

**SEGURIDAD DE LAS VACUNAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Biomedicina

GRUPO INVESTIGADOR

**ZAPATA FORERO JAIRO DE JESUS
ZARABANDA GOMEZ MARIA ALEJANDRA
RONCANCIO SANTANA ALEJANDRA VANESA
MENDEZ GONZALEZ KAREN XIMENA**

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. VICTOR ZEIN RIZO TELLO

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES – U.D.C.A.
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIONES FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
BOGOTA D.C.
2019**

Nota De Aceptación

Firma de jurado

Firma de jurado

Firma de jurado

Bogotá, Mayo 2019

DEDICATORIA

A nuestros padres, por su apoyo incondicional, por su esfuerzo y su trabajo. Quienes nos formaron con buenos hábitos y valores e igualmente nos dieron la fuerza necesaria para salir adelante en los momentos difíciles.

A Dios, por ser nuestro guía y acompañante durante esta etapa de nuestras vidas.

Karen Ximena Méndez González

Alejandra Vanesa Roncancio Santana

Jairo de Jesús Zapata Forero

María Alejandra Zarabanda Gómez

AGRADECIMIENTOS

Los autores del presente trabajo expresan sus más sinceros agradecimientos:

A nuestro asesor metodológico, el Dr. Victor Zein Rizo Tello por guiarnos e impulsarnos a seguir. Por apoyarnos y ayudarnos a salir adelante en momentos de dificultad.

A nuestros docentes, los doctores Andrés Camargo y Silvia Maradei por haber compartido sus conocimientos y prepararnos de la mejor manera para ser excelentes profesionales.

A la universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, y a la facultad de medicina por brindarnos la oportunidad de realizar el presente trabajo de investigación, así como el espacio y los docentes para formarnos de la mejor manera.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN.....	9
ABSTRACT	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3. JUSTIFICACIÓN.....	12
4. OBJETIVOS.....	13
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	13
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
5. MARCO TEÓRICO.....	14
5.1. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA).....	14
5.2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO.....	18
5.3. VACUNAS PARA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	22
5.4. ESQUEMA DE VACUNACIÓN CONTRA EL VPH EN COLOMBIA.....	23
5.5. REACCIONES ADVERSAS EN LA VACUNACIÓN	24
5.6. ESTADOS DE ARTE.....	25
6. METODOLOGÍA.....	28
6.1. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	28
6.2. EVALUACIÓN DE ARTÍCULOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS.....	29
6.3. SESGOS Y LIMITACIONES.....	29
6.4. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA.....	30
6.5. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	30
7. RESULTADOS.....	31
8. DISCUSIÓN.....	34
9. CONCLUSIÓN.....	36
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	37
10.1. CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO.....	37
11. RECURSOS.....	38
12. CRONOGRAMA.....	39
13. IMPACTO ESPERADO.....	40
14. BIBLIOGRAFÍA.....	41

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Relación entre agentes biológicos con alta incidencia en pacientes VIH y neoplasias malignas asociadas.....	15
Tabla 2. Esquema de vacunación contra VPH en Colombia.....	23
Tabla 3. Eventos adversos leves.....	24
Tabla 4. Eventos adversos graves.....	25
Tabla 5. Tabla de resultados.....	31
Tabla 6. Recursos.....	38
Tabla 7. Cronograma.....	39
Tabla 8. Puntaje en escala CASPe.....	44

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Tabla N° 8. Puntaje en escala CASPe.....	44
---	----

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.

ESAVI: Evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

VPH: Virus del papiloma humano.

1. RESUMEN

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Zapata Forero Jairo¹, Zarabanda Gómez María¹, Roncancio Santana Alejandra¹, Méndez González Ximena¹, Rizo Tello Victor²

Introducción: Las vacunas bivalente y tetravalente, son empleadas para la prevención de la infección por el virus del papiloma humano (VPH), contra los serotipos 6, 11, 16 y 18, responsable del 90% de los casos de cáncer de cuello uterino a nivel mundial (1).

La población con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tiene alto riesgo de infectarse con VPH y como consecuencia a la inmunosupresión propia de la infección del VIH puedan desarrollar cáncer. Dentro de las primeras vacunas que deben ser aplicadas a los pacientes diagnosticados con VIH no se incluye la vacuna contra el VPH, aunque en la actualidad existe literatura que respalda su uso en este tipo de pacientes, se debe evaluar el beneficio de la vacunación sobre los posibles efectos adversos que puede ocasionar la vacuna contra el VPH.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la seguridad de las vacunas bivalente y tetravalente contra el virus del papiloma humano en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Diseño: Revisión sistemática.

Resultados: Se realizó una revisión sistemática de la literatura, la cual evidenció que la reacción adversa local más común producida por la vacuna tetravalente es dolor en el sitio de inyección, seguido de edema; respecto a las reacciones adversas sistémicas estas fueron más variables debido a que se evidenció: cefalea, tinnitus y sintomatología similar al resfriado común, entre otras. En cuanto a la vacuna bivalente, se encontró como reacción adversa local más común el dolor en el sitio de inyección y cefalea como reacción adversa sistémica más descrita.

Conclusión: Las vacunas bivalente y tetravalente contra el VPH demostraron ser seguras en personas portadoras del VIH.

Palabras clave: Seguridad, vacunas contra el virus del papiloma humano, virus de inmunodeficiencia humana, vacuna bivalente, vacuna tetravalente, Cervarix®, Gardasil®.

¹Estudiante décimo semestre. Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Medicina Humana. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A.

²Docente de Anatomía y morfología. Asesor Metodológico. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A.

ABSTRACT

SAFETY OF HUMAN PAPILOMAVIRUS VACCINES IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION: SYSTEMATIC REVIEW

Zapata Forero Jairo¹, Zarabanda Gómez María¹, Roncancio Santana Alejandra¹, Méndez González Ximena¹, Rizo Tello Victor²

Introduction: The bivalent and tetravalent vaccines are used for the prevention of the infection due to human papillomavirus (HPV) against serotypes 6, 11, 16 and 18, which are responsible for 90% of cervical cancer cases all over the world (1).

The population with the human immunodeficiency virus (HIV), have high risk of becoming infected with HPV and as a consequence of the immunosuppression characteristic of HIV infection they can develop cancer. Within the first vaccines that should be applied to patients diagnosed with HIV do not include the HPV vaccine, which demonstrates the knowledge gap regarding the safety of vaccines available against the human papillomavirus in the population with HIV.

Objective: Achieve a systematic review about safety of bivalent and tetravalent vaccines against human papillomavirus in patients with human immunodeficiency virus infection.

Study Design: Systematic review.

Results: Subsequent to the search and analysis of several articles, it was evidenced that the most common local adverse event produced by the tetravalent vaccine is injection-site pain, followed by injection-site edema; in respect of the systemic adverse events these were more variable due to the fact that it was evidenced: headache, tinnitus and symptoms similar to the common cold, among others. Regarding the bivalent vaccine, injection-site pain was found as the most common local adverse event and the most frequently systemic adverse event was headache.

Conclusion: The bivalent and tetravalent vaccines against HPV proved to be safe in people infected with HIV.

Keywords: Safety, papillomavirus vaccines, Human Immunodeficiency Virus, Bivalent Vaccine, Quadrivalent Vaccine, Cervarix®, Gardasil®.

¹Estudiante décimo semestre. Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Medicina Humana. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A.

²Docente de Anatomía y morfología. Asesor Metodológico. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus del papiloma humano (VPH) es un “virus ADN tumoral que se encuentra ampliamente en las especies animales” (2). En el ser humano, “el VPH causa proliferaciones epiteliales en las superficies cutáneas y mucosas” (2). A través de la investigación realizada sobre el VPH, se han podido aislar más de 150 genotipos del virus y en función a su capacidad oncogénica fueron divididos, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer en VPH, de alto riesgo oncogénico (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 66) y VPH de bajo riesgo oncogénico (6 y 11) (3). En Colombia, según el Ministerio de Salud y Protección Social, el cáncer de cuello uterino es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres entre 30 y 59 años (4), y a nivel mundial se encuentra una mortalidad de 265.672 defunciones atribuibles al cáncer de cuello uterino para el año 2012 (5). Como respuesta al problema creciente de cáncer en las mujeres por infección por este virus, se desarrolla la vacuna para cubrir contra los tipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (en especial 16 y 18), tetravalente, nonavalente y bivalente.

Por otro lado, “la infección por el VIH y la inmunodepresión asociada facilitan la persistencia de la infección VPH y su potencial oncogénico” (3) por lo que con la respuesta inmune disminuida y/o deprimida, el virus del VPH cuenta con mayor facilidad para penetrar e infectar las células epiteliales “dando lugar a infecciones con capacidad de transformación, la progresión de las lesiones asociadas a la infección y la reactivación de infecciones latentes”. (3). Según la cuenta de alto costo del año 2017 de Colombia, se reportaron 82.856 personas con diagnóstico de VIH, considerando esta infección un importante problema de salud pública (6). Como es bien descrito en la literatura, los virus con capacidad oncogénica, como el VPH, “pueden inducir transformación maligna a la vez que inducen inflamación crónica” (7); por la naturaleza vírica, el VIH genera inmunosupresión e inflamación con una activación inmune crónica (7), lo que propicia y genera mayor susceptibilidad al desarrollo de varias enfermedades, incluidas el cáncer. Además, teniendo en cuenta que dentro de las conductas sexuales de algunos pacientes con infección por VIH se ha evidenciado un mayor número de parejas sexuales, aumenta el riesgo de reinfección e infección por varios genotipos del VPH y disminuye la probabilidad resolución de la infección. (3)

En la guía para el manejo de VIH/SIDA basada en la evidencia. En Colombia, fue posible identificar que a pesar de que el riesgo de contraer el VPH en los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia es elevado, y como consecuencia a la inmunosupresión propia de la infección del VIH puedan desarrollar cáncer, dentro de las primeras vacunas que deben ser aplicadas a los pacientes diagnosticados, se incluye la vacuna contra el VPH y aunque en la actualidad existe literatura que respalda su uso en este tipo de pacientes, se debe evaluar el beneficio de la vacunación sobre los posibles efectos adversos que puede ocasionar la vacuna. Por lo tanto, se hizo una revisión sistemática de la literatura y se encontró que no hay evidencia condensada de la seguridad de la vacuna del VPH en pacientes con VIH, por lo que esta revisión sistemática pretende resolver la siguiente pregunta:

¿Cuál es la seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano, descrita en la literatura científica en pacientes con infección del virus de la inmunodeficiencia humana?

3. JUSTIFICACIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus que ataca y destruye el sistema inmunológico del cuerpo, con predominio en la población femenina, se puede transmitir de persona a persona por medio de sangre o algún fluido corporal. Las personas con VIH tienen mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer entre los cuales se encuentra cáncer de cuello uterino. (8)

El virus del papiloma humano (VPH) es una enfermedad de transmisión sexual con predominio en la población de edad media y sexualmente activa, tiene un rol de gran importancia en el origen de las lesiones neoplásicas del cáncer de cuello uterino; se han identificado 100 tipo virales y 85 se han caracterizado hasta la fecha, pero sólo 15 han estado relacionados con el cáncer de cuello uterino. (9) (10) (11)

Actualmente se han desarrollado tres tipos de vacunas las cuales son: la bivalente, la tetravalente y la nonavalente; en esta revisión sistemática se hará énfasis en las vacunas bivalente y tetravalente, las cuales fueron desarrolladas contra los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18, que causan la gran mayoría de casos de cáncer de cuello uterino y lesiones como verrugas genitales.

Esta investigación permitirá hacer un análisis profundo sobre la evidencia que tiene la seguridad de la vacuna bivalente y tetravalente que son las que están disponibles en Colombia, en población con el virus de la inmunodeficiencia humana a nivel mundial. Con base en esto se generará evidencia científica sobre la seguridad de la vacuna y la prevalencia de los efectos adversos que se producen por la misma.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

- Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano bivalente y tetravalente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar las reacciones adversas documentadas en la literatura científica que se presentan posterior a la aplicación de la vacuna bivalente y tetravalente, contra el VPH en población con el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Comparar la seguridad de las vacunas bivalente y tetravalente, contra el virus del papiloma humano, en población con el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Generar evidencia científica sobre la seguridad de las vacunas bivalente y tetravalente contra el VPH, en población con el virus de la inmunodeficiencia humana.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y SÍNDROME DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (SIDA)

Pertenece a la familia retroviridae género lentivirus con material genético ARN envueltos con un diámetro de 10 nm compuesto de tres genes principales (gag, pol, env) que codifican proteínas; en su estructura está compuesto por dos copias idénticas de ARN de cadena simple, una envoltura formada por glucoproteínas de superficie las cuales median la adherencia al huésped y una proteína transmembrana, cápside viral (proteínas de matriz, cápside y nucleocápside) y enzimas (12). En su mecanismo infeccioso afectan a las células linfocitos T humanas (VIH-1, VIH -2) gracias a la replicación por la enzima transcriptasa reversa (12).

5.1.1. PATOGÉNESIS

Inicialmente el virión ingresa a la célula linfocito T, macrófagos, células dendríticas y células presentadoras de antígenos por medio de la molécula CD4. Este mecanismo se realiza por la interacción con la glicoproteína 120 presente en la superficie del virus con el CD4, genera un cambio conformacional celular e inserción de la proteína transmembrana GP41 del virus en la membrana celular (fusión virón-célula); posterior al ingreso del virión se inicia la replicación y síntesis del ADN viral en el citoplasma celular por medio de la enzima transcriptasa reversa a partir de ARN, luego el nuevo ADN viral se integra al genoma celular donde puede permanecer por tiempo indefinido (provirus); posteriormente se inicia la transcripción de genes originando ARN el cual será el genoma del nuevo virión, se termina de realizar el ensamblaje viral en el citoplasma para luego ser expulsado de la célula por gemación donde adquiere una doble capa lipídica de envoltura (12).

La variabilidad del VIH está asociado a su capacidad de mutación generando los siguientes grupos y serotipos (12):

- **VIH -1:** Se divide en dos subtipos de la A a la K (en estudio O y N), los M están asociados a las pandemias de sida en el mundo. (12)
- **VIH- 2:** Se divide en cinco subtipos de la A a la E. (12)

5.1.2. RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y DESARROLLO DE CÁNCER

Teniendo en cuenta que el VIH de por si no desarrolla cáncer, su patogénesis desencadena múltiples procesos celulares que favorecen el desarrollo de neoplasias, esta relación se explica por su capacidad de insertar ADN viral dentro del genoma celular secundaria a la transcripción de ARN por la enzima transcriptasa inversa, esto genera la supresión de varios genes transcripcionalmente activos (genes supresores de tumores) ocasionando desregulaciones en las fases de replicación celular y favoreciendo la inducción de factores de transcripción como el AP-1, STAT-3 y el NF-κB, que regulan la expresión génica involucrada en la proliferación, supervivencia, inmortalidad celular y angiogénesis (13)

También se ha demostrado que el VIH modifica los procesos celulares clave para la detención de la carcinogénesis como la autofagia, lo cual favorece el desarrollo tumoral y aumenta la replicación viral en la célula; estas características favorecen la aparición de procesos oncoproliferativos generalmente secundario a las coinfecciones e infecciones oportunistas con evidente potencial oncogénico (13), los más comunes se aprecian en la siguiente tabla:

TABLA 1: RELACIÓN ENTRE AGENTES BIOLÓGICOS CON ALTA INCIDENCIA EN PACIENTES VIH Y NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS (13)

Agente biológico	Neoplasias relacionadas
Herpes virus humano	Sarcoma de Kaposi, linfoma de efusión primario y enfermedad multicéntrica de Castleman
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt Carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma extranodal de células NK/T Linfoma primario del sistema nervioso central
Virus del papiloma humano	Carcinoma del cérvix, vagina, pene, ano, cavidad oral, faringe, laringe y amígdalas
Virus de la hepatitis B	Carcinoma hepatocelular
M. tuberculosis	Cáncer de pulmón

TABLA TOMADA DE: VISIÓN INTEGRAL DE LA RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y EL CÁNCER

El VIH produce la inflamación y activación inmune crónica como mecanismo de defensa a la replicación viral; esto se desarrolla por la estimulación de los receptores de reconocimiento de patrones (RPP) presentes en las células que participan en el sistema inmune innato y tiene como función realizar señales intracelulares proinflamatorias con la posterior activación de la cascada de la inflamación y liberación de interleucina-6 (IL-6), IL-1, factor de necrosis tumoral α (TNF- α); quimiocinas proinflamatorias como CXCL10, CCL4 y CCL5, los cuales se han relacionado con el cáncer y progreso de la infección. (13)

5.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

El VIH/SIDA es una de las enfermedades de transmisión sexual que es un importante problema de salud pública. Cada año aumenta el número de nuevos casos con una mayor concentración en África subsahariana ya que le corresponde un 65% de toda la prevalencia mundial. (14)

Para Colombia, el primera caso de SIDA fue notificado en 1983, y para el año 2017 se habían reportado 13,311 nuevos casos confirmados por laboratorio, de los cuales el 79.9% de los casos de VIH/SIDA eran hombres, siendo el probable mecanismo de transmisión, el mecanismo heterosexual 56,3% (14).

En el mundo, según datos de la OMS, se calcula que para el 2015 aproximadamente 36,7 millones de personas estaban infectadas y para el año 2016, 18,2 millones de personas en el mundo recibían tratamiento antirretroviral. (15)

5.1.4. FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo que son posibles identificar se encuentran:

- Relaciones sexuales sin preservativo (16)
- Consumo de sustancias psicoactivas intravenosas (16)
- Conocimientos inadecuados o deficientes frente a la infección. (16)
- Padecer otra infección de transmisión sexual como sífilis, herpes, clamidiasis, gonorrea o vaginosis bacteriana. (17)
- Compartir agujas, jeringuillas, soluciones de droga u otro material infectivo contaminado para consumir drogas inyectables. (17)
- Recibir inyecciones, transfusiones sanguíneas o trasplantes de tejidos sin garantías de seguridad. (17)
- Ser objeto de procedimientos médicos que entrañen cortes o perforaciones con instrumental no esterilizado. (17)
- Pincharse accidentalmente con una aguja (lesión que afecta en particular al personal de salud). (17)

5.1.5. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Las manifestaciones clínicas difieren según el estadio de la enfermedad en la que el sujeto se encuentre. Es común que los infectados con el virus, ignoren su condición hasta etapas muy avanzadas de la enfermedad. La mayoría de las veces, en las primeras semanas después del contagio, no se manifiesta ningún síntoma, aunque una pequeña parte de los infectados, durante estas primeras semanas, puede presentar un cuadro catarral asociado a cefalea, fiebre y eritema en piel. (17)

A medida que el virus va debilitando el sistema inmune, la persona puede ir presentando otros signos y síntomas, tales como adenopatías, pérdida de peso y síntomas gastrointestinales. Cuando no se inicia un tratamiento, la inmunosupresión puede propiciar a que se desarrollen enfermedades graves a nivel pulmonar como tuberculosis, a nivel neurológico como meningitis criptocócica e infecciones bacterianas graves o cánceres como linfomas o sarcoma de Kaposi. (17)

5.1.6. PREVENCIÓN, TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO

La prevenir la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, debe realizarse teniendo en cuenta las vías de contagio del virus, con base en esto, la prevención se puede hacer así:

- **Transmisión madre-hijo:** La cual se previene al administrar el tratamiento con antirretrovirales a la madre, realización un parto abdominal y con lactancia con fórmulas lácteas, evitando la leche materna. (18)
- **Transmisión sexual:** La prevención a través de esta vía de transmisión, consiste en el retraso del inicio de las relaciones sexuales, número menor de parejas sexuales y el uso de preservativo en cada relación sexual. (18)
- **Transmisión parenteral:**
 - **Exposición ocupacional:** Este se puede prevenir utilizando todas las medidas de protección proporcionadas en el lugar de trabajo, evitando así que se produzcan riesgos biológicos. (18)
 - **Transfusiones:** A partir del año 1996 en Colombia, los productos sanguíneos y sus derivados son seguros, debido a medidas tomadas por el gobierno del país. (18)
 - **Uso de drogas intravenosas:** La prevención en te caso se realiza con el uso único e intransferible de jeringas y el acogerse a un programa para el manejo de la drogodependencia. (18)

El tamizaje de la infección con VIH, se realiza a través de dos pruebas, como la prueba ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) que detecta antígenos del virus; y las pruebas rápidas que detectan anticuerpos como inmunoglobulinas M y G. Si estas pruebas son positivas se deben repetir o se deben realizar las pruebas confirmatorias, las cuales ya diagnosticaron el contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana. (18) (19)

El diagnóstico se realiza a través de las pruebas confirmatorias, las cuales son el Western Blot y prueba para detección de ácidos nucleicos, las cuales son pruebas con alta sensibilidad para infección ya establecidas. (19)

Una vez el paciente es diagnosticado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dentro de las intervenciones iniciales que debe hacerse encontramos lo siguiente:

- Educación sobre la enfermedad, mecanismos de transmisión del virus, conductas de autocuidado, prevención de infecciones oportunistas y eficacia de la terapia antirretroviral. (18)
- Educación sobre conductas y estilos de vida adecuados (conductas sexuales, uso de alcohol, drogas, tabaquismo). (18)
- Vacuna contra hepatitis B (en aquellos con serología negativa). (18)
- Vacuna contra influenza (para todos los pacientes. (18)
- Vacuna contra Streptococcus pneumoniae (en aquellos con CD4 superior a 200). (18)

5.1.7. TRATAMIENTO

El tratamiento en la población infectada por el VIH, se debe iniciar si cumple con alguno de los siguientes criterios:

- Recuento de linfocitos T CD4 menor de 500 células/mm³ (19)

- Recuento de linfocitos T CD4 mayor de 500 células/mm³ asociado a enfermedades concomitantes como coinfección con tuberculosis o hepatitis B o situaciones especiales como embarazo o edad mayor de 60 años. (19)
- Independientemente del recuento de linfocitos T CD4, pacientes con enfermedad grave o avanzada de VIH. (19)

El tratamiento consiste en la administración de antirretrovirales, los cuales se clasifican en el siguiente tres grupos:

- **Inhibidores análogos no-nucleósidos de la transcriptasa inversa:** Como la zidovudina, la lamivudina, la estavudina, la didanosina y el tenofovir. (18)
- **Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa:** Como el efavirenz y el nevirapina. (18)
- **Inhibidores de la proteasa:** Como el nelfinavir, el lopinavir + ritonavir, entre otros. (18)

5.2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Los virus papilomavirus son una familia constituido por alta diversidad de virus con presencia en aves y mamíferos, aunque el humano es el único hospedero donde se ha estudiado; es perteneciente a la familia papillomaviridae compuesto por ADN con doble cadena circular de 8000 pares de bases sin envoltura el cual presenta 3 regiones (12):

- Región temprana de aproximadamente 4.5 kb que contiene 6 ORF (marco de lectura abierto) de los cuales 3 codifican oncogenes e5, e6 y e7 que modulan el proceso de transformación. (12)
- Región tardía que contiene ORF L1 y L2 que conforman los genes de la cápside. (12)
- Región larga de control altamente variable ORF L1 hasta E6 en donde se presenta la replicación. (12)

Presenta un núcleo cápside (72 capsómeros cada uno con 5 moléculas de proteína L1) de proteica icosaédrica que rodea el ADN, presenta un diámetro de 50 a 55 nm. Su virulencia se atribuye a la capacidad de infectar células epiteliales y replicarse en su núcleo; actualmente se han identificado aproximadamente 200 genotipos en el humano los cuales se pueden clasificar con bajo riesgo oncogénico y alto riesgo oncogénico (9). Los genotipos relacionados con alto grado de oncogenicidad son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 por su capacidad de alterar el núcleo celular. Los genotipos con bajo riesgo son: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81. Hay tres genotipos de los que no se ha esclarecido el riesgo de oncogenicidad, que son: 26, 53 y 66 los cuales se clasifican como de probable alto riesgo. Los demás genotipos no se asocian con capacidad oncogénica, y se relacionan con infecciones en piel y mucosas (20).

El virus del papiloma humano tiene un alto tropismo tisular en el epitelio estratificado de la piel y mucosas (probablemente por atracción y facilidad de transcripción en queratinocitos) de algunas zonas específicas del cuerpo aunque se presentan excepciones en personas inmunocomprometidas (12).

El virus llega a la célula blanco por medio de la capa basal secundario a microlesiones o abrasiones del epitelio, posterior a su ingreso el virus busca el mecanismo de replicación intracelular (no tiene la capacidad por falta de codificación de enzimas) en las células suprabasales; de aquí se puede entender la proliferación celular y el desarrollo de condilomas y verrugas en la piel afectada (excesiva replicación celular) por desregulación de manera importante los puntos de regulación (12).

Su modo de transmisión se presenta por contacto sexual con personas infectadas (vagina, pene, ano, boca) siendo el principal precursor de cáncer de cuello uterino en el mundo aunque es importante aclarar que no todas las mujeres infectadas desarrollan neoplasia maligna (11).

5.2.1. PAPILOMAVIRUS CUTÁNEOS

Son tumores cutáneos benignos secundario a infección por VPH genotipos 1, 2, 3, 4, 7 que afectan al 20% de la población, con una prevalencia entre edades de 11 y 16 años y su resolución es generalmente espontánea dentro de los 3 siguientes años de la infección , se asocia a lesiones benignas y planas similares a las verrugas; la aparición de lesiones cancerosas con este tipo de infección es muy infrecuente, de progresión lenta y se presenta luego de dos décadas posterior al contagio con la aparición de queratosis actinicas y otras lesiones premalignas aunque tiene bajo potencial metastásico (12).

5.2.2. PAPILOMAVIRUS ANOGENITALES

Es la infección presente en zona anogenital de transmisión sexual por contacto con las mucosas de una persona infectada (microabrasiones). Existen factores de riesgo para el contagio y propagación del virus son (12):

- Inicio de actividad sexual a edad temprana. (12)
- Múltiples compañeros sexuales. (12)
- Compañero sexual promiscuo. (12)
- Compañero sexual con antecedentes de enfermedades de transmisión sexual. (12)
- Uso de condón no es un mecanismo 100% protector. (12)
- Hombres sin circuncisión. (12)

La principal complicación asociado a la infección es el desarrollo de lesiones cancerosas en las uniones escamo celulares entre el epitelio columnar del endocérvix y epitelio escamoso del exocérvix del cuello uterino con alto grado de actividad metaplásica (mayor actividad en la pubertad y en el embarazo) (12).

En la mayoría de las infecciones secundarias a este microorganismo tiene resolución espontánea por una adecuada respuesta inmunológica, por lo anterior el desarrollo de lesiones neoplásicas por alteraciones de la estructura de ADN en la cérvix es infrecuente; aunque virtualmente es el responsable de todos los cánceres de cuello uterino y en menor medida cáncer en vagina, vulva, peneano o anal (genotipos oncogénicos generan alto riesgo). Aunque los estudios sobre este virus

no son amplios, se ha establecido una asociación entre la carga viral (relacionada con los genotipos altamente oncogénicos) y la gravedad de la enfermedad (12).

5.2.3. PATOGÉNESIS

La célula blanco de la infección por VPH son los queratinocitos de la capa basal del epitelio donde ingresan a la célula a través de las abrasiones asociado a los receptores interina y heparan sulfato sin embargo aún continúan los estudios para determinar con certeza el mecanismo de ingreso por parte del virión a la célula; posteriormente del ingreso a la celular este inicia su proceso de replicación en el núcleo celular a medida que la célula se diferencia y progresa hasta la capa superior del epitelio (capa suprabasal) donde el virus disminuye su replicación y amplifica su ADN en un alto número de copias para facilitar la síntesis de la cápside y características virales propias; En la celular todos estos mecanismos tienen implicaciones de desregulación del ciclo celular por aumento de la frecuencia del mismo, inactivación de las proteínas supresoras de tumores (p53 y pRB), ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (12).

Las proteínas principalmente asociadas a mutaciones de ADN intracelular son E6 y E7 las cuales interviene en la replicación del ADN viral e inician la transcripción de genes. La proteína E6 se une a p53 promoviendo su degradación y aumentando el riesgo de mutaciones genéticas celulares por interrupción de la regulación del ciclo celular en G1. La proteína E7 se une a pRB hiperfosforilada generando una disociación entre el complejo de pRB y el factor de transcripción E2F (factor que actúa sobre la transcripción de genes para entrar en la fase S del ciclo celular) permitiendo la síntesis de ADN y proliferación celular ; posteriormente el nuevo ADN se establece en las capas del epitelio y los viriones en los estratos superiores del mismo lo cual explica el desarrollo de lesiones histológicas como los papilomas, cuando persiste este daño celular se puede evidenciar lesiones premalignas que progresan durante décadas (una o dos aproximadamente) hacia el cáncer (12).

5.2.4. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cuello uterino representa la cuarta posición de los cánceres más frecuentes en las mujeres, con un estimado de 528.000 nuevos casos en el año 2012 (11). Aproximadamente 85% de los casos de esta enfermedad se presentan en países de bajo y mediano ingreso, lo cual se debe a la falta en los avances de la tamización de la enfermedad; igualmente esta relación se puede evidencia, debido a que de las 266.000 muertes que ocurren cada año, 9 de cada 10 se presentan en los países de bajos y medianos ingresos (21). Por último como datos de epidemiología a nivel mundial, se estima que 19 millones de mujeres morirán en los próximos 40 años, por el cáncer de cuello uterino. (21)

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad en Colombia y según la Cuenta de Alto Costo, el cáncer de cuello uterino representó en cuarto lugar en la población total y en segundo entre las mujeres, con 15.159 casos para el año 2017, de los cuales 2.128 fueron casos nuevos; para el mismo año el total de paciente fallecidas por la enfermedad fue de 1.002 (21). Dentro de las características generales de las mujeres que presentaron la enfermedad, la media de edad fue de 53 años y con respecto a régimen de afiliación 53.3% pertenecían al régimen subsidiado, 44.7% al

contributivo y 1.8% a los demás regímenes. Por último de los casos que se presentaron en el año 2017, 45% fueron clasificados como casos in situ, el 34.9% como estadio temprano y el 65.1% restante como estadios avanzados. (21)

5.2.5. FACTORES DE RIESGO

Un factor de riesgo es aquella característica o situación que puede generar el desarrollo de una enfermedad y los que puede generar la aparición de cáncer de cuello uterino son:

- Infección por el virus del papiloma humano. (22)
- Tabaquismo. (22)
- Inmunosupresión. (22)
- Alimentación con poca ingesta de frutas y verduras. (22)
- Sobrepeso y Obesidad. (2)
- Infección por Clamidia. (22)
- Uso prolongado de anticonceptivos orales. (22)
- Uso de dispositivo intrauterino. (22)
- Multípara. (22)
- Mujeres de estrato socioeconómico bajo. (22)
- Antecedentes familiares de historia de cáncer de cuello uterino. (22)

5.2.6. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Las mujeres que se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad, no presenta síntomas, es decir, la presentación de síntomas está relacionado con los estadios tardíos de la enfermedad (23); entre los síntomas que se pueden presentar se encuentran:

- Sangrado vagina anormal: El cual puede estar representado por sangrado posterior al coito, metrorragia y polimenorrea. (23)
- Flujo Vaginal (23)
- Dispareunia. (23)
- Astenia, adinamia, hiporexia y pérdida de peso. (23)

5.2.7. PREVENCIÓN Y TAMIZAJE

La prevención del cáncer de cuello uterino se basa principalmente en la vacunación contra el virus del papiloma humano, el tipo de vacunas y demás temas relacionados con la misma se explicarán más adelante en este artículo.

En cuanto a la tamización para una detección temprana del cáncer de cuello uterino se emplean dos pruebas las cuales son:

- Citología cervicouterina: Consiste en la obtención de una muestra de la parte interna y externa del cuello uterino, a través de un espejo, para posteriormente ser analizada en el laboratorio y determinar la presencia o no del VPH (24)
- Prueba ADN - VPH: Se obtiene una muestra utilizando la técnica de la citología cervicouterina, pero en este caso la muestra se analiza con el

objetivo de establecer la presencia o no del ADN de 13 genotipos de VPH de alto riesgo (24).

5.2.8. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de cuello uterino se puede realizar a través de dos técnicas, las cuales son:

- Colposcopia: Examen mediante el cual se examina el cuello uterino a través de un espéculo y un colposcopio (instrumento de amplifica la visualización del endo y exocérvix), posteriormente se aplica una solución de ácido acético para así observar la presencia de zonas anormales en el cuello uterino, por último se pueden tomar muestras si es necesario (24).
- Biopsia: Examen por el cual se toma una muestra del cuello uterino para hacer un análisis histopatológico; esta muestra se puede obtener como ya se había nombrado anteriormente por la colposcopia, o a través del curetaje endocervical o la biopsia de cono (24).

5.2.9. TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de cuello uterino, dependen en el estadio que se encuentre la enfermedad, en el caso de los estadios tempranos donde el crecimiento tumoral se limita al cuello uterino, se prefieren las intervenciones quirúrgicas como (25):

- Conización. (25)
- Procedimiento de escisión electroquirúrgica en bucle. (25)
- Histerectomía parcial o radical. (25)
- Cervicectomía radical. (25)
- Exenteración pélvica. (25)

Si el crecimiento tumoral ha diseminado a otros órganos diferentes a los sexuales femeninos, se deciden tratamientos como:

- Radioterapia. (25)
- Quimioterapia. (25)

5.3. VACUNAS PARA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El reconocimiento del virus del papiloma humano (VPH) sus serotipos, y la identificación de tipos de VPH fuertemente asociados al desarrollo de cáncer de cuello uterino, permitió el desarrollo un tipo de vacunas capaces de cubrir, según su composición, a los serotipos con capacidad oncogénica comprobada (6, 11, 16 y 18 entre otros). Su importancia radica en realizar prevención primaria desde la infancia para evitar nuevos casos de cáncer de cuello uterino. Actualmente en Colombia se encuentran disponibles dos tipos de vacunas contra el virus del papiloma humano. (26)

5.3.1. TIPOS DE VACUNAS EN EL MERCADO

- **Gardasil®:** De la cual se pueden encontrar dos tipos, que son Gardasil® tetravalente (contra serotipos 6, 11, 16 y 18) y Gardasil® 9 (contra serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Las dos vacunas fueron Introducidas en Colombia el 30 de agosto de 2016 y son distribuidas y comercializada por Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S®. Por último estas vacunas tienen como principio activo proteínas no infecciosas que son altamente purificadas para cada tipo del virus del papiloma humano. (27)
- **Cervarix®:** Es la vacuna bivalente que cubre contra serotipos 16 y 18.; la vacuna es distribuida y comercializada por Glaxosmithkline Colombia S.A® y tiene como principio activo proteínas no infecciosas de los serotipos 16 y 18 en combinación con un inmunoestimulante. (27)

Resultados de estudios clínicos realizados en mujeres de 16 a 23 años, evidencian que los dos tipos de vacunas contra el virus del papiloma humano, con una administración de tres dosis, tiene una alta eficacia profiláctica (hasta 100%) en la prevención de infecciones y lesiones precancerosas asociadas por VPH 16 y 18 (28). Sin embargo, el Ministerio de Salud de Colombia, en consideración de la recomendación del Comité Nacional de Prácticas de Inmunización en Colombia (CNPI) y teniendo como guía un estudio de costo-efectividad realizado en la Universidad Nacional; consideró que en el Plan Ampliado de Inmunización se debía adoptar la vacuna tetravalente por incluir los serotipos 6 y 11 en la protección contra el virus del papiloma humano. (28)

5.4. ESQUEMA DE VACUNACIÓN CONTRA EL VPH EN COLOMBIA

Según el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia se estableció un esquema de vacunación de dos dosis de la vacuna bivalente para el virus del papiloma humano para todas las mujeres entre los 9 a 18 años de edad, con las siguientes consideraciones (29):

TABLA 2: ESQUEMA DE VACUNACIÓN CONTRA VPH EN COLOMBIA (29)

Población	Número recomendado de dosis de vacuna	Intervalo entre dosis
Niñas y mujeres que inicien el esquema de vacunación entre 9 y 18 años.	2 (dos)	0-6 meses
1. En este esquema de dos dosis, el intervalo mínimo entre éstas es de 5 meses.		
2. Si el esquema de vacunación es interrumpido, se debe completar el esquema sin reiniciar; es decir, no hay tiempos máximos entre dosis.		

3. Para las niñas que iniciaron su esquema de vacunación entre los 9 y 18 años de edad en un esquema de 0-6-60, de las cohortes del año 2013 en adelante y que ya recibieron sus dos primeras dosis (respetando el intervalo mínimo de 5 meses entre éstas), se considerarán con esquema completo para su edad. Si solo han recibido una dosis, deberán recibir una segunda dosis.

4. Todas las niñas con situaciones de inmunocompromiso primario o secundario, que puedan reducir su inmunidad mediada por células o humoral (tales como deficiencias de anticuerpos de linfocitos B, defectos parciales o completos de linfocitos T, infección por VIH, neoplasias malignas, trasplantes, enfermedades autoinmunes o terapia inmunosupresora), deben recibir un esquema de tres dosis 0-2-6 meses, dado que su respuesta inmune podría estar alterada.

TABLA TOMADA DE: Ministerio de salud Y Protección social: Vacuna contra el cáncer de cuello uterino

Está vacuna se encuentra dentro del Plan Ampliado de Inmunización en Colombia y es gratuita para la población beneficiaria (29).

5.5. REACCIONES ADVERSAS EN LA VACUNACIÓN

Un evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización (ESAVI), hace referencia a cualquier síndrome, signo o síntoma y/o trastorno, que se puede relacionar o no con el proceso de vacunación o inmunización y que se genera posterior a la administración de una vacuna. (30)

Existen dos tipos de ESAVI:

- **Eventos adversos leves:** Son eventos que sin tratamiento desaparecen y no generan alteraciones a largo plazo, se presentan en las 48 horas después a la vacunación o inmunización y mitigan entre uno o dos días. (31)

TABLA 3: EVENTOS ADVERSOS LEVES (31)

Vacuna	Reacción local (dolor, tumefacción, enrojecimiento)	Fiebre	Irritabilidad, malestar y síntomas no específicos
VPH (Gardasil®)	25% a 84%	10%	1% a 7%

TABLA TOMADA DE: PROTOCOLO DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA ESAVI DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

- **Eventos adversos graves:** Son eventos que cumplen características como:
 - Que requieren hospitalización. (31)
 - Abscesos en el sitio de administración de la vacuna. (31)
 - Que ponen en riesgo la vida. (31)
 - Que causan discapacidad. (31)
 - Que esté por encima de la incidencia esperada en un conglomerado de personas. (31)

- Muerte que ocurra dentro de las cuatro semanas posteriores a la vacunación y que se relacione con esta. (31)
- Que causan aborto en caso de que la persona esté en embarazo. (31)
- Que causan malformación congénita o cáncer. (31)

TABLA 4: EVENTOS ADVERSOS GRAVES (31)

Vacuna	Evento	Tiempo que tarda en aparecer	Tasas por 1.000.000 de dosis
VPH (Gardasil®)	Anafilaxia	0 a 1 hora	Rara

TABLA TOMADA DE: PROTOCOLO DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA ESAVI DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

5.6. ESTADOS DE ARTE

En el artículo realizado por Denny L. y colaboradores, en el año 2013 (32), en población de África, se evaluaron mujeres VIH positivo y mujeres VIH negativo, que tuvieron VPH, y que fueron divididas en dos grupos, unas recibieron la vacuna bivalente contra los subtipos de VPH 16 y 18, y el otro grupo recibió un placebo, los eventos adversos locales y generales que fueron notificados dentro de los 7 días posteriores a la vacuna fueron tabulados con intervalos de confianza del 95%, los eventos adversos no solicitados que fueron notificados por las pacientes fueron calculados con intervalos de confianza del 95%. Como resultado lo autores obtuvieron que la incidencia de eventos adversos entre los dos grupos fue similar pero mayor en mujeres VIH positivo que recibieron la vacuna, la mayoría de eventos adversos locales fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron en días, algunas de las reacciones fueron dolor y edema local, esto en el grupo de pacientes VIH positivo que recibieron la vacuna. La proporción de pacientes que informaron eventos adversos no solicitados fue de 86,9% en el grupo VIH positivo con la vacuna contra el VPH, y el 78,0% en el grupo VIH positivo con placebo. Los eventos adversos más informados fueron cefalea (19,7%, 23,7%), infección del tracto respiratorio superior (16,4%, 16,9%), una mujer con neumonía lobar en el grupo VIH con vacuna, y una neumonía bacteriana en el grupo VIH con placebo. Esto se puede comparar con el estudio realizado por Toft L. y colaboradores, en el año 2013 (33), en el cual se comparó la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas bivalente y tetravalente, contra el virus del papiloma humano, en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana; en este estudio los autores no detectaron eventos adversos graves, las reacciones en el sitio de inyección fueron más comunes en el grupo de la vacuna bivalente que en el grupo de vacuna tetravalente (91.1% vs 69.6%; P= .02), y se observaron pocas reacciones sistémicas leves como: síntomas similares a la influenza los cuales fueron más comunes en el grupo de la vacuna bivalente que en el grupo de vacuna tetravalente (13.3% vs 8.7%), cefalea que fue más común en el grupo de la vacuna tetravalente que en el grupo de vacuna bivalente (6.5% vs 2.2%), mientras que la náusea, es igual en ambos grupos con un (2.2%).

Comparando los estudios anteriormente nombrados con el estudio realizado por Tenorio-Hidalgo C. y colaboradores, en el año 2017 (34), quienes estudiaron la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente para el virus del papiloma humano en hombres VIH positivo que tienen sexo con otros hombres, y encontraron

como resultado eventos adversos mayores en el grupo placebo en comparación con el grupo de vacuna en el momento de la primera dosis (87% vs 54% $p=0,0001$), la reacción adversa más común fue en el lugar de la inyección (83,6% vs 56,1% $p=0,0001$), en el momento de la segunda dosis los autores no encontraron diferencias significativas en las frecuencias de los eventos adversos entre el grupo de la vacuna y el grupo de placebo (89,4% vs 98,4% $p=0,06$), pero sí encontraron diferencias en relación con el dolor (87,8% vs 98,4%), los autores no encontraron más reacciones adversas en este estudio. Así mismo en el estudio realizado por Kahn J. y colaboradores en el año 2013 (35), donde estudiaron la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna para el virus del papiloma humano 6, 11, 16, 18 en mujeres jóvenes infectadas por el VIH; en este estudio los autores inscribieron a 99 mujeres de 16 a 23 años en un ensayo multicéntrico, donde evaluaron eventos adversos después de cada dosis. Como resultado los autores encontraron que casi la mitad de los participantes informaron al menos una reacción local o sistémica en la primera, segunda y tercera dosis. La reacción adversa más común fue el dolor en el sitio de inyección, reportado por el 26,3% de las pacientes, el 12,1% de las pacientes reportaron fiebre con temperatura menor o igual a 38,6 grados centígrados. Otras reacciones adversas que se reportaron en el 24,2% de los pacientes fue la cefalea (15,2%), solo una paciente informó una reacción adversa sistémica. Los autores concluyeron que la vacuna era bien tolerada por las pacientes VIH positivo.

Al contrario de los artículos anteriormente nombrados; en el estudio realizado por Levin M. y colaboradores, en el año 2011 (36), donde analizaron la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano en niños infectado por VIH de 7 a 12 años de edad, donde obtuvieron como resultado que los eventos adversos fueron poco frecuentes y su aparición fue similar en el grupo con la vacuna y en el grupo con el placebo; documentaron como la reacción adversa más frecuente el dolor en el lugar de la inyección y se presentó sobre todo en la primera dosis, no hubo diferencia significativa entre los grupos, el perfil de reacciones adversas fue similar después de cada dosis de vacuna, existió elevación de los valores de bilirrubina indirecta pero los investigadores atribuyeron esta reacción adversa al tratamiento con atazanavir que estaban recibiendo los participantes del estudio. En otro estudio desarrollado por Giacomet V. y colaboradores, en el año 2014 (37), que fue realizado en adolescentes VIH positivo y VIH negativo, de 13 a 27 años de edad, y el cual consistía en la observación de los pacientes durante 30 minutos después de la vacunación y el suministro de una libreta para que documentaran la aparición de reacciones adversas locales como eritema, hinchazón, induración y dolor, y sistémicos como fiebre, malestar general, cefalea, mialgia, artralgia, náuseas, temblores, o erupciones. Como resultados se obtuvieron efectos secundarios detectados durante los 7 días posteriores a la administración de la primera, segunda y tercera dosis de la vacuna, el efecto secundario local más frecuente fue el dolor, en pacientes infectados por VIH con un porcentaje de 32,6%, contra un porcentaje de 18,8% en sujetos VIH negativo, seguido de induración (12,8% frente a 10,1%), eritema (11,3% frente a 5,8%) y edema (7,8% frente a 7,2%), el efecto secundario sistémico más frecuente fue el dolor de cabeza presentándose en el 13,5% de los infectados por VIH frente al 2,2% de los sujetos sin VIH.

Igualmente en un estudio realizado por Wilkin T. y colaboradores, en el año 2018 (38), en el cual los autores realizaron un ensayo aleatorizado controlado comparando la vacuna tetravalente contra un placebo en pacientes de 27 años o más, infectados con VIH. En este estudio no se identificaron eventos adversos graves atribuibles a la vacuna y tres pacientes con placebo no completaron la serie de vacunación debido a que dos murieron y un sufrió de un ataque isquémico transitorio- Dentro de las primeras 48 semanas del estudio, 8 participantes con la vacuna y 23 participantes con placebo, experimentaron eventos adversos graves; posterior a las primeras 48 semanas del estudio, 20 participantes con vacuna y 27 participantes con placebo experimentaron eventos adversos graves.

Siguiendo con la revisión de estudios realizados a pacientes VIH positivo que recibieron la vacuna tetravalente contra el VPH en los cuales se analizó la seguridad de la vacuna; se encontró el estudio realizado por Wilkin T. y colaboradores, en el año 2010 (39), en el cual se analizó la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente para el VPH en hombres infectados con VIH-1. Como resultado en este estudio, no se obtuvo eventos adversos graves relacionados con la vacuna, la reacción adversa más frecuente que presentaron los participantes fueron reacciones en el sitio de infección; los autores observaron reacciones en el lugar de la inyección de grado 1 y 2 después de la primera, segunda y tercera vacunación entre 18%, 17% y 12%. Igualmente en el estudio realizado por Giuliano A. y colaboradores, en el año 2015 (40), donde estudiaron la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna tetravalente en hombres adultos de mediana edad (27-45 años), y tuvieron como resultado que el 42% de los pacientes informaron en total 107 eventos adversos, 46.7% estaban relacionados con la inyección y el 53,3% de los cuales fueron sistémicos, el evento más común fue la cefalea, seguido de congestión nasal; todos los eventos adversos se clasificaron como leves a moderados, no hubo eventos graves.

A lo largo de la revisión que se realizó sobre estudios enfocados en la seguridad de las vacunas bivalente y tetravalente contra el VPH, en pacientes infectados con VIH; se puede evidenciar que estas vacunas son seguras en personas con VIH, debido a que la vacuna es bien tolerada por esta población, dado a que los eventos adversos que se presentan son leves, siendo los más comunes (en la gran mayoría de estudios) los efectos adversos en el sitio de inyección.

6. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de la guía para reporte de revisiones sistemáticas PRISMA. La búsqueda fue hecha en las bases de datos Pubmed, Lilacs, Embase, Clinicalkey, Sciencedirect, Cochrane y Ovid. La búsqueda se complementa con la estrategia “bola de nieve”. Se seleccionaron estudios de seguridad de la vacuna contra el VPH bivalente y tetravalente en personas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en inglés y español. No hubo restricción en el diseño del estudio. Se seleccionaron artículos con fecha de publicación 2010-2018. Los artículos seleccionados fueron evaluados por dos revisores con la herramienta CASPE para ensayos clínicos.

6.1. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS:

Se seleccionaron los artículos que cumplieron los criterios de elegibilidad (PICOT):

1. Población objetivo constituida por hombres y mujeres con virus de inmunodeficiencia humana.
2. Intervención: vacuna contra el virus del papiloma humano bivalente y tetravalente.
3. Comparación con ausencia de tratamiento, placebo o vacuna bivalente contra vacuna tetravalente.
4. Desenlace: evaluación de la seguridad.
5. Restricción de lenguaje a español e inglés, fecha de publicación enero 2010 a junio 2018.

La estrategia de búsqueda incluyó los términos clave: safety, papillomavirus vaccines, human immunodeficiency virus, bivalent Vaccine, quadrivalent Vaccine, Cervarix®, Gardasil®.

¿Cuáles serán los eventos adversos que se tuvieron en cuenta?

- Reacción adversa en el sitio de la inyección.
- Dolor en el sitio de la inyección.
- Eritema en el sitio de la inyección.
- Edema en el sitio de la inyección.
- Fatiga.
- Náuseas y vómito.
- Fiebre.
- Mialgia.
- Cefalea.

6.2. EVALUACIÓN DE ARTÍCULOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS

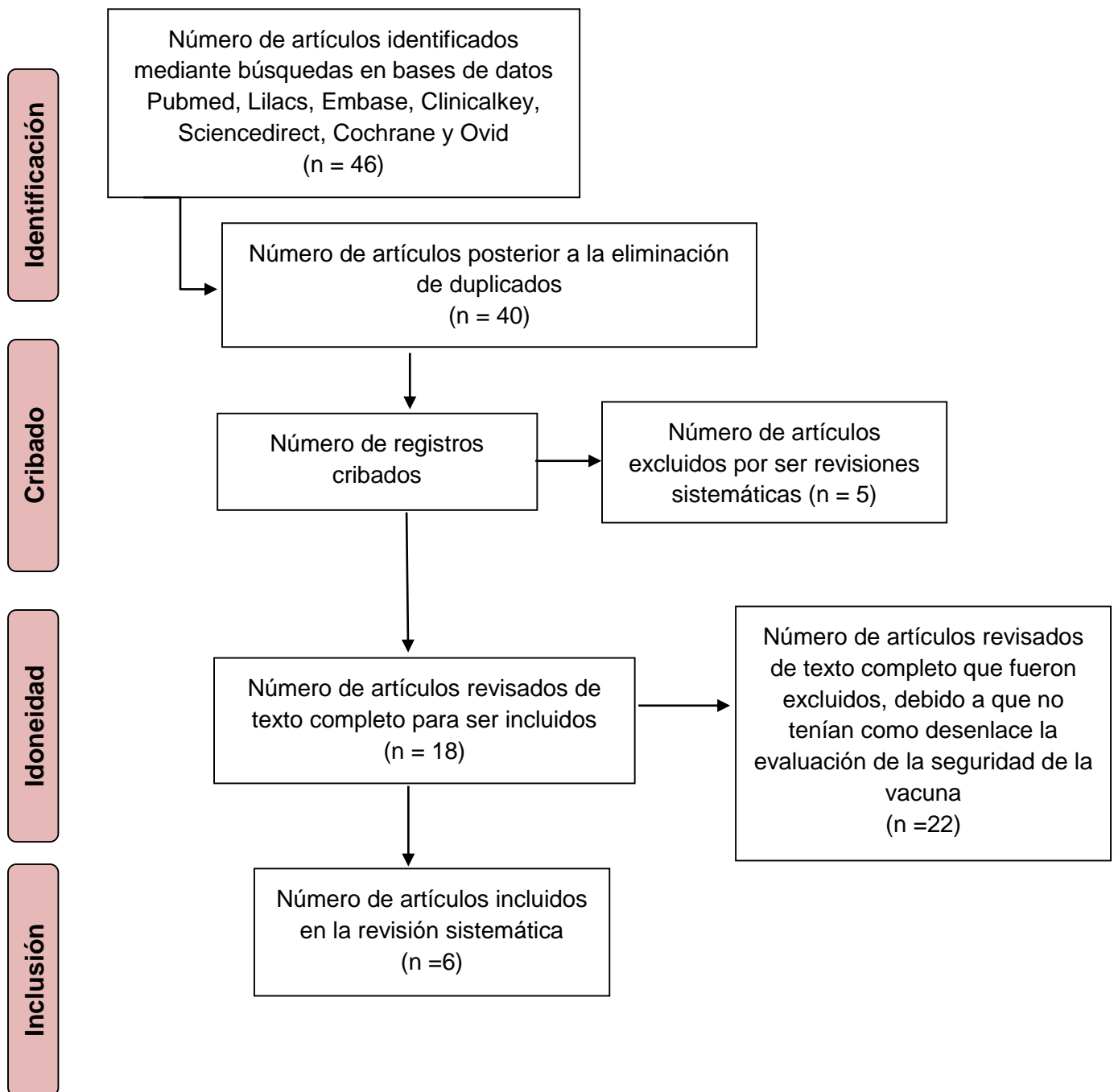
Los títulos, resúmenes y calidad de los artículos serán revisados por dos investigadores epidemiólogos con entrenamiento en revisiones sistemáticas; en caso de haber discrepancia entre los dos para elegir o rechazar un artículo se buscará un tercer investigador con similar entrenamiento en el tema para el desempate. Para el análisis se tuvo en cuenta la principal característica de los estudios: eventos adversos en personas con virus de inmunodeficiencia humana.

6.3. SEGOS Y LIMITACIONES

En la realización de esta revisión sistemática se evidenciaron diferentes tipos de sesgos como:

- **Sesgo de publicación:** Este sesgo se evidenció durante la revisión bibliográfica debido a que no se encontraron artículos con resultados diferentes a los expuestos en este artículo, es decir, no se evidenciaron artículos que demostraran que las vacunas contra el VPH sean inseguras en paciente con infección por VIH.
- **Sesgo de selección:** Este sesgo se presentó, debido a que determinados artículos empleados en esta revisión sistemática, no realizaron la selección de manera aleatoria y no utilizaron el método ciego o doble ciego para el seguimiento.

6.4. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA



6.5. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

De la búsqueda se obtuvieron 46 artículos con importancia para la investigación, posteriormente se eliminaron los duplicados quedando 40 artículos, solo se revisaron 18 de texto completo los cuales investigaban la seguridad representada en eventos adversos en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana, pero solo 6 artículos fueron elegidos para el desarrollo de la revisión sistemática debido que fueron los únicos que evaluaron la seguridad de las vacunas bivalente y tetravalente en población VIH positivo dentro de sus resultados. Se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados y los estudios fueron realizados entre los años 2013 y 2017.

7. RESULTADOS

Tabla 5. TABLA DE RESULTADOS

AUTOR	AÑO	PAÍS	CONDICIÓN	N	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	DESENLACE	CONCLUSIONES
Denny y colaboradores (32)	2013	Sudáfrica	Mujeres VIH positivas asintomáticas y Mujeres VIH negativo de 18 a 25 años.	VIH + (n = 120) VIH - (n = 30)	La aplicación de la vacuna bivalente vs. placebo.	El perfil de seguridad y reactogenicidad de la vacuna bivalente en mujeres VIH positivas y VIH negativas.	Se notificaron reacciones adversas locales: Dolor en el sitio de la inyección en el 1.9% en el grupo de pacientes VIH positivo y 1,2% en el grupo VIH negativo, grupos que recibieron la vacuna y no se notificaron en el grupo VIH positivo que recibió placebo. Además se notificaron reacciones adversas sistémicas: Cefalea (19,7% en el grupo VIH positivo que recibió la vacuna VPH, 23,7% en el grupo VIH positivo que recibió el placebo y 13,3% en el grupo VIH negativo que recibió la vacuna) e infección del tracto respiratorio superior (16,4% en el grupo VIH positivo que recibió la vacuna, 16,9% en el grupo VIH positivo que recibió placebo y 23,3% en el grupo VIH negativo que recibió la vacuna).	La vacuna bivalente contra el VPH, es bien tolerada en mujeres VIH positivo.
Toft y colaboradores (33)	2013	Dinamarca	Adultos VIH positivo.	VIH + (n = 92)	La aplicación de la vacuna bivalente vs. tetravalente.	La inmunogenicidad y reactogenicidad de las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) bivalente o tetravalente en adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).	Se notificaron reacciones adversas locales: Dolor en el sitio de inyección (primera dosis bivalente 84.4% vs. tetravalente 54,3%, segunda dosis bivalente 52,3% vs. tetravalente 28,2% y tercera dosis bivalente 61,4% vs. tetravalente 39,1%) y edema en el sitio de inyección (primera dosis bivalente 22,2% vs. tetravalente 6,5%, segunda dosis bivalente 20,5% vs. tetravalente 4,3%, tercera dosis bivalente 20,5% vs. tetravalente 8,7%). En cuanto a las reacciones adversas sistémicas: Síntomas similares al resfriado común (primera dosis bivalente 13,3% vs. tetravalente 8,7%, segunda dosis bivalente 0 vs. tetravalente 4,3% y en la tercera dosis no se reportaron síntomas) y cefalea (primera dosis bivalente 2,2% vs. tetravalente 6,5%, segunda dosis bivalente 0 vs. tetravalente 4,3% y en la tercera dosis no se reportó cefalea).	La vacuna bivalente como la tetravalente son seguras en pacientes VIH positivo; además, no se encontraron diferencias significativas entre sexos.

Hidalgo-Tenorio y colaboradores (34)	2017	España	Hombres españoles VIH positivos que tienen sexo con hombres.	VIH + (n = 129)	La aplicación de la vacuna tetravalente vs. placebo.	Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente en hombres VIH +, que tienen sexo con otros hombres.	Las reacciones adversas locales más comunes en el grupo experimental y control, fueron: dolor en el sitio de inyección (primera dosis 56.1% vs. 83.6%, segunda dosis 87.8% vs. 98.4% y tercera dosis 67.7% vs. 91.9%) y prurito en el sitio de inyección (primera dosis 15.1% vs. 8%, segunda dosis 1.5% vs. 1.6% y tercera dosis 1.5% vs. 0); finalmente como reacción adversa sistémica sólo se reportó síncope en el grupo experimental (primera dosis 3%, segunda dosis 1.5% y tercera dosis 1.5%).	La vacuna tetravalente contra el VPH es segura en la población estudiada.
Kahn y colaboradores (35)	2013	Estados Unidos	Mujeres jóvenes infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).	VIH + (n= 99) VIH - (n=267)	La aplicación de la vacuna tetravalente.	La inmunogenicidad y seguridad se compararon con las de un grupo de comparación histórica de mujeres VIH negativas (n = 267) utilizando métodos univariados.	Cerca de la mitad de las participantes (48.5%) reportaron reacciones adversas relacionadas a la vacuna contra el VPH y asimismo informaron reacciones locales como dolor en el sitio de inyección en un 26.3% e induración en un 2%, y entre las reacciones adversas sistémicas informaron fiebre (12.1%), cefalea (15.2%), astenia (9.1%), malestar (3.4%), anorexia (1.1%), artralgias-mialgias (1.1%) y debilidad (1.1%).	La vacuna tetravalente contra el VPH, es segura en mujeres VIH positivo.
Giacomet y colaboradores (37)	2014	Italia	Pacientes con VIH + y VIH-negativo (edades 13 y 27 años).	VIH + (n = 46) VIH - (n = 46)	La aplicación de la vacuna tetravalente.	Personas con VIH + y personas con VIH -, se evaluó la inmunogenicidad de la vacuna y las reacciones adversas de la misma.	La reacción adversa local más frecuente fue el dolor en el sitio de la inyección en un 32.6% en pacientes VIH positivo vs. 18.8% en pacientes VIH negativo, seguido de induración (12.8% vs. 10.1%), edema (7.8% vs. 7.2%) y eritema (11.3% vs. 5.8%); además la reacción adversa sistémica más frecuente fue la cefalea en un 13.5% en los pacientes VIH positivo vs. 2,2% en los pacientes VIH negativo, seguido de malestar (7.1% vs. 1.4%) y fiebre (2.8% vs. 0).	La vacuna tetravalente contra el VPH, es segura para los pacientes portadores del virus.
Wilkin y colaboradores (39)	2010	Estados Unidos	Pacientes con VIH positivo y cáncer anal.	VIH + (n=109)	Aplicación de la vacuna tetravalente	Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano en hombres infectados con VIH	Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección de la vacuna (18% primera dosis, 17% segunda dosis y 12% tercera dosis) y se observó una reacción sistémica en un participante con tinnitus recurrente posiblemente relacionado con la vacunación, lo que llevó a suspender la tercera dosis de vacuna.	La vacuna contra el VPH es segura en la población estudiada.
Wilkin y colaboradores (38)	2018	Estados Unidos	Pacientes con VIH positivo de 27 años o más	VPH (n=288) Placebo (n=287)	Aplicación de la vacuna tetravalente vs placebo.	Eficacia de la vacuna tetravalente en pacientes VIH + con lesiones anales.	Se estudió la eficacia de la vacuna tetravalente en pacientes VIH + con lesiones anales, teniendo en cuenta que los autores tuvieron en cuenta los eventos adversos que se presentaron en los participantes del estudio. No se presentaron eventos atribuibles a la vacuna, en las siguientes 48 semanas de la asignación al azar en el grupo experimental y se presentaron 23 eventos adverso en el grupo	Los autores del estudio concluyeron que la vacuna tetravalente contra el VPH no es eficaz ante la aparición de nuevas lesiones anales en la población descrita

							placebo (p=0.006), después de la semana 48 de asignación se presentaron 20 en el grupo experimental y 27 en el grupo placebo	
Levin y colaboradores (36)	2011	Estados Unidos	Pacientes con VIH positivo entre edad entre 7 y 12 años de edad	VIH + (n = 126) vacuna (n=96) placebo (n=30). Grupo 1: vacuna (n=31) - placebo (n=10). Grupo 2: vacuna (n=32) - placebo (n=11). Grupo 3: vacuna (n=33) - placebo (n=9).	Aplicación de la vacuna tetravalente vs placebo.	Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano en niños portadores de virus de inmunodeficiencia humana entre las edades 7 -14 años	Se reportaron eventos adversos en el sitio de inyección de la vacuna, sin especificar el tipo de reacción adversa local, sin embargo no aumento su frecuencia en la segunda y tercera dosis. Se presentaron reacciones adversas sistémicas como: cefalea, fiebre y mialgias. Igualmente reportaron elevación de las bilirrubinas en 3 pacientes después de haber recibido la segunda dosis de la vacuna tetravalente, pero este hallazgo paraclínico no se atribuye a la vacuna sino al consumo de atazanavir	La vacuna tetravalente contra el VPH es segura en la población estudiada.

Fuente: Autores

8. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, en la cual se encontraron artículos de estudios tipo ensayo clínico que evaluaron la seguridad de la vacuna del VPH tetravalente en pacientes con VIH, caso del trabajo de Kahn y colaboradores en el año 2013 (35), quienes reportaron que cerca de la mitad de las participantes del grupo intervención presentaron reacciones adversas locales con una prevalencia del 26.3%, siendo más frecuente el dolor e induración en el sitio de inyección, mientras que las reacciones adversas sistémicas se presentaron en 24% y con mayor prevalencia se informaron cefalea, fiebre, astenia, malestar, anorexia, y mialgias. La presencia de estos eventos adversos concuerdan con los resultados emitidos por Giacomet y colaboradores en el año 2014 (37), quienes además mostraron que la vacuna puede generar como evento adverso local eritema y edema en el sitio de la inyección; en ambos estudios no se presentaron eventos adversos serios y concluyeron que la vacuna tetravalente contra el VPH, es segura para los pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana.

Asimismo Hidalgo-Tenorio y colaboradores en el año 2017 (34), evaluaron la seguridad de la vacuna en un grupo de hombres con VIH donde reportaron que la presencia de eventos adversos fue más frecuente en el grupo placebo, sin embargo dentro del grupo de intervención se nombra como reacción adversa más común el dolor en el sitio de inyección, lo cual concuerda con los artículos anteriormente mencionados; pero a diferencia de estos, se reportó que la vacuna puede producir prurito en el sitio de inyección y además dentro de las reacciones sistémicas se describió síncope. Los resultados anteriormente expuestos permiten concluir que la vacuna tetravalente contra el VPH es segura en la población estudiada.

En contraste, en el artículo escrito por Wilkin y colaboradores en el año 2010 (39), quienes también evaluaron la seguridad de la vacuna en hombres con VIH tipo 1, se encontró que fueron frecuentes las reacciones locales, sin especificar cuáles, pero si refieren que disminuyeron a medida que aumentaba el número de dosis en los pacientes. El evento adverso sistémico más frecuente fue el tinnitus en un 5% y fue asociado con la aplicación de la tercera dosis de la vacuna que concuerda con lo descrito por Hidalgo-Tenorio y colaboradores (34) en su estudio. Además durante el seguimiento posterior a la aplicación se presentó un caso de ruptura de un carcinoma hepatocelular (el cual no se asoció a la vacuna sino a la presencia de coinfección con el virus de hepatitis C), colecistitis, artritis no séptica, cefalea y leucopenia, los cuales se descartaron como eventos adversos secundarios a la vacuna. Por último en el estudio no relacionan la cefalea con la vacuna, lo que contradice a Kahn y colaboradores (35), Giacomet y colaboradores (37) y Denny y colaboradores (32), quienes lo nombran como síntoma sistémico más común.

El ensayo clínico realizado por Levin y colaboradores en el año 2011 (36) en una población infantil, indicó que los eventos adversos fueron pocos y sus frecuencias similares en ambos grupos. Este autor concuerda con Wilkin y colaboradores (39), al reportar como evento adverso más frecuente reacciones en el sitio de inyección de la vacuna sin especificar el tipo, sin embargo no aumento su frecuencia en la segunda y tercera dosis. Las reacciones adversas sistémicas reportadas fueron cefalea, fiebre y mialgias, lo que coincide con los demás autores. Por último en el estudio se reporta la elevación de las bilirrubinas en 3 pacientes después de haber

recibido la segunda dosis, pero este hallazgo paