el Protocolo 005 y del 100% para VPH 16 ó 18 en el Protocolo 007.

En **mujeres con infección previa** no hubo ninguna evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del VPH con PCR positiva al inicio. Sin embargo, las mujeres estuvieron protegidas de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos de VPH de la vacuna. La inmunidad natural no parece ser suficientemente protectora a lo largo del tiempo y en cambio, la vacuna puede prevenir de las reinfecciones de los tipos vacunales (151).

La vacuna bivalente **Cervarix**[®] se ha evaluado en ensayos clínicos de fase II y III. El estudio inicial tenía el objetivo primario de evaluar la eficacia de la vacuna en la prevención de infección por VPH 16, 18 o ambos entre el mes 6 y 18. Las participantes eran negativas para VPH 16 y 18 por ELISA y por PCR. Los objetivos secundarios fueron la prevención de infección persistente por VPH 16 y 18 y la prevención de lesiones histológicas LSIL (CIN 1), HSIL (CIN 2-3), cáncer escamoso o adenocarcinoma asociado con VPH entre los 6 y 18 meses. La eficacia en la prevención de la infección tanto incidente como persistente por los tipos de VPH 16 y 18 fue prácticamente del 100% (152).

En el ensayo clínico de fase III **PATRICIA**, la eficacia de **Cervarix**[®] en la prevención de CIN 2 asociada a VPH 16 y 18 fue del 90,4% (147). Se incluyeron mujeres sin antecedentes de infección previa (ELISA y ADN de VPH negativas) y mujeres con infección prevalente por algún tipo oncogénico, con citologías con lesiones de bajo grado y que al menos habían recibido una dosis de la vacuna.

Immunogenicidad, determinación de anticuerpos y persistencia de la protección

Hay varios aspectos de la respuesta inmune a las vacunas VPH que deben ser tenidas en cuenta para conocer la duración de la protección.

En primer lugar las técnicas para evaluar la respuesta inmune son diferentes; la respuesta a la cuadrivalente, con un test de inmunoensayo (luminex) y la bivalente con un ELISA. Al ser técnicas diferentes, no se ha podido comparar la cifra de anticuerpos neutralizantes entre ambas vacunas (153).

En la actualidad se está estudiando la estandarización de la técnica mediante la medida de anticuerpos anti L-1; la neutralización de los pseudoviriones puede tener mayor importancia en el futuro (153).

En segundo lugar, debido a su excelente eficacia, no se ha determinado una cifra de anticuerpos mínima que confiera inmunidad.

En general, el 99,9%, 99,8%, 99,8% y 99,6% de los individuos que recibieron **Gardasil**[®] presentaron seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, al mes de la tercera dosis en todos los grupos de edad estudiados. La cifra de anticuerpos anti-VPH 6 y 16 es mucho mayor que la conseguida con la inmunidad natural y la de anti-VPH 11 y 18 es similar a la natural a 60 meses de seguimiento. El título disminuye a los 24 meses, pero después se mantiene en el tiempo (curva "plateau"). A los 5 años post-vacunación, la cifra de anticuerpos se ha mantenido elevada (154) y en la actualidad no se sabe si habrá que administrar una dosis de recuerdo.

La vacuna bivalente **Cervarix**[®] ha demostrado eficacia a largo plazo, manteniendo la cifras de anticuerpos hasta 6,4 años (155). No se sabe si esta protección se mantendrá más tiempo y si será necesario administrar una dosis de recuerdo. En mujeres entre 18 y 45 años, el título de anticuerpos neutralizantes a VPH 16 y 18 que consigue **Cervarix**[®] es de tres a nueve veces mayor que con **Gardasil**[®]. También son mayores el título de anticuerpos en el moco cervicovaginal y la respuesta de memoria de las células B (153).

Esta diferencia entre las vacunas podría ser debida a que el adyuvante de aluminio que tiene la vacuna bivalente, el AS04 induce una mayor respuesta inmunógena que el de la cuadrivalente (153).

Ambas vacunas mantienen la eficacia incluso en el caso de disminución del título de anticuerpos VPH; una explicación podría ser que si hay nuevos contactos sexuales aparece una respuesta de recuerdo.

Protección cruzada con otros genotipos

Las vacunas pueden tener algún grado de protección cruzada con otros tipos de VPH-AR no incluidos en la vacuna. Este efecto es probablemente modesto pero se ha observado con la vacuna bivalente (infección incidente por VPH 45 y 31, que están filogenéticamente relacionados con VPH 16 y 18 y que, junto a ellos, son la causa del 80% de los cánceres cervicales).

La vacuna cuadrivalente ha demostrado una eficacia del 27% en la prevención de CIN 1-3 asociado con tipos no vacunales (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59). La eficacia del 34% fue predominante con los tipos A9 (31, 33, 35, 52 y 58). La eficacia para los tipos A7 (39, 45 y 59) no fue estadísticamente significativa (156,157).

Uso clínico de la vacuna

La vacuna cuadrivalente fue aprobada por la FDA en junio de 2006 y la indicación para su uso fue ampliada en septiembre de 2008 (158,159).

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 ó 18, verrugas genitales causadas por VPH 6 u 11, y las lesiones causadas por VPH 6, 11, 16 ó 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 se debería administrar a los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis, no deben recibir más.

La vacuna no debe administrarse en mujeres embarazadas. En el caso de embarazo no conocido, la administración de las dosis restantes debería ser retrasada hasta después del parto.

Las vacunas no son eficaces en la prevención de la enfermedad cervical si la mujer está infectada con algún tipo 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 vez (160).

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. Es muy importante explicar a la mujer que la vacuna no tendrá ningún efecto terapéutico sobre la infección y/o enfermedad del tipo VPH existente antes de la vacunación.

Efectos secundarios de la vacuna

Los efectos secundarios más frecuentemente descritos no son graves: mareo, síncope, náuseas, dolor en el punto de la inyección, cefalea, fiebre y rash. Otros efectos adversos graves como Síndrome de Guillain- Barré y muerte no se han relacionado con la administración de la vacuna.

En Australia se han descrito varios casos de anafilaxis; por este motivo siempre se ha de observar si aparece algún síntoma hasta 15 minutos después de la administración (161).

Vacuna y embarazo

En 5 ensayos clínicos con la vacuna cuadrivalente, en los que se incluyeron 20.550 mujeres entre 15 y 45 años, se practicó el test de embarazo antes de cada dosis (mes 0, 2 y 6) y en caso de que fuera positivo, no se continuaba la vacunación y se interrumpía hasta la finalización del embarazo. Durante el seguimiento de los ensayos clínicos, hubo 1796 embarazos en las ramas de vacuna y 1824 en las de placebo. El número de abortos espontáneos o malformaciones no fue diferente entre los dos grupos. Las anomalías genéticas únicas o múltiples fueron 40 (vacuna) y 30 (placebo) neonatos y las causas similares a las de la población general.

Así pues, la vacuna no tiene un efecto negativo sobre el embarazo; no obstante, no es recomendable su administración. 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) (162).

Cribado de patología cervical y vacuna profiláctica

La aparición y administración de la vacuna profiláctica no evita continuar la recomendación del cribado con la citología ya que algunas mujeres pueden estar ya infectadas y, por otro lado, aproximadamente el 30% de los cánceres cervicales es causado por tipos no vacunales.

Las guías actuales aconsejan comenzar el cribado 3 años después de las primeras relaciones sexuales, pero no más tarde de los 21 años y repetirlo al menos cada 3 años.

Edad de vacunación

La OMS ha declarado que la vacunación debería ser incluida en programas de inmunización nacionales dado que la prevención de cáncer cervical u otras enfermedades relacionadas con el VPH es una prioridad de Salud Pública (163).

La vacunación es recomendada a niñas entre 11 y 12 años; también es útil entre 13 y 26 años, pero en este caso no es recomendada de forma universal y la decisión final se establecerá entre la paciente y el ginecólogo.

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.

La vacuna que se utiliza en España es la cuadrivalente **Gardasil**[®].

Vacunación conjunta

La administración de la vacuna cuadrivalente junto con la Repevax[®] (vacuna de la difteria/tétanos/tosferina /poliomielitis) en adolescentes de 11-17 años, ha demostrado un nivel de respuesta inmune similar a la conseguida con la del VPH sólo (164) y además, no interfiere sobre la respuesta inmune de Repevax[®].

La vacunación de la cuadrivalente junto con la de la hepatitis B también ha demostrado una cifra de seroconversión del 99% y no interferir con la respuesta inmune de la hepatitis (165).

Temas inciertos sobre la vacunación

En la actualidad hay varios puntos en relación a la vacunación que no están resueltos:

- Duración de la inmunogenicidad y la eficacia clínica.

Ambas vacunas han demostrado eficacia a largo plazo, la cuadrivalente de 5 años y la bivalente de 6,5 años. El seguimiento a más largo plazo de mujeres vacunadas nos dirá si es preciso la administración de una dosis de recuerdo.

- **Vacunación en mujeres con edad superior a 26 años.**

En la actualidad hay publicado un ensayo clínico que demuestra la utilidad de la vacunación en mujeres entre 24 y 45 años sin antecedentes previos de patología cervical (166).

Posiblemente el impacto sobre la Salud Pública y el coste-beneficio será menor que la vacunación de las mujeres jóvenes.

- **Pacientes inmunodeprimidos.**

Dado que estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar cánceres relacionados con el VPH, es muy importante conocer la utilidad y eficacia de la vacuna en este grupo de población.

- **Vacunación en niños.**

La respuesta inmunológica con la vacuna cuadrivalente en niños es similar a las niñas y hay estudios que demuestran que la vacuna les previene de la infección por VPH y lesiones relacionadas. Puede ser que si la vacunación en niñas es amplia, no sería coste-efectiva la vacunación de los niños ya que con ello no se reduciría notoriamente la incidencia de cáncer cervical (167,168).

- **Cribado del cáncer cervical.**

No se sabe cómo se modificarán las guías de cribado del cáncer cervical con la generalización de la vacunación. Puede ser que si hay menos casos de displasia de alto grado, se tendrán que practicar menos colposcopias y citologías. También podrán aumentar los intervalos entre citologías y todo ello, repercutirá en la adherencia al cribado citológico.

5.4.2. Vacuna VPH y VIH

Introducción

La incidencia de lesiones precursoras cervicales y anales y de cáncer es notablemente más alta en HSH y mujeres con infección por el VIH que en seronegativos. Además, otros cánceres relacionados con el VPH, como el de orofaringe, pene, vagina y vulva también están aumentados en esta población (61).

La inmunidad celular es básica para eliminar a los VPH oncogénicos antes de que las lesiones progresen hacia un cáncer. Los linfocitos CD4 son cruciales para mantener la inmunidad tipo específica contra el VPH que facilita la eliminación del virus (169). A pesar del aumento de las cifras de linfocitos CD4,

los pacientes VIH no recuperan la inmunidad tipo específica contra el VPH, sobre todo si la cifra de CD4 nadir ha sido baja (mayor riesgo de integración del VPH en el ADN nuclear de la célula) y, por este motivo es muy difícil su eliminación. De ahí que la generalización del TARGA no haya conllevado una disminución en la incidencia de enfermedades relacionadas con el VPH, tanto en hombres como en mujeres, como ha ocurrido con la mayoría de enfermedades oportunistas.

Vacunas profilácticas VPH y VIH

Actualmente, se están realizando ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la vacuna profiláctica para la prevención de la infección por VPH y las lesiones preneoplásicas anales en varones heterosexuales y HSH no infectados por el VIH. En los resultados preliminares, la eficacia es elevada (170). Se precisan no obstante más ensayos clínicos en pacientes VIH para evaluar la protección frente a la infección por VPH y sus lesiones asociadas tanto en ano como en cuello uterino.

La cifra de linfocitos CD4 tanto nadir como a la administración de la vacuna será determinante en la consecución y mantenimiento de niveles de anticuerpos protectores. Hay que tener en cuenta que un elevado número de pacientes VIH tiene antecedentes de patología de cérvix, vagina, vulva y/o ano, en cuyo caso la vacuna profiláctica sólo podría tener utilidad cuando no hubiera infección por algún genotipo vacunal. Para entender mejor la relación entre el VIH y el VPH habría que conocer la eficacia de la vacuna frente a los virus vacunales sin antecedentes de infección o si hay protección cruzada a otros serotipos de alto riesgo oncogénico. Otro dato de interés sería conocer la eficacia de la vacuna cuando hay antecedentes de infección previa por algún genotipo vacunal (serología positiva /PCR negativa y serología positiva/PCR positiva).

La población pediátrica VIH es un colectivo en quien también es importante conocer la eficacia de la vacuna profiláctica para prevenir las recurrencias o reactivaciones en las niñas previamente expuestas al VPH por transmisión vertical en el parto. Recientemente se han presentado los resultados de un ensayo clínico, el IMPAACT P1047 que evalúa la eficacia de la vacuna cuadrivalente en niños VIH. Es un ensayo randomizado, doble ciego, de niños y

niñas entre 7 y 12 años, en tratamiento con TARGA en distintos estratos de CD4 (<15; 15-25; o ≥25%). La inmunogenicidad se estudió a las 28 semanas. Las conclusiones del ensayo fueron que la vacuna generó títulos de anticuerpos a cualquiera de los cuatro tipos comparable con la de niños sanos (más del 99,5%). Una mayoría de niños infectados por el VIH desarrolló la inmunidad celular que puede conferir protección de tipos de VPH no incluidos en la vacuna (171).

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 tratamientos que ayuden a su sistema inmunológico a controlar la infección como podrían ser las vacunas terapéuticas.

Tipos de vacunas terapéuticas

Los distintos tipos de vacunas terapéuticas son:

- *Vacunas con péptidos.*
- *Vacunas con proteínas.*
- *Vacunas con células dendríticas.*
- *Vacuna con ADN.*
- *Vacuna con vectores virales.*

La mayor parte de los ensayos se han hecho para investigar la respuesta inmune celular contra las células infectadas que expresan las proteínas del VPH E6 y E7, ya que éstas suelen expresarse en las lesiones premalignas y malignas. Los resultados de la eficacia han sido generalmente modestos, en unos ensayos no hay respuesta terapéutica y en otros la regresión de las lesiones es parcial (172).

Vacuna terapéutica VPH y VIH

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico randomizado que evaluaba la eficacia, tolerabilidad y respuesta inmunógena de la vacuna terapéutica de VPH 16 E6/E7 y el adyuvante **Iscomatrix**[®] en hombres VIH con antecedentes de sexo con hombres, infección y lesión anal por VPH (173). Se incluyeron 35 pacientes con una edad media de 47 años, con linfocitos CD4 de 627 cél/mm³, CD4 nadir de 154 cél/mm³ y el 94% en TARGA. La infección por VPH-AR fue del 100% y la citología anal fue anormal en el 69%, el 34% con displasia anal. Los efectos secundarios más frecuentes fueron locales, con dolor en el lugar de la inyección y generales con cefalea, fiebre y malestar general. El 96% de los paciente vacunados consiguieron una cifra de anticuerpos frente a VPH 16 cuatro veces mayor a la previa a la vacunación. El 71% tuvieron un aumento de la respuesta al interferón gamma. Los autores concluyeron que la vacuna fue relativamente bien tolerada y que indujo una elevación de anticuerpos frente a VPH 16 y de interferón gamma durante 24 semanas. El tratamiento no demostró una mejoría de la citología ni de la histología anal; pero ningún paciente evolucionó a cáncer invasivo (173).

Bibliografía

1. 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;34:783-790.
2. Fenton KA, Imrie J. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the United States: Why?. *Infect Dis Clin N Am* 2005;19:311-331.
3. Rieg G, Lewis RJ, Miller LG, 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;22:947-954.
4. Arora PN, Sastry CV. HIV infection and genital ulcer disease. *Indian J Sex Transm Dis*. 1992;13:71-73.
5. Ruiz-Sancho A, Barreiro P, Castellares C, 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.
6. Launay O, Grabar S, Gordien E, 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 Defyc Syndr* 2008;49:272-275.
7. Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, 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;50:426-436.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-94.
9. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Protocolos clínicos SEIMC. Bouza E (Coord.). Enfermedades de Transmisión Sexual. SEIMC. [Acceso 18 de Junio de 2005]. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos.htm>
10. Bignell C; IUSTI /WHO. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2009;20:453-457.

11. 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;20:458-464.
12. Plitt S, Boyington C, Sutherland K, et al. Antimicrobial resistance in gonorrhea: the influence of epidemiologic and laboratory surveillance data on treatment guidelines: Alberta, Canada 2001-2007. *Sex Transm Dis* 2009;36:665-669.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea and chlamydial infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-83.
14. Urethral discharge. En: Gantz N, Brown B, Berk S, Myers J. *Manual of clinical problems in infectious diseases*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006:135-138.
15. Hornes PJ. European guideline on epididymo-orchitis. *Int J STD and AIDS* 2001;12:88-93.
16. Ross J, Judlin P, Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. IUSTI/WHO, 2008.
17. Beigi RH, Wiesenfeld HC. Pelvic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment. *Obstet Gynecol Clin Norh Am* 2003;30:777-793.
18. Ross J, Judlin P, Milas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD and AIDS* 2007;18:662-666.
19. Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al. Genital Ulcer Adenopathy Syndrome. En: Ballard RC ed. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1999 p. 887- 92.
20. Karthikeyan K. Recent advances in management of genital ulcer disease and anogenital warts. *Dermatol Ther* 2008;21:196-204.
21. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis and management. *Sex Transm Infect* 2003;79:68-71.
22. Hayes R, Schulz KF. What proportion of HIV infections are attributable to genital ulcers in sub-Saharan Africa? VIII International Conference on AIDS, Amsterdam 19-24 July 1992, Abstract No MoC0029.
23. Laga M, Diallo MO, Buvé A. Inter-relationship of sexually transmitted diseases and HIV: where are we now? *AIDS* 1994;8 (suppl 1):S119-124.

24. O'Farrell N, Hoosen AA, Coetzee KD, Van den Ende J. Genital ulcer disease: accuracy for clinical diagnosis strategies to improve control in Durban, South Africa. *Genitourin Med* 1994;70:7-11.
25. Javier M, Ramel F, Lajoie C, et al. Male genital ulcerations in Paris (France): absence of correlation between clinical aspect and microbiological data. *Genitourin Med* 1990;66:43-44.
26. Kamali A, Quigley M, Nakiyingi J, et al. Syndromic management of sexually-transmitted infections and behaviour change interventions on transmission of HIV-1 in rural Uganda: a community randomised trial. *Lancet* 2003;361:645-652.
27. Mutua FM, M'Imunya MJ, Wiysonge CS. Genital ulcer disease treatment for reducing sexual transmission of HIV (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007933. DOI: 10.1002/14651858.CD007933.
28. Hook EW, Peeling RW. Syphilis control – a continuing challenge. *N Engl J Med* 2004;351:122-124.
29. Díaz-Franco A, Noguer-Zambrano, Cano-Portero R. Vigilancia epidemiológica de las enfermedades de transmisión sexual. España 1995-2003. *Med Clin (Barc)* 2005;125:529-530.
30. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología . Infecciones de transmisión sexual. Enero de 2009. www.isciii.es/htdocs/pdf/its.pdf (acceso el 4 de marzo de 2010)
31. 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.
32. Vall-Mayans M, Casals M, Vives A, Loureiro E, Armengol P, Sanz B. Reemergencia de la sífilis infecciosa en varones homosexuales y coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Barcelona, 2002-2003. *Med Clin (Barc)* 2006;126:94-96.
33. European Union. European Centre for Disease Prevention and Control. <http://ecdc.europe.eu.www.essti.org> (acceso 5 de marzo de 2010).
34. World Health Organization. Guías para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual. 2004.

- <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9243546260.pdf>. (acceso 5 de marzo de 2010).
35. 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;12:1233-1236.
 36. 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–iv15.
 37. Kingston M, French P, Goh B, et al; Syphilis Guidelines Revision Group 2008, Clinical Effectiveness Group. UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008. Int J STD AIDS 2008;19:729-740.
 38. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. Clin Infect Dis 2009;48:816-821.
 39. Chan DJ. Syphilis and HIV: when a lumbar puncture is indicated. Curr HIV Res 2005;3:95-98.
 40. Kotnik V, Jordan K, Stopinsek S, Simcic S, Potocnik M. Intrathecal antitreponemal antibody synthesis determination using the INNO-LIA Syphilis Score. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2007;16:135-141.
 41. 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.
 42. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van V, V, Young H. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. Int J STD AIDS 2009;20:300-309.
 43. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. Clin Infect Dis 2007;44:1222-1228.
 44. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. N Engl J Med 2005;353:1236-1244.

45. Bai ZG, Yang KH, Liu YL, Tian JH, Ma B, Mi DH, et al. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS* 2008;19:217-221.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Azithromycin treatment failures in syphilis infections--San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR Recomm Rep* 2004;53:197-198.
47. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, Lukehart SA, Godornes C, Klausner JD. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis* 2006;42:337-345.
48. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló L, Eaton M, Rompalo AM, Raines C, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis* 2004;38:1001-1006.
49. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369-376.
50. Smith NH, Musher DM, Huang DB, Rodríguez PS, Dowell ME, Ace W, et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *Int J STD AIDS* 2004;15:328-332.
51. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998;12:513-520.
52. Kreitchmann R, Fuchs SC, Suffert T, Preussler G. Perinatal HIV-1 transmission among low income women participants in the HIV/AIDS Control Program in Southern Brazil: a cohort study. *BJOG* 2004;111:579-584.
53. Lee MJ, Hallmark RJ, Frenkel LM, Del Priore G. Maternal syphilis and vertical perinatal transmission of human immunodeficiency virus type-1 infection. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63:247-252.
54. Ghanem KG, Erbeding 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.
55. Rolfs RT, Joesoef 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. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:307-314.
 56. Long CM, Klausner JD, Leon S, Jones FR, Giron M, Cuadros J, et al. Syphilis treatment and HIV infection in a population-based study of persons at high risk for sexually transmitted disease/HIV infection in Lima, Peru. *Sex Transm Dis* 2006;33:151-155.
 57. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2008; 22:1145-1151.
 58. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
 59. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reill S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008;197:279-282.
 60. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. HPV and cervical cancer in the world: 2007 report. *Vaccine* 2007;25(Suppl3):C1-C230.
 61. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
 62. Tyring SK, Cauda R, Baron S, Whitley RJ. Condyloma acuminatum: epidemiological, clinical and therapeutic aspects. *Eur J Epidemiol* 1987;3:209-215.
 63. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(Suppl3):S3/1-S3/10.
 64. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.
 65. 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;17:1611-1622.
66. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
67. Conant MA. Immunomodulatory therapy in the management of viral infections in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: S27-30.
68. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-632.
69. Branca M, Costa S, Mariani L, 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 Gyneacol Oncol* 2004;25:689-698.
70. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 1993;269:729-730.
71. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Marconi VC, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS* 2010;24:535-543.
72. Paul Fox. Anal cancer screening in men who have sex with men. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2009;4:64-67.
73. Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009 ;21:433-438.
74. Berry M, Jay N, Cranston R, et al. Progression of high-grade anal intraepithelial neoplasia to invasive Session 154, poster number 867. In: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 8–11 February 2009; Montreal, Canada.
75. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al; on behalf of the 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;10:1152-1159.
76. 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.
77. Xavier SD, Bussoloti FI, Lancelloti CL. Prevalence of histological findings of human papillomavirus (HPV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma biopsies: preliminary study. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005;71:510-514.
78. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, 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;95:1772-1783.
79. Goon P, Stanley M, Ebmeyer J, Steinsträsser L, et al. HPV and head and neck cancer: a descriptive update. *Head Neck Oncol* 2009;1:36.
80. Jo VY, Mills SE, Stoler MH, Stelow EB. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1720-1724.
81. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57:449-455.
82. Frisch M, Biggar RJ. Aetiological parallel between tonsillar and anogenital squamous-cell carcinomas. *Lancet* 1999;354:1442-1443.
83. 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;14:467-475.
84. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-1956.
85. 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;92:1500-1510.
86. 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;20:1201-1204.

87. 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;62:870-878.
88. Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, et al. Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113(Suppl10):2883-2891.
89. 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;44:305-309.
90. Kreuter A, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, et al. Penile intraepithelial neoplasia is frequent in HIV-positive men with anal dysplasia. *J Invest Dermatol* 2008;128:2316-2324.
91. Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, et al. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:177-187.
92. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, 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;346:1105-1112.
93. 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.
94. 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;17:2683-2691.
95. Boulet G, Horvath C, Vanden Broeck D, Sahebali S, Bogers J. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:2006-2011.
96. Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and

- regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. *AIDS* 2000;14:1775-1784.
97. Leita0 MM Jr, White P, Cracchiolo B. Cervical cancer in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2008;112:2683-2689.
98. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:1-17.
99. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-2119.
100. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-362.
101. Chiao E. Screening HIV infected individuals for anal cancer precursors lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006;43:223-233.
102. Walker P, Dexeus S, De Palo G, et al; Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003;101:175-177.
103. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006;66:10630-10636.
104. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-years risk of cervical precancer and cancer in woman with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-1079.
105. Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, Burchette RJ. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1260-1265.
106. Ronnett BM, Manos MM, Ransley JE, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): cytopathologic features, histopathologic results and human papillomavirus DNA detection. *Hum Path* 1999;30:816-825.

107. Sirera G, Videla S, Castella EI. Contribution of human papillomavirus second-generation hybrid capture test for the diagnosis of cervical pathology in HIV-infected outpatients. *Med Clin (Barc)* 2005;125:127-131.
108. Videla S, Darwich L, Cañadas MP, et al; HIV-HPV Study Group. Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:168-175.
109. de Boer MA, Jordanova ES, Kenter GG, et al. High human papillomavirus oncogene mRNA expression and not viral DNA load is associated with poor prognosis in cervical cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13:132-138.
110. Quint WGV, Pagliusi SR, Lelie N, de Villiers EM, Wheeler CM and the World Health Organization Human Papillomavirus DNA International Collaborative Study Group. Results of the First World Health Organization International Collaborative Study of Detection of Human Papillomavirus DNA. *J Clin Microbiol* 2006;44:571-579.
111. Nicolau SM, Camargo CG, Stavale JN, et al. Human papillomavirus DNA detection in male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection. *Urology* 2005;65:251-255.
112. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006;194:1044-1057.
113. Aubin F, Pretet JL, Jacquard AC, et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis* 2008;47:610-615.
114. 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;37:3316-3322.
115. Carusi DA, Garner E. Treatment of vulvar and vaginal warts. *UpToDate* 17.3.

116. Bryan JT, Stoler MH, Tying 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.
117. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsague X, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006;49 (Supl12):48-49.
118. United States Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd ed, Williams and Wilkins, Baltimore 1996. p.105.
119. Robinson WR, Luck MB, Kendall MA, Darragh TM. The predictive value of cytologic testing in women with the human immunodeficiency virus who have low-grade squamous cervical lesions: a substudy of a randomized, phase III chemoprevention trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:896-900.
120. Robinson WR. Screening for cervical cancer in HIV infected women. *UpToDate* 17.3
121. Cohn JA, Gagnon S, Spence MR, et al. The role of human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay and repeated cervical cytologic examination in the detection of cervical intraepithelial neoplasia among human immunodeficiency virus-infected women. Cervical Disease Study Group of the American Foundation for AIDS Research Community Based Clinical Trials Network. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:322-330.
122. Palefsky JM. Human papillomavirus-associated anogenital neoplasia and other solid tumors in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 1991;3:881-885.
123. Holschneider CH. Cervical intraepithelial neoplasia: Management. *UpToDate* 17.3.
124. Robinson WR. Preinvasive and invasive cervical neoplasia in HIV-infected women. *UpToDate* 17.3.
125. Irvin WP Jr, Andersen WA, Taylor PT Jr, Stoler M, Rice LW. "See-and-treat" loop electrosurgical excision. Has the time come for a reassessment? *J Reprod Med* 2002;47:569-574.

126. Wright TC Jr, 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;197:340-345.
127. Wright TC Jr, Koulos J, Schnoll F, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecol Oncol* 1994;55:253-258.
128. Robinson, WR, Lund, ED, Adams, J. The predictive value of LEEP specimen margin status for residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Oncol* 1998;8:109.
129. Maiman M, Watts DH, Andersen J, Clax P, Merino M, Kendall MA. Vaginal 5-fluorouracil for high-grade cervical dysplasia in human immunodeficiency virus infection: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1999;94:954-961.
130. Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:412-418.
131. 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;41:255-258.
132. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1070-1076.
133. Sirera G, Videla S, López-Blázquez R, Llatjos M, 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;61:191-194.

134. Whitlow CB, Gottesman L. Sexually transmitted diseases. In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD eds. 1 edn. Chapt 12. New York: Springer, 2007:256-268.
135. 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;23:21-25.
136. Pantanowitz L, Dezube BJ. The anal Pap test as a screening tool. *AIDS* 2010;24:463-465.
137. British HIV Association guidelines: HIV associated malignancies; 2008 pp. 60-61. Disponible en www.bhiva.org
138. 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;52:239-247.
139. Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: A review. *Diagn Cytopathol* 2009 [Epub ahead of print].
140. Pineda CE, Welton ML. Controversies in the management of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Minerva Chir* 2008;63:389-399.
141. Siekas LL, Aboulaflia DM. Establishing an anal dysplasia clinic for HIV-infected men: initial experience. *AIDS Read* 2009;19:178-186.
142. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile carcinoma. *Cancer causes control* 2009;20:449-457.
143. Van der Snoek EK, Nieters HG, Mulder PG, van Doornum GJ, Osterhaus AD et al. Human papillomavirus infection in men who have sex with men participating in a Dutch gay-cohort study. *Sex Trans Dis* 2003;30:639-644.
144. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol* 2008; 109 (Suppl1):S15-S21.
145. Villa LL, Costa RL, Petta CA, 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.
146. Garland SM, Hernández-Avila M, Wheeler CM. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-1943.
 147. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, 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;369:2161-2170.
 148. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, 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;26:201-209.
 149. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-1927.
 150. Joura EA, Leodolter S, Hernández-Avila M, 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;369:1693-1702.
 151. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV Infection. *Hum Vaccin* 2009;5 [Epub ahead of print].
 152. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-1765.
 153. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervadix and Gardasil human

- papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009;5:705-719.
154. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-4939.
155. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 year. *Lancet* 2009;374:1975-1985.
156. Brown, D. HPV type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. 47th Annual ICAAC - American Society for Microbiology; Chicago, IL, 2007 September 17–20.
157. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:919-922.
158. 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.
159. Product approval information: human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) vaccine, recombinant. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2008. (Accessed June 22, 2009, at <http://www.fda.gov/cber/products/gardasil.htm>.)
160. Wright TC Jr, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol* 2008;109(Suppl2):S40-S47.
161. Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm . Clinical trials and post-licensure safety profile of a prophylactic human

- papillomavirus (types 6,11,16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:95-101.
162. Garland SM, Ault KA, Gall SA, 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;114:1179-1188.
163. Human papillomavirus vaccines: WHO Position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:118-131.
164. Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, et al. An open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccine in healthy adolescents 11 to 17 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2009 [Epub ahead of print].
165. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008;26:686-696.
166. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-1957.
167. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health* 2009;44:33-40.
168. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-2145.
169. van der Burg SH, Palefsky JM. Human immunodeficiency virus and human papilloma virus - why HPV-induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful. *J Transl Med* 2009;7:108.

170. Bach PB. Gardasil: from bench, to bedside, to blunder. *Lancet* 2010;375:963-964.
171. Weinberg A, Song LY, Handelsman E, et al, and IMPAACT P1047 Team. Safety and immunogenicity of a quadrivalent vaccine to prevent human papilloma virus infection in HIV-infected children: IMPAACT P1047. 15th Conference CROI 2008, Boston 3-6 February. Poster 619.
172. Trimble CL, Frazer IH. Development of therapeutic HPV vaccines. *Lancet Oncol* 2009;10:975-980.
173. Anderson JS, Hoy J, Hillman R, 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;52:371-381.