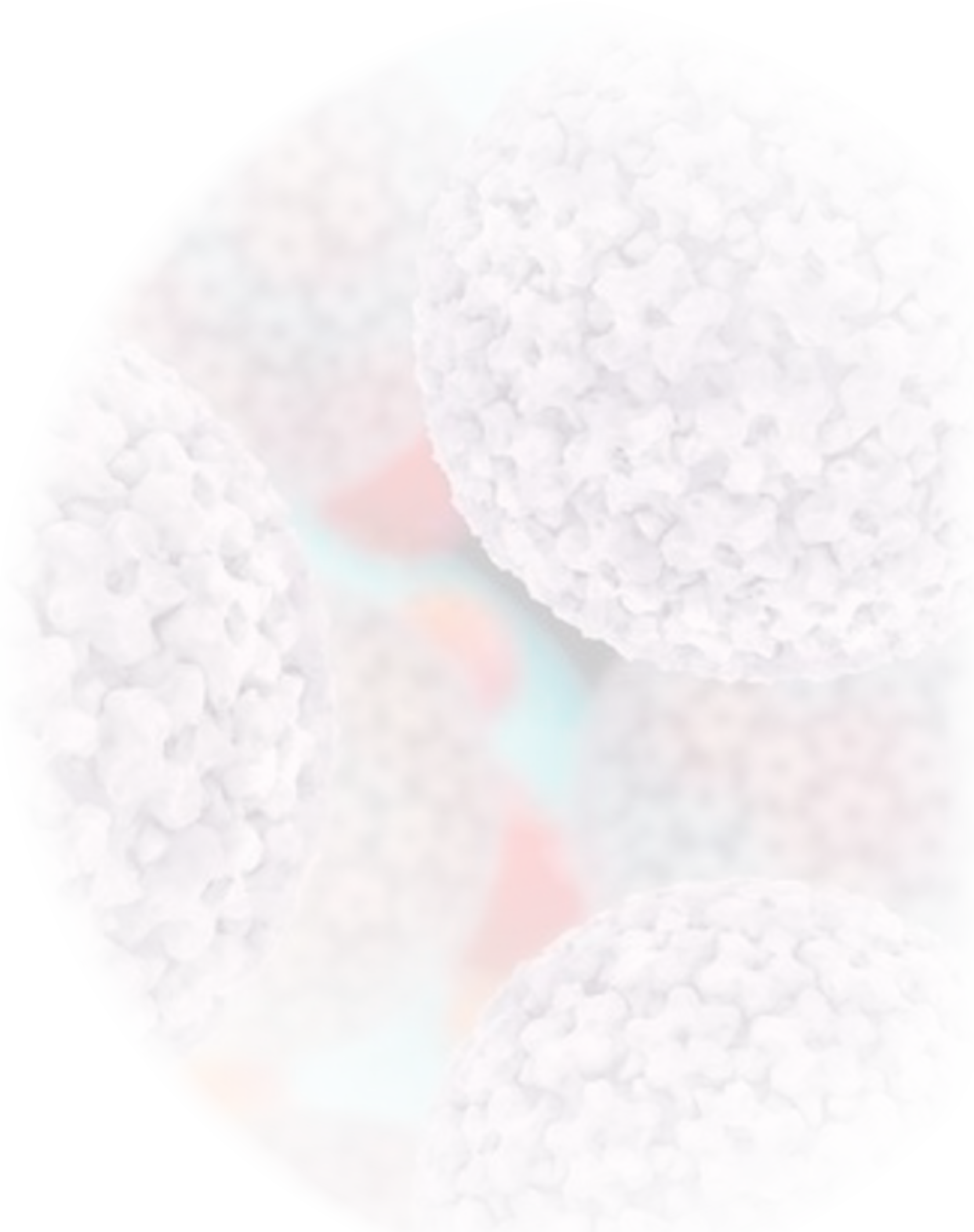


Prevención y manejo
de la **infección**
por **Virus de Papiloma Humano**
en población que vive con el **VIH**



Instituto Nacional
de Salud Pública

Prevención y manejo de la infección por virus de papiloma humano en población que vive con el VIH



Prevención y manejo
de la **infección**
por **Virus de Papiloma Humano**
en población que vive con el **VIH**



Instituto Nacional
de Salud Pública

Prevención y manejo de la infección por virus de papiloma humano en población que vive con el VIH

Primera edición, 2018

D.R. © Instituto Nacional de Salud Pública
Av. Universidad 655, Col. Santa María Ahuacatlán
62100 Cuernavaca, Morelos, México

ISBN: 978-607-511-174-2

Impreso y hecho en México
Printed and made in Mexico

Citación sugerida: Hurtado E, Torres L, Rivera B, León-Maldonado L, Salmerón J, Hernández R, Portillo AJ, Meneses J, Méndez P, Lazcano-Ponce E, Grupo de investigadores de los Estudios FRIDA y FASTER. Prevención y manejo de la infección por virus de papiloma humano en población que vive con el VIH. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2018.

Contenido

Presentación	7
1. Introducción	8
1.1 El peso del VPH en población de elevada vulnerabilidad: el contexto del VIH	8
1.2 Carga de la enfermedad por VPH en población que vive con VIH	9
2. Propuesta de estrategia conjunta de vacunación/tamizaje	11
2.1 Vacunación	11
2.2 Tamizaje	13
3. Necesidad de vacunación y tamizaje contra VPH a población con VIH	15
4. Implementación de la estrategia conjunta de vacunación/tamizaje	16
4.1 Sensibilización del personal de salud y de la población que vive con VIH sobre la estrategia vacunación/tamizaje	16
5. Algoritmo de la estrategia conjunta de vacunación y tamizaje	17
6. Vacunación contra VPH	18
6.1 Esquema de vacunación	19
6.2 Almacenamiento y traslado de la vacuna	19
6.3 Técnica para preparación de la vacuna	19
6.4 Técnica de aplicación de la vacuna	20
6.5 Contraindicaciones de la vacunación contra VPH	20
6.6 Advertencias y recomendaciones que debe proporcionar el personal de vacunación	20
7. Tamizaje y triage	21
7.1 Recolección de muestras para tamizaje primario y procedimientos de triage	21
7.2 Pruebas de triage	21
8. Procedimientos de confirmación diagnóstica y manejo de caso	23
8.1 Evaluación histológica	23
9. Diagrama de seguimiento, confirmación diagnóstica y manejo de caso en mujeres	24
10. Diagrama de seguimiento, confirmación diagnóstica y manejo de caso para HSH	25
11. Evaluación de seguimiento postratamiento o con resultado histológico NIC1 o NIA1	26
12. Monitoreo y evaluación	27
13. Referencias	29

PRESENTACIÓN

La incidencia y mortalidad por diversos tipos de cáncer asociados a la persistencia de VPH en canal anal en población con VIH se ha incrementado de forma exponencial a nivel global, y México no es la excepción. En este entorno se enfrentan diversos dilemas en las intervenciones preventivas. Uno de ellos es la ausencia de conocimiento en la historia natural de la infección por virus de papiloma humano en canal anal, por lo que se han establecido, desde la perspectiva clínica, criterios para realizar un tamizaje selectivo de ADN de VPH o citología de canal anal. Esto se debe a que la infección persistente por VPH es un posible intermediario para el desarrollo de cáncer anal y el tamizaje poblacional de cáncer anal en sujetos VIH negativos no se justifica. También es necesario reconocer que la citología de canal anal tiene una muy baja sensibilidad, lo cual se debe a que las lesiones producidas por infecciones persistentes de VPH en canal anal son lesiones extensas y multifocales, por lo que existe una elevada frecuencia de complicaciones médicas en presencia de tratamientos inadecuados y lesiones de elevada recurrencia.

Por las razones anteriormente expuestas, la vacunación contra VPH se constituye como la mejor alternativa de prevención de lesiones asociadas a VPH en región externa anogenital y en canal anal. Una innovación en las estrategias de prevención primaria y secundaria que se puede implementar es combinar las estrategias de vacunación y tamizaje contra VPH, lo cual sin duda mejorará enormemente la calidad de vida de esta población altamente vulnerable.

En este contexto, el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida (Censida) en México, comisionó y subvencionó al Instituto Nacional de Salud Pública para realizar un estudio de aceptabilidad y factibilidad para introducir la vacunación contra VPH en población con VIH que acude a los Centros Ambulatorios para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual (CAPASITS) de los Estados de Tlaxcala y Morelos. Los estudios piloto fueron implementados en población usuaria y las estrategias operativas implementadas en esta intervención se incluyen en esta guía de Prevención y manejo de la infección por virus de papiloma humano en población que vive con VIH.

Agradecemos el enorme apoyo institucional de Censida para implementar esta iniciativa.

Eduardo Lazcano⁽¹⁾
Jorge Salmerón^(1,2)

⁽¹⁾ Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México.

⁽²⁾ Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuernavaca, México.

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, las acciones de prevención han sido una prioridad para erradicar o controlar enfermedades. Los avances científicos y tecnológicos para la producción de vacunas contra el virus de papiloma humano (VPH) y la detección del virus de papiloma humano de alto riesgo (VPHar) han permitido desarrollar estrategias costoefectivas para la prevención de cánceres asociados a VPH.

La población que vive con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) presenta una marcada susceptibilidad a infecciones persistentes por VPH y con ello un mayor riesgo tanto de neoplasias anogenitales como de cabeza y cuello, lo que se suma al riesgo de padecer otras enfermedades relacionadas con la infección por VPH de bajo riesgo, como una mayor prevalencia del VPH-6/11 y mayor riesgo de verrugas genitales, en particular entre aquellos con recuentos de CD4 por debajo de 200.¹

1.1 El peso del VPH en población de elevada vulnerabilidad: el contexto del VIH

Los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), personas con VIH, sujetos bisexuales y mujeres transgénero, así como mujeres y hombres que viven en la calle y los que sufren violencia sexual tienen un elevado riesgo de infección persistente por virus de papiloma humano (VPH) y, consecuentemente, mayor riesgo de desarrollar cáncer anogenital y verrugas genitales por condiloma acuminado.²⁻⁸

La cuantificación de la prevalencia e incidencia de VPH en canal anal ha sido descrita en grupos de elevada vulnerabilidad social, incluyendo sujetos con VIH e inmunosupresión.⁹ Las infecciones del canal anal por VPH son más comunes entre HSH, con un mayor peso entre sujetos coinfectados con VIH y entre aquellos que practican sexo con hombres en forma receptiva.¹⁰

Por estas razones, la vacunación contra VPH en pacientes que viven con VIH está ampliamente recomendada a fin de reducir el riesgo de patologías asociadas a VPH en esta población vulnerable. Dada la alta susceptibilidad a las infecciones por VPH, el tamizaje para cáncer cervical, primordialmente, es de particular importancia para reducir tanto la ocurrencia de neoplasias como los enormes costos que de ellas derivan, sin aminorar los costos de atención por lesiones anogenitales en hombres y mujeres. La combinación de vacunación y tamizaje constituye una estrategia integral para la reducción de cánceres asociados a VPH en grupos de alto riesgo, como el que constituyen las personas que viven con VIH.

Esta propuesta de *Prevención y manejo del VPH en mujeres y hombres con VIH* ofrece un conjunto de recomendaciones para la implementación de una estrategia de vacunación/tamizaje en esta población con el fin de brindar una atención más eficiente.

1.2 Carga de la enfermedad por VPH en población que vive con VIH

La proporción de mujeres y hombres que viven con VIH, la mayoría de ellos en edad reproductiva, se ha incrementado en los países en desarrollo. El virus del papiloma humano es una infección de transmisión sexual. En la mujer, la infección persistente por VPH de alto riesgo genera lesiones cervicales de alto grado y cáncer cervical.^{11,12}

Estudios realizados en HSH revelan que el VPH está presente entre 75 y 94% de las lesiones precancerosas del canal anal, a las cuales se les conoce como lesiones intraepiteliales anales (NIA) de alto grado, por su homónimo en inglés (HGAIN) y están presente en más de 80% del cáncer anal escamoso. La prevalencia de infección anal por VPH se encuentra entre 33 y 57% en HSH negativos a VIH.^{13,14}

En 100% de los casos, las verrugas genitales son causadas por los tipos de VPH 6 y 11. Se trata de infecciones altamente contagiosas, con un riesgo de transmisión de alrededor de 65%. Si bien las verrugas genitales son ocasionadas por VPH de bajo riesgo, existe la posibilidad de que entre 20 y 50% de estas lesiones se encuentren coinfectadas con variantes de VPH de alto riesgo, por lo que requieren una vigilancia más estrecha. Se ha investigado la posible relación entre el desarrollo de verrugas genitales y la presencia de otras variables que puedan favorecer el desarrollo de verrugas genitales, como el tabaquismo y el consumo de alcohol, entre otras.^{1,15}

Se ha documentado que mujeres y hombres infectados con VIH tienen un mayor riesgo de infección por VPH y lesiones anogenitales, incluyendo el cáncer. La mayoría de la población VIH negativa se recupera sin tratamiento dentro de los primeros 12 meses posteriores a la infección, sin más consecuencias para su salud. Por su parte, las mujeres y los hombres VIH positivos tienen más probabilidades de contraer VPH que los VIH negativos debido básicamente a sus condiciones de inmunodepresión. También tienen un mayor riesgo de neoplasia intraepitelial y tienden a presentar cáncer invasor de 10 a 15 años antes que la población sin infección por VIH.¹⁶ En Estados Unidos, por ejemplo, el riesgo de cáncer cervical fue significativamente más alto en las mujeres que viven con VIH en comparación con el resto de la población. En los primeros años de la epidemia del VIH, se registró una alta prevalencia de infección por VPH entre pacientes VIH positivos.¹⁷

Estudios observacionales demuestran una relación entre la coinfección VIH-VPH y la aparición de neoplasia intraepitelial cervical (NIC).^{18,19} Las mujeres que viven con VIH tienen una mayor prevalencia de NIC (7%) en comparación a las que no están infectadas (1%); por su parte, los HSH infectados con el VIH tienen una mayor prevalencia de neoplasia intraepitelial anal de alto grado (52%) en comparación con HSH no infectados (25%). Esta mayor prevalencia se ha relacionado con la infección por VPH 16/18, y con una mayor carga viral de VPH en el sitio de la lesión. Las mujeres y hombres que viven con VIH cursan con una progresión más rápida a lesiones de alto grado (NIC2/NIA2) y cáncer anogenital en comparación con el resto de la población, una vez que han sido diagnosticados con cualquier tipo de alteración citológica.²⁰

Actualmente, la mejor alternativa para prevenir la infección contra VPH es la vacunación; sin duda esta estrategia permitirá reducir el cáncer anogenital en una importante

proporción de este grupo poblacional. Los resultados de pacientes vacunadas podrán observarse en corto tiempo, principalmente para la prevención de verrugas genitales tanto en hombres como en mujeres. A su vez, el impacto en relación con el cáncer, tanto en mujeres como en hombres vacunados, se podrá ver en un periodo más largo. En el caso de hombres y mujeres que ya han sido expuestos a una infección por VPH y posteriormente se han vacunado, el impacto en la prevención puede ser menor; sin embargo, uno de los efectos documentados de la vacunación en este grupo es evitar la reinfección; diversos estudios se encuentran en marcha para documentar el potencial beneficio de la vacunación contra VPH en esta población.^{21,22}

2. PROPUESTA DE ESTRATEGIA CONJUNTA DE VACUNACIÓN/TAMIZAJE

2.1 Vacunación

El hallazgo de la relación causal entre la infección persistente por VPH y los cánceres anogenitales ha sido un parteaguas para el avance en la prevención de estas neoplasias (cervical y anal). Las actuales estrategias para la prevención de cáncer cervical incluyen la vacunación contra VPH en adolescentes y el tamizaje contra VPHar como prueba primaria en mujeres adultas para la detección temprana y manejo oportuno de lesiones cervicales. En México, se estima que cada año mueren 4 000 mujeres por este cáncer.²³ Aunque no se tienen datos sobre la mortalidad por cáncer anogenital en población que vive con VIH, resulta importante diseñar estrategias prometedoras para la prevención de esta enfermedad, dado el mayor riesgo que tienen las mujeres que viven con VIH de padecer VPH y, subsecuentemente, patologías asociadas con esta infección.²⁴ El objetivo del tamizaje de cáncer anal es similar al de la detección del cáncer cervical; es decir, identificar y tratar oportunamente las lesiones precursoras del cáncer del canal anal.

La vacunación contra VPH está actualmente considerada como una de las medidas más efectivas para la reducción de las neoplasias asociadas a VPH. Existen tres vacunas aprobadas por la agencia Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos para la prevención de infecciones por VPH. Estas vacunas no son infecciosas, ya que están compuestas de partículas similares al virus, que no contienen el DNA viral indispensable para causar la infección.²⁵ Las tres vacunas protegen contra VPH16/18, que son los tipos virales que contribuyen al 70% de los casos de cáncer cervical en Latinoamérica.

La vacuna tetravalente, llamada Gardasil®, contiene los tipos de VPH 6 y 11, para la prevención de verrugas genitales, y los VPH 16 y 18, para la prevención de cáncer cervical y algunos cánceres vulvares y vaginales causados estos tipos, así como cáncer anal.²⁶ La vacuna bivalente, Cervarix®, contiene los tipos 16 y 18 de VPH.²⁷

En diciembre de 2014, la FDA en Estados Unidos aprobó la vacuna nonavalente, que incluye los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 y 11 para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, además de la prevención de verrugas genitales.²⁸ Sin duda esta nueva vacuna permitirá reducir más de 90% del cáncer asociado a los siete tipos oncogénicos incluidos en la vacuna.

Las vacunas contra VPH han mostrado una eficacia mayor a 90% para la prevención de neoplasias intraepiteliales cervicales. La vacuna tetravalente tiene la característica de prevenir las lesiones producidas por los tipos no oncogénicos de VPH 6 y 11, causantes de una enorme morbilidad anogenital, manifestada por las verrugas genitales. A partir de estos

resultados, la vacunación contra VPH se ha convertido en una importante medida para reducir la ocurrencia de patologías asociadas a VPH.

Los programas nacionales de inmunización están dirigidos principalmente a niñas y adolescentes, dado el mayor costo-beneficio alcanzado en mujeres no expuestas al virus.²⁹⁻³¹ Sin embargo, se ha documentado también una eficacia cercana a 90% de estas vacunas en mujeres adultas.^{32,33} Los datos disponibles sobre la eficacia de la vacuna contra VPH en mujeres adultas indican la posibilidad de ofrecer esta vacuna como medida de prevención adicional en grupos más amplios de la población. Las políticas públicas de vacunación contra VPH en niñas han ampliado paulatinamente la cobertura hacia hombres, y han favorecido el incremento universal de cobertura en zonas geográficas de alta marginación, con lo cual han mejorado la protección ante enfermedades asociadas a VPH.³⁴

Para septiembre de 2016, en Estados Unidos se contaba con la recomendación de dos vacunas profilácticas contra VPH para su administración en mujeres. La vacuna de VPH tetravalente tiene licencia contra VPH para su administración en ambos sexos. El Comité Experto en el Uso de Vacunas (ACIP, por sus siglas en inglés) recomendó la vacuna de VPH tetravalente para todos los varones en edades entre 11 y 12 años. Para los HSH, los hombres inmunocomprometidos y las personas infectadas con el VIH, la vacunación se recomienda en esta población y continúa la investigación que documente su eficacia en mayores de 26 años.

Por esta razón, la vacunación contra VPH ha sido ampliamente recomendada en estos grupos vulnerables.³⁵ La protección óptima de vacunación poblacional contra VPH no ha sido alcanzada en poblaciones vulnerables ni países pobres o de ingresos medios, y las lesiones producidas por VPH permanecen como una causa significativa de morbimortalidad a nivel mundial. Por esta razón, existe una necesidad de intervención combinada: tamizar y vacunar contra VPH a poblaciones de muy alto riesgo de enfermedad asociada a VPH.

Para la población que vive con VIH, la vacunación contra VPH es una de las estrategias más prometedoras para la prevención de cáncer anogenital.^{34,36} Los resultados de ensayos clínicos han documentado que tanto la vacuna bivalente como la tetravalente son seguras e inmunogénicas en mujeres y hombres con infección por VIH.³⁷⁻³⁹ Asimismo, se ha demostrado que, aunque los títulos de anticuerpos son menores que en sujetos sanos, la respuesta inmune generada un mes después de la última dosis de vacuna en mujeres de 18 a 25 años es aún mayor que la que se alcanza tras la infección natural, y los datos disponibles hasta el mes 12 de seguimiento muestran que las mujeres se siguen manteniendo seropositivas.

El ensayo de eficacia de la vacuna tetravalente contra VPH en varones incluyó hombres heterosexuales y HSH que tenían entre 1 y 5 parejas sexuales. Se determinó la eficacia por protocolo para las lesiones en genitales externos, fue de 92.4% entre hombres heterosexuales y de 79.0% en HSH. Entre 16 y 26 años, la eficacia para la prevención de las lesiones anales precancerosas relacionadas con los tipos de VPH contenidos en la vacuna en HSH fue 77.5% en la población analizada por protocolo.

El ACIP añadió la vacuna tetravalente para la vacunación de rutina de los hombres. Aunque muchos países ya recomiendan la vacunación en niñas, sólo unos pocos han implementado la vacunación rutinaria contra el VPH masculino como parte de sus programas

de inmunización. Evaluar el impacto de la vacuna es importante para mejorar los programas de salud pública, pero identificar impactos directos e indirectos entre los hombres representa un reto. Dado que es menos probable que los HSH se beneficien indirectamente con el aumento de la cobertura entre las mujeres, es que se considera que son un importante grupo de riesgo por controlar. Una vigilancia centinela en un modelo consistente en reclutamiento, muestreo y detección de los HSH dentro del rango de edad objetivo para la vacunación permitiría la detección de cambios en los tipos de VPH circulante para los HSH.^{35,40}

En respuesta a los resultados de los estudios sobre impacto a largo plazo, se ha permitido al Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico en Materia de Inmunización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y al Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos recomendar la aplicación de la vacuna a esta población con el esquema estándar de tres dosis (0, 1-2 y 6 meses).⁴¹

Recomendación de vacunación contra VPH a personas que viven con VIH

- Condiciones de inmunosupresión
- Infección por VIH
- Hombres que tienen sexo con hombres

(<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions-shell.html>)

2.2 Tamizaje

Respecto a la prevención secundaria, uno de los avances tecnológicos más prometedores ha sido el desarrollo de la prueba para la detección de VPHar. La prueba de VPHar ha demostrado ser más sensible que la citología (sensibilidad 90-95%) y altamente reproducible.⁴²⁻⁴⁴ La evidencia derivada de ensayos clínicos que han evaluado el desempeño de la prueba de VPHar, muestra que la prueba de VPHar es ~30% más sensible que la citología para detectar NIC2+ y NIA2.⁴⁵

Además, en contraste con la citología, las pruebas de VPHar tienen la ventaja de poseer un alto valor predictivo negativo, lo que permite prolongar el intervalo entre cada tamizaje.⁴⁶ La revolución en el tamizaje podría no sólo disminuir significativamente los costos de la prevención de cáncer cervical, sino también reducir la incidencia de cáncer cervical. La realización de una citología reflejará permitirá identificar a las mujeres y hombres con resultados de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) o peor, para referirlos a una confirmación diagnóstica a través de una colposcopia y una anoscopia de alta resolución, en forma correspondiente.

La prueba de VPHar es una herramienta nueva introducida de diferentes formas en programas de detección temprana de cáncer cervical en todo el mundo. En México, en 2007 se modificó la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 *Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervical*, para aprobar el uso de las pruebas moleculares para la detección de VPHar como pruebas complementarias de la citología.⁴⁷ Además, de acuerdo con el Programa de Acción Espe-

cífico 2007-2012 de Cáncer Cervical, a partir de 2008, se inició la introducción gradual de la prueba de VPHar como alternativa de tamizaje primario en mujeres de 35 a 64 años, usuarias del seguro popular, en los 20 estados con mayor mortalidad por cáncer cervical.⁴⁸ Se contempla que esta estrategia se ofrezca de forma universal para finales de 2016.

La implementación de las actuales estrategias de prevención secundaria en conjunto con la inclusión de vacunación contra VPH en población adulta que vive con VIH podría ocasionar una rápida reducción de las patologías asociadas a las infecciones por VPHar, en especial en aquellos lugares en donde los programas de tamizaje de cáncer anogenital siguen enfrentando problemas de cobertura y calidad. Además, ésta es una alternativa para hacer frente a la necesidad de esperar más de 20 años para observar el impacto de la prevención primaria sobre la reducción de cáncer cervical en las cohortes de niñas ya vacunadas.

3. NECESIDAD DE VACUNACIÓN Y TAMIZAJE CONTRA VPH A POBLACIÓN CON VIH

La elevada morbilidad por cáncer anogenital es un reflejo de la enorme inequidad social en el acceso a los servicios de salud. Estrategias innovadoras que combinan vacunación contra VPH y detección primaria de infección de VPH de alto riesgo pueden transformar el paradigma de prevención de infecciones persistentes por VPH. En población adulta, este abordaje puede reducir el peso de las enfermedades relacionadas con infecciones persistentes por VPH.

Actualmente, la mejor alternativa para prevenir la infección por VPH es la vacunación contra VPH. Esta estrategia sin duda permitirá reducir dramáticamente el cáncer anogenital a mediano plazo.

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA ESTRATEGIA CONJUNTA DE VACUNACIÓN/TAMIZAJE

4.1 Sensibilización del personal de salud y de la población que vive con VIH sobre la estrategia vacunación/tamizaje

El éxito de cualquier estrategia o acción específica dependerá de la aceptabilidad y difusión de estas propuestas entre el personal de salud que atiende a la población blanco. Se ha demostrado que la aceptabilidad de la vacuna por parte de la población está en función de la aceptabilidad y recomendación de los profesionales de la salud.⁴⁹

Para lograrlo, es fundamental que el personal de salud curse por un proceso educativo y de sensibilización que lo lleve a comprender la relevancia de la prevención primaria y secundaria del cáncer anogenital, así como las ventajas de una estrategia dual de vacunación y tamizaje en mujeres y hombres que viven con VIH. Este proceso incluye cuestiones conceptuales, aspectos técnicos y operativos que proveen al personal de salud herramientas que favorecerán una mejor consejería, así como el apoyo en la toma de decisiones para la aceptación de una estrategia de vacunación/tamizaje en población vulnerable. Es necesario proporcionar información detallada sobre la enfermedad y sus complicaciones, los beneficios de la vacunación contra VPH, así como los mecanismos de detección de VPH y manejo de lesiones anogenitales.

Para la población VIH positiva, la vacunación contra VPH es una de las estrategias más prometedoras para la prevención de cáncer anogenital. Los resultados de ensayos clínicos han documentado que tanto la vacuna bivalente como la tetravalente son seguras e inmunogénicas en mujeres y hombres con infección por VIH.^{38,50,51}

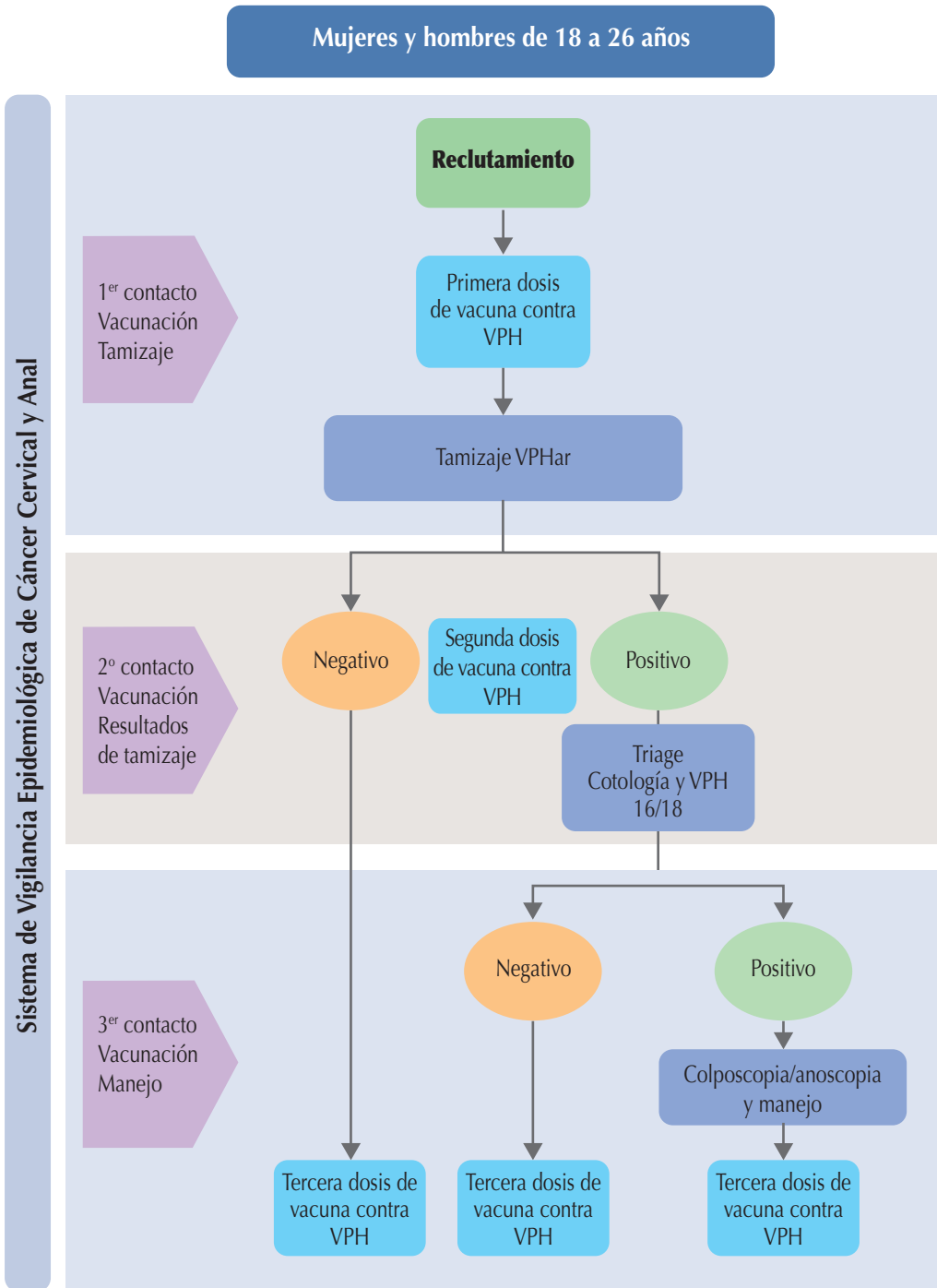
En respuesta a estos resultados, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico en Materia de Inmunización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos han recomendado la aplicación de la vacuna contra VPH en esta población, con el esquema estándar de tres dosis (0, 1-2 y 6 meses).⁵²

Respecto a la prevención secundaria, uno de los avances tecnológicos más prometedores ha sido el desarrollo de la prueba para la detección de VPHar. La prueba de VPHar ha demostrado ser más sensible que la citología (sensibilidad 90-95%) y altamente reproducible. La evidencia derivada de ensayos clínicos que han evaluado el desempeño de la prueba de VPHar muestra que la prueba de VPHar es ~30% más sensible que la citología para detectar NIA2.^{45,48}

Además, en contraste con la citología, las pruebas de VPHar tienen la ventaja de poseer un alto valor predictivo negativo, lo que permite prolongar el intervalo entre cada tamizaje. Los pacientes con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) o peor deben ser referidos a una confirmación diagnóstica a través de una anoscopia de alta resolución.

5. ALGORITMO DE LA ESTRATEGIA CONJUNTA DE VACUNACIÓN Y TAMIZAJE

Estrategia conjunta de vacunación contra VPH y tamizaje para cáncer anogenital en población que vive con VIH



6. VACUNACIÓN CONTRA VPH

Como parte de la estrategia de prevención y manejo de la infección por VPH en mujeres y hombres que viven con VIH dentro de un programa de detección y atención de VIH para reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedades asociadas a VPH, el Instituto Nacional de Salud Pública, en coordinación con el Centro Nacional para la Prevención y el Control del Sida (Censida), propone incluir un Programa Universal de Vacunación contra VPH en población que vive con VIH.

Las vacunas contra el VPH buscan reducir significativamente la incidencia del cáncer anogenital y de otras enfermedades asociadas al VPH (tales como los condilomas, principal causa de consulta en esta población). La administración de la vacuna no sustituye al tamizaje, por lo que se propone únicamente como una estrategia combinada vacunación/tamizaje que permita maximizar la prevención de cáncer anogenital, otros cánceres asociados a VPH, así como otras enfermedades asociadas a la infección por VPH en mujeres y hombres que viven con VIH.

Las vacunas disponibles actualmente en el mercado mexicano son:

- GARDASIL®. Vacuna recombinante tetravalente contra VPH 6/11/16/18 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad y en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de las siguientes enfermedades, respectivamente:
 - ▶ Cáncer cervicouterino, vulvar, vaginal y anal causados por VPH tipos 16 y 18.
 - ▶ Verrugas genitales (condilomas acuminados) causados por VPH tipos 6 y 11.

Y para las infecciones y lesiones precancerosas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18.

- ▶ Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), vulvar (NIV) y vaginal (NIVa) de grado 1.
- ▶ Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), vulvar (NIV) y vaginal (NIVa) de grados 2 y 3.
- ▶ Neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grados 1, 2 y 3.

También proporciona protección en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad contra NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con VPH 31, 33, 52 y 58.⁵³

- CERVARIX®. Vacuna recombinante bivalente contra el VPH16/18 está indicada de los nueve años de edad en adelante para la prevención de infección persistente, de lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por VPH oncogénicos.⁵⁴

6.1 Esquema de vacunación

El esquema consta de tres dosis de 0.5 ml. Con un esquema de intervalos de 0-1 / 2-6 meses entre dosis. La aplicación del esquema completo es indispensable, por lo que debe informarse de la importancia de ello a fin de garantizar el apego al intervalo recomendado, la información completa y efectiva permitirá al paciente advertir la importancia de la prevención y el uso de la vacuna más completa acorde a sus antecedentes clínicos.

6.2 Almacenamiento y traslado de la vacuna

La calidad de la vacuna depende del manejo adecuado de la red de frío. La vacuna se debe conservar a una temperatura de 2 a 8 °C en la unidad refrigerante. Para su traslado, la vacuna debe moverse en termos y conservar una temperatura de 4 a 8 °C. Es recomendable emplear la cadena de frío de los Servicios de Medicina Preventiva de la Jurisdicción en donde se encuentra el Centro Ambulatorio de Prevención y Atención en SIDA e ITS (Capasits).

Recomendaciones para la preparación del termo: para evitar que la vacuna se congele, los paquetes refrigerantes recién sacados del congelador, se colocan sobre una superficie plana a temperatura ambiente de 10 a 15 minutos. Es importante que los paquetes no tengan escarcha ya que pueden congelar la vacuna. Después se introducen los refrigerantes en el termo, formando un cubo en el interior y verificando que la temperatura se encuentre entre 4 y 8 °C con el termómetro de vástago. Finalmente, se coloca la canastilla de aluminio para el traslado de la vacuna.

6.3 Técnica para preparación de la vacuna

1. Lavarse las manos.
2. Sacar la vacuna del termo verificando el nombre y la fecha de caducidad en la etiqueta del envase.
3. Sujetar el frasco del sello de seguridad de aluminio y agitar suavemente realizando movimientos circulares, hasta formar una solución homogénea. Una vez realizados los movimientos, es normal que adquiera un aspecto turbio blanquecino.
4. Observar el aspecto, consistencia y color de la vacuna verificando que no contenga partículas suspendidas. Si se encuentran anomalías en estos parámetros, hay que descartar el frasco y repetir la operación con uno nuevo.
5. En caso de usar la presentación en frasco ampula: retirar la tapa de plástico del frasco y limpiar el tapón de hule con una torunda alcoholada. Con ayuda de la aguja de 20 g x 32 mm, extraer el biológico del frasco ampula dejando una pequeña burbuja de aire en la jeringa para arrastrar el residuo de vacuna que queda en la luz de la aguja; de lo contrario se condicionará que, al retirar la aguja, dicho residuo se riegue.
6. Con la jeringa ya cargada con el biológico, realizar el cambio de aguja por la de 22 g x 32 mm que viene en el mismo empaque.

6.4 Técnica de aplicación de la vacuna

La vía de administración es intramuscular profunda en la región deltoidea del brazo no diestro preferentemente, con jeringa desechable de 0.5 ml y aguja de 22 g x 32 mm para su aplicación.

1. Descubrir el tercio medio del músculo deltoides del brazo no dominante.
2. Con una torunda mojada en alcohol, realizar la asepsia de arriba hacia abajo o en forma circular del centro a la periferia procurando no pasar la torunda por el mismo sitio. Dejar que seque el sitio donde se aplicará la vacuna.
3. Retire la funda protectora o capuchón de la aguja para aplicar la vacuna.
4. Fije la masa muscular, estirando la piel con los dedos pulgar e índice. Aplique la vacuna vía intramuscular en ángulo de 90°; retire la aguja y presione con la almohadilla de 30 a 60 segundos sin realizar masaje. No es necesaria la aspiración antes de la aplicación de la vacuna, pues no hay grandes vasos sanguíneos en el sitio de inyección.
5. Observar a las pacientes por lo menos 15 minutos después de haber recibido la vacuna contra VPH.

6.5 Contraindicaciones de la vacunación contra VPH

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los componentes de la vacuna o anafilaxia a dosis previas de la vacuna contra el VPH.^{26,54,55} Debe evitarse la vacunación durante la gestación. En caso de gestación posterior al inicio del esquema se debe postergar la aplicación de las próximas dosis hasta el término de la lactancia.

En caso de una infección aguda severa, la administración de la vacuna deberá posponerse hasta la recuperación completa del cuadro infeccioso.

6.6 Advertencias y recomendaciones que debe proporcionar el personal de vacunación

La vacuna contra el VPH no interfiere con la respuesta inmune a vacunas inactivas o a vacunas de microorganismos vivos, por lo que puede administrarse en cualquier momento: antes, después o de forma simultánea con otras vacunas; igualmente se puede administrar en paralelo con analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos y vitaminas.

Es importante informar a la persona vacunada que, en las 48 horas posteriores a la vacunación, puede presentarse febrícula o un poco de fiebre, dolor ligero en el sitio de la inyección, endurecimiento limitado o enrojecimiento. En caso de fiebre, debe bañarse con agua tibia o ingerir algún analgésico (paracetamol), así como líquidos abundantes. En caso de molestia en el sitio de la aplicación de la vacuna, no dar masaje ni aplicar compresas calientes, ni medicamento alguno, ya que ésta desaparecerá espontáneamente.

7. TAMIZAJE Y TRIAGE

7.1 Recolección de muestras para tamizaje primario y procedimientos de triage

Los médicos o enfermeros capacitados en la toma de muestras anogenitales realizarán un examen pélvico para obtener las muestras cervicales y anales. Si los servicios de salud en donde se encuentra el Capasits o el Servicio de Atención Integral al sujeto que vive con VIH (SAI) están ofreciendo la evaluación de citología líquida en casos de VPHar positivos, sólo hay que tomar la muestra de cepillado endoexocervical con el cepillo Cervex-Brush® [Rovers Medical Devices] y colocarla en vial de medio de transporte. Si se está colectando citología convencional, se deberá crear un frotis en laminilla antes de enjuagar el cepillo Cervex-Brush en el vial de transporte.

Para la toma de muestras anales, con el paciente en decúbito lateral izquierdo, se recoge la muestra citológica con un hisopo de fibra sintética humedecido en agua. Éste se inserta en el conducto anal a una profundidad de 5 a 6 cm ejerciendo una rotación de 360° en sentido horario mientras se aplica suave presión contra las paredes del canal anal; se retira tras 10 a 15 segundos. Para la citología convencional, el material obtenido se coloca en un portaobjetos y se fija en alcohol a 96% para su lectura posterior. En caso citología líquida, el hisopo se coloca en un vial con PreservCyt.

Los viales, o en su caso las laminillas, deberán ser entregados al personal de salud de las respectivas jurisdicciones en cada estado. Las muestras serán enviadas al laboratorio una vez por semana y serán procesadas dentro de los siguientes seis días posteriores a la fecha de recepción de la muestra. Los procedimientos de laboratorio serán centralizados en el laboratorio estatal de referencia de VPH y emplearán la tecnología para la detección de VPHar que se tenga instalada en cada estado, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

7.2 Pruebas de triage

La determinación de los tipos específicos de VPH16/18 se hará de manera simultánea a la determinación de VPHar en la etapa de tamizaje, en los estados en que la tecnología esté disponible, con un tamizaje de VPHar que cuente con tipificación incluida.

El triage citológico comprende la evaluación citológica, ya sea de base líquida o convencional en toda muestra con resultado positivo a VPHar. La citología se preparará en cada laboratorio estatal de citología. El procedimiento para la preparación de las muestras se hará de acuerdo a las instrucciones del fabricante de la citología líquida que se esté empleando. Las laminillas serán teñidas con la tinción de Papanicolaou convencional.

Un equipo estandarizado de citotecnólogos realizará las evaluaciones microscópicas de las laminillas. Las laminillas serán distribuidas aleatoriamente entre los citotecnólogos

con el propósito de garantizar un balance razonable. Se llevará a cabo una doble lectura de las citologías y, en caso discordante, el citopatólogo dará el diagnóstico final. Se emplearán los criterios de Bethesda 2001 para la clasificación diagnóstica. Las mujeres con resultado positivo para cualquier grado de neoplasia intraepitelial cervical (desde lesiones intraepiteliales de significado incierto en adelante [ASCUS+]) deberán ser referidas a evaluación colposcópica. Los hombres con resultado positivo para cualquier grado de neoplasia intraepitelial anal (desde lesiones intraepiteliales de significado incierto en adelante [ASCUS+]) deberán ser referidos a evaluación por medio de anoscopia de alta resolución.

Los participantes VPHar negativos serán evaluados nuevamente en cinco años como parte del programa estándar de detección oportuna del estado. Todos los participantes VPHar positivos con un resultado de triage negativo serán tamizados nuevamente a los 18 meses; en caso de resultar VPHar negativos serán evaluados nuevamente en cinco años. En caso de tener un VPHar positivo (presencia de VPH16/18 o citología ASCUS+) serán referidos a colposcopia/anoscopia para confirmación diagnóstica.

8. PROCEDIMIENTOS DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO DE CASO

Como parte de la evaluación colposcópica, en toda mujer evaluada se colectará, de forma sistemática, al menos una biopsia por cuadrante, de las áreas de mayor anormalidad colposcópica y un cepillado endocervical (con cepillo EndoCervex-Brush®). Está suficientemente documentado que el abordaje de colección sistemática de biopsias múltiples permite aumentar significativamente la sensibilidad en el diagnóstico de lesiones cervicales.⁵⁶ Todas las mujeres serán evaluadas mediante colposcopia para descartar cáncer invasivo clínicamente evidente. De ser éste el caso, se enviarán a un servicio de ginecología-oncológica en forma inmediata.

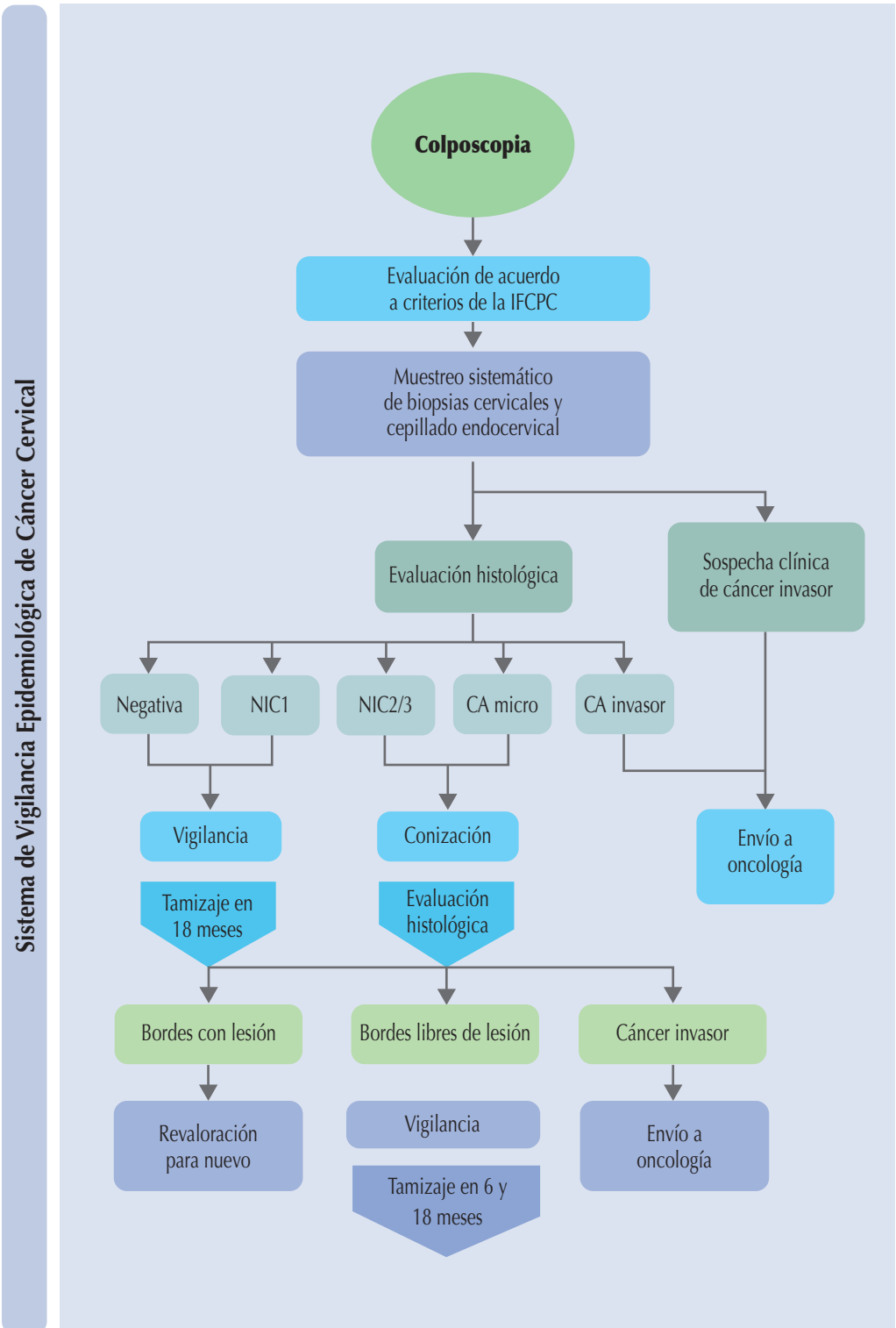
La evaluación de anoscopia de alta resolución (HRA, por sus siglas en inglés) se realiza usando técnicas similares a las de la colposcopia cervical. Después de la inserción de un anoscopio y la aplicación de ácido acético a 3% o solución de lugol, la zona de transformación anal es visualizada en busca de anomalías que requieran evaluación histológica. La anestesia local sólo se requiere si es necesario realizar colección de biopsias.

Una recomendación importante para realizar la citología anal es que el tamizaje sólo debería ser colectado si el tratamiento está disponible para las personas con resultados alterados. Si la experiencia no está disponible para realizar HRA y tratar a los pacientes, los pacientes de alto riesgo deberán realizarse un examen rectal digital anual (DRE). Los participantes recibirán tratamiento de acuerdo a los resultados histopatológicos conforme a los estándares de manejo establecidos en el programa de detección oportuna de cáncer cervical.

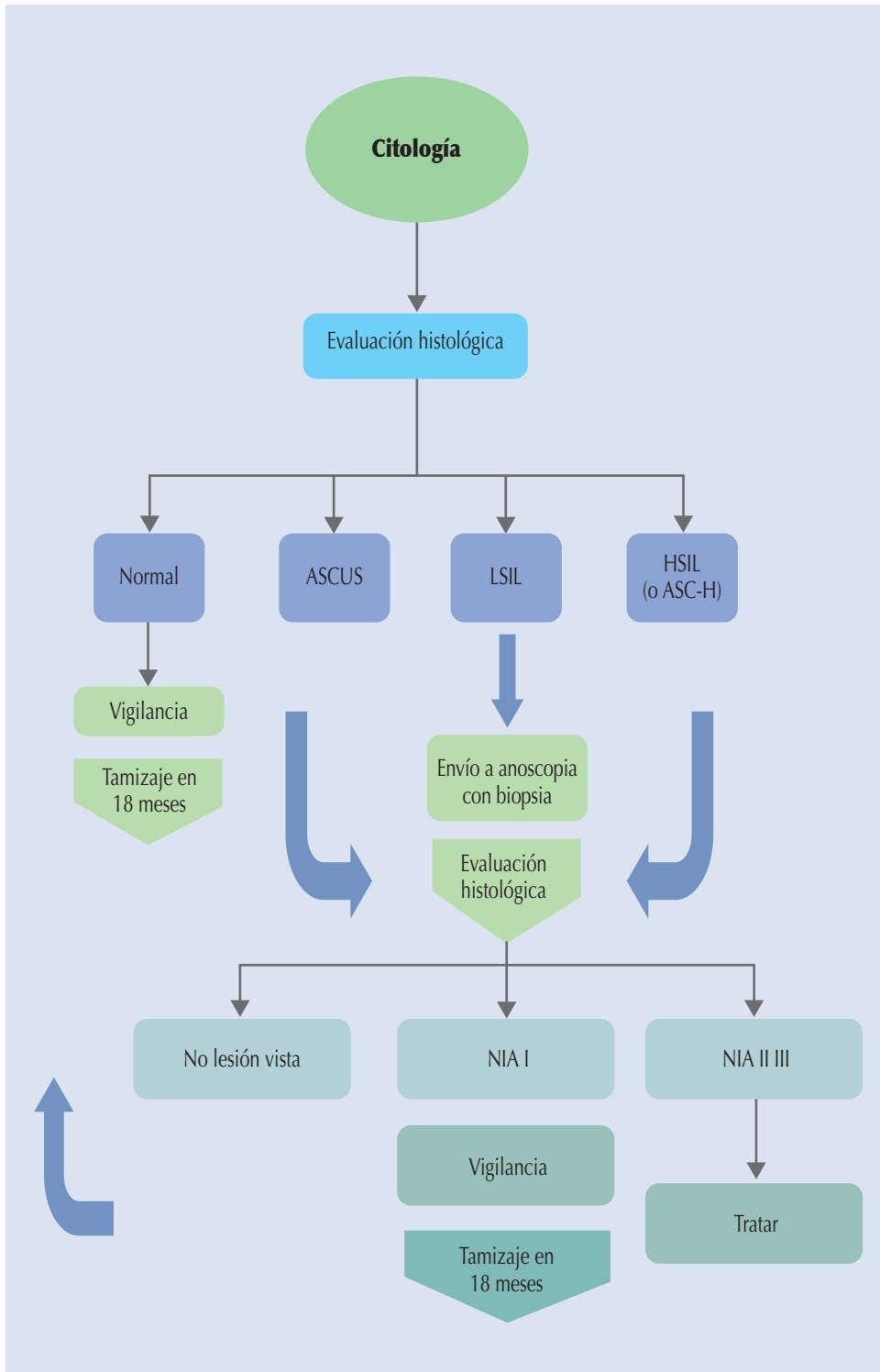
8.1 Evaluación histológica

Es recomendable que la evaluación histológica (biopsias cervicales o anales, así como cepillado endocervical) para la confirmación de neoplasia intraepitelial cervical/anal de alto grado en adelante (CIN2+ o NIA2+) se lleve a cabo por dos patólogos. Todos los casos discordantes que surjan de la lectura de los dos patólogos serán resueltos por un tercer patólogo.

9. DIAGRAMA DE SEGUIMIENTO, CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO DE CASO EN MUJERES



10. DIAGRAMA DE SEGUIMIENTO, CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y MANEJO DE CASO PARA HSH



11. EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO O CON RESULTADO HISTOLÓGICO NIC1 O NIA1

Las mujeres y hombres que hayan recibido tratamiento se les programará una prueba de VPHar y citología líquida dentro de 6 y 18 meses. En cualquiera de estas evaluaciones, de resultar VPHar positivas o con citología anormal, los pacientes serán evaluados nuevamente para confirmación diagnóstica. Los participantes histológicamente confirmados con NIA1 serán tamizados nuevamente a los seis meses. Los participantes VPHar negativos serán programados para un nuevo tamizaje en cinco años.

Las participantes histológicamente confirmadas con un NIC1/normal serán tamizadas nuevamente a los 18 meses. En caso de un resultado de VPHar positivo se realizarán procedimientos de triage de acuerdo a algoritmo predefinido. Por el contrario, las mujeres VPHar negativas deben ser tamizadas en cinco años.

12. MONITOREO Y EVALUACIÓN

El monitoreo debe ser permanente: desde la fase de planeación para la introducción de la vacuna hasta la evaluación. Durante este proceso pueden identificarse puntos críticos que hay que resolver:

1. Sensibilizar al personal de salud y los pacientes sobre la importancia de la vacuna contra VPH.
2. Garantizar la aplicación con esquema ampliado de vacunación.
3. Se deberá registrar a todos los pacientes VIH positivos. Posteriormente, este registro se debe utilizar para monitorear el cumplimiento del esquema de vacunación e identificar la población pendiente por vacunar y tamizar.
4. El personal debe conocer los lineamientos técnicos para la adecuada aplicación de la vacuna.
5. Definir las necesidades de los insumos para la vacunación.
6. Vacunar a las mujeres y los hombres.
7. Entregar la información de la jornada de vacunación en la coordinación de vacunación garantizando la calidad y el envío oportuno de la información, de acuerdo a los lineamientos técnicos y operativos establecidos para tal efecto.
8. Recordar a la población la importancia de completar el esquema de vacunación, con tres dosis en el tiempo definido y de conservar la cartilla de vacunación.
9. En caso de inasistencia a la aplicación de dosis posteriores, se deberá localizar al usuario del programa vía telefónica. En caso de no obtener respuesta, la trabajadora social deberá realizar una visita al domicilio del paciente para invitarlo a que asista por la dosis correspondiente o, en su caso, levantar el reporte de los motivos por los cuales éste no acepte la vacuna.

Contar con un sistema de evaluación permite controlar el avance del proceso y monitorizar su impacto a fin de tomar decisiones, en caso necesario, para lograr el cumplimiento de metas y objetivos. La evaluación permite dar seguimiento al cumplimiento de acuerdos y compromisos, y posibilita establecer medidas sistemáticas de control que aseguren la ejecución de los proyectos.

Para la evaluación del proceso se contempla evaluar tres aspectos:

- **Actividad:** para la monitorización de la actividad se crearon los siguientes indicadores, los cuales serán utilizados para evaluar de manera periódica las actividades realizadas:

Actividades de tamizaje:

$$\text{Número de mujeres y hombres tamizados} \times 100 / \text{número de mujeres y hombres pertenecientes al programa} = \%$$

Actividades de vacunación:

$\text{Número de mujeres y hombres vacunados} \times 100 / \text{número de mujeres y hombres pertenecientes al programa} = \%$

- *Cobertura*: la cobertura expresa la proporción de la población diana a la cual se cubre con la vacunación y su monitorización permite apreciar la aceptabilidad, abandono o incumplimiento del esquema de vacunación, así como el impacto que pueda tener la promoción y sensibilización en la población.

Cobertura del tamizaje:

$\text{Número de mujeres y hombres tamizados} \times 100 / \text{número de mujeres y hombres pertenecientes al programa} = \%$

Cobertura de vacunación:

$\text{Número de mujeres y hombres con esquema de vacunación completo} \times 100 / \text{número de mujeres y hombres pertenecientes al programa} = \%$

- *Calidad*: la calidad con que se realizan las actividades permite ver hasta qué punto se cumple lo previsto, o si en su desempeño los servicios se apartan de lo planificado (cosa que probablemente afectará su efectividad).

Aceptación del tamizaje:

$\text{Número de mujeres y hombres que cumplen con el seguimiento} \times 100 / \text{número de mujeres y hombres pertenecientes al programa} = \%$

Aceptabilidad de la vacuna:

$\text{Número de mujeres y hombres que aceptaron la vacuna} \times 100 / \text{número de mujeres y hombres pertenecientes al programa} = \%$

13. REFERENCIAS

1. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah K V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* [Internet]. 2006 Aug 21 [cited 2018 Jan 9];24:S35–41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X06007274?via%3Dihub>
2. Combes J, Clifford GM, Egger M, Cavassini M, Hirsch HH, Hauser C, et al. Human papillomavirus antibody response following Haart initiation among Msm. *Aids* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2018 Jan 9];31(4):561–9. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28121669>
3. Raghavendran A, Hernandez AL, Lensing S, Gnanamony M, Karthik R, Sivasubramanian M, et al. Genital Human Papillomavirus Infection in Indian Hiv-seropositive Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2018 Jan 9];44(3):173–80. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28178116>
4. Nyitray AG, da Silva RJC, Baggio ML, Lu B, Smith D, Abrahamsen M, et al. The prevalence of genital HPV and factors associated with oncogenic HPV among men having sex with men and men having sex with women and men: the HIM study. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2011 Oct [cited 2018 Jan 9];38(10):932–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934568>
5. Loverro G, Di Naro E, Caringella AM, De Robertis AL, Loconsole D, Chironna M. Prevalence of human papillomavirus infection in a clinic sample of transsexuals in Italy. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2018 Jan 9];92(1):67–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26203116>
6. Garland SM, Subasinghe AK, Jayasinghe YL, Wark JD, Moscicki A-B, Singer A, et al. HPV vaccination for victims of childhood sexual abuse. *Lancet* [Internet]. 2015 Nov 14 [cited 2018 Jan 9];386(10007):1919–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615007576>
7. Clemente N, Alessandrini L, Vaccher E, De Paoli A, Buttignol M, Canzonieri V, et al. Multiple preinvasive and invasive HPV-related lesions of the anogenital tract in a female patient with HIV infection: A case report. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Jan 9];96(4):e5948. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121939>
8. Rob, Filip; Tachezy R; Pichlik T; Rob L; Kružicová Z, Hamšíková E, Šmahelová J HJ. High prevalence of genital HPV infection among long-term monogamous partners of women with cervical dysplasia or genital warts—Another reason for HPV vaccination of boys. *Dermatol Ther*. 2017;30(1).
9. Wang C-CJ, Sparano J, Palefsky JM. Human Immunodeficiency Virus/AIDS, Human Papillomavirus, and Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Jan 9];26(1):17–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889034>
10. Müller EE, Rebe K, Chirwa TF, Struthers H, McIntyre J, Lewis DA. The prevalence of human papillomavirus infections and associated risk factors in men-who-have-sex-with-men in Cape Town, South Africa. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug 22 [cited 2018 Jan 9];16(1):440. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27549219>
11. Barroso LF, II. The role of Human Papilloma Virus (HPV) vaccination in the prevention of anal cancer in individuals with Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) infection. *Ther Adv vaccines* [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Jan 9];1(2):81–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24757517>
12. Volkow P, Rubí S, Lizano M, Carrillo A, Vilar-Compte D, García-Carrancá A, et al. High prevalence of oncogenic human papillomavirus in the genital tract of women with human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 Jul 1 [cited 2018 Jan 9];82(1):27–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426958>
13. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, deVries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: Implications for prevention strategies. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2011 Oct [cited 2018 Jan 9];53:S12–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743511003069>
14. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of Recurrent High-Grade Anal Neoplasia With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men: A Nonconcurrent Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2018 Jan 9];54(7):891–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cir1036>
15. Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* [Internet]. 2006 Aug 21 [cited 2018 Jan 11];24:S42–51. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X06007328>
16. Heard I. Human papillomavirus, cancer and vaccination. *Curr Opin Hiv Aids* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2018 Jan 9];6(4):297–302. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=21519247>
17. Firnhaber C, Wilkin T. Human Papillomavirus Vaccines: Where Do They Fit in HIV-Infected Individuals? *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2012 Sep 29 [cited 2018 Jan 9];9(3):278–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11904-012-0128-6>
18. 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* [Internet]. 2000 Sep 20 [cited 2018 Jan 9];92(18):1500–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995805>
19. Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou

- smears. New York Cervical Disease Study. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1994 Oct [cited 2018 Jan 9];84(4):591–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090399>
20. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results experience, 1973–2000. *Cancer* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2018 Jan 9];101(2):281–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.20364>
 21. Miltz A, Price H, Shahmanesh M, Copas A, Gilson R. Systematic review and meta-analysis of L1-VLP-based human papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 9];9(3):e90348. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595046>
 22. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27–45 years)—The MAM Study. *Vaccine* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Jan 9];33(42):5640–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X15012128>
 23. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2009 [cited 2017 Nov 14];51:s208–19. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 24. Hessol NA, Holly EA, Efid JT, Minkoff H, Weber KM, Darragh TM, et al. Concomitant anal and cervical human papillomavirusV infections and intraepithelial neoplasia in HIV-infected and uninfected women. *AIDS* [Internet]. 2013 Jul 17 [cited 2018 Jan 9];27(11):1743–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803793>
 25. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* [Internet]. 2012 Nov 20 [cited 2018 Jan 9];30 Suppl 5(0 5):F123–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199956>
 26. Merk &co. Gardasil. 2014.
 27. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2018 Jan 9];11(11):1048–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204510702308>
 28. Research C for BE and. Approved Products - Gardasil. [cited 2018 Jan 8]; Available from: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm094042.htm>
 29. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2004 Apr 21 [cited 2018 Jan 9];96(8):604–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100338>
 30. Mount SL, Papillo JL, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, 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* [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2018 Jan 11];103(3):539–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10049953>
 31. Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, Torres L, Cruz-Valdez A, Salmerón J, et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: Non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Jan 9];32(6):725–32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13015934>
 32. Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of GardasilTM in adult women. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan 9];8(12):e83431. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24391768>
 33. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2014 Dec 20 [cited 2018 Jan 9];384(9961):2213–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25189358>
 34. Lowy DR. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J Clin Invest* [Internet]. 2016 Jan [cited 2018 Jan 9];126(1):5–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727228>
 35. Meites E, Gorbach PM, Gratz B, Panicker G, Steinau M, Collins T, et al. Monitoring for Human Papillomavirus Vaccine Impact Among Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex With Men—United States, 2012–2014. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2018 Jan 9];214(5):689–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27296847>
 36. Palefsky JM. Human papillomavirus-associated anal and cervical cancers in HIV-infected individuals: incidence and prevention in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Jan 9];12(1):26–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27828801>
 37. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Jan 9];57(5):735–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23667266>
 38. Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised

- placebo-controlled study. *Vaccine* [Internet]. 2013 Nov [cited 2018 Jan 9];31(48):5745–53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13012735>
39. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Oct 15 [cited 2018 Jan 9];202(8):1246–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812850>
 40. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Feb 3 [cited 2018 Jan 11];364(5):401–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288094>
 41. Anderson JS, Hoy J, Hillman R, Barnden M, Eu B, Mckenzie A, et al. A Randomized, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Determine the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Hpv-16 Therapeutic Vaccine in Hiv-positive Participants With Oncogenic Hpv Infection of the Anus. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2018 Jan 9];52(3):371–81. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=19661810>
 42. 23 M, 2014. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations. 2014 [cited 2018 Jan 9];89(21):221–36. Available from: <http://www.who.int/wer>
 43. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf J-J, Da Silva D, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2018 Jan 9];19(6):342–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2303.2008.00623.x>
 44. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K-U, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* [Internet]. 2008 Oct 13 [cited 2018 Jan 9];337:a1754. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852164>
 45. Dijkstra MG, Snijders PJF, Arbyn M, Rijkaart DC, Berkhof J, Meijer CJLM. Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2018 Jan 9];25(5):927–35. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt538>
 46. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2011 Mar 2 [cited 2018 Jan 9];103(5):368–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282563>
 47. Salud S de. NOM-014-SSA2-1994 [Internet]. DOF. 1993 [cited 2017 Nov 14]. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/014ssa24.html>
 48. Salud S de. MODIFICACION A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-014-SSA2-1994, PARA LA PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y CONTROL DEL CÁNCER DEL CUELLO DEL ÚTERO Y MAMARIO EN LA ATENCIÓN PRIMARIA, PARA QUEDAR COMO NOM-014-SSA2-1994, PARA LA PREVENCIÓN, DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO, TRATAM [Internet]. DOF. 1993 [cited 2017 Nov 14]. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m014ssa24.html>
 49. Arrossi S, Maceira V, Paolino M, Sankaranarayanan R. Acceptability and uptake of HPV vaccine in Argentina before its inclusion in the immunization program: a population-based survey. *Vaccine*. 2012 Mar;30(14):2467–74.
 50. Berry JM, Jay N, Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, Welton ML, et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2018 Jan 9];134(5):1147–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.28431>
 51. Toft L, Tolstrup M, Müller M, Sehr P, Bonde J, Storgaard M, et al. Comparison of the immunogenicity of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus vaccines for oncogenic non-vaccine serotypes HPV-31, HPV-33, and HPV-45 in HIV-infected adults. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 12];10(5):1147–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553190>
 52. Cuzick J, Clavel C, Petry K-U, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2018 Jan 9];119(5):1095–101. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.21955>
 53. GARDASIL® [Internet]. [cited 2018 Jan 9]. Available from: http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/gardasil_solucion_inyectable/114/101/7881/162#
 54. CERVARIX [Internet]. [cited 2018 Jan 9]. Available from: http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/cervarix_suspension_inyectable/64/101/6871/201
 55. Salud S de. Manual de Vacunación 2008- 2009. Mexico. Secretaria de salud IM del SS, editor. DF; 2008.
 56. Castle PE, Wentzensen N, Wheeler CM, Rydzak G, Schiffman M. Effect of the number of biopsies on the subsequent acquisition of new human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol*. 2009 Nov;114(5):1057–62.

Prevención y manejo
de la **infección**
por **Virus de Papiloma Humano**
en población que vive con el **VIH**

Se terminó de imprimir en abril de 2018.
La edición consta de 1 000 ejemplares
y estuvo al cuidado de la
Subdirección de Comunicación Científica y Publicaciones
del Instituto Nacional de Salud Pública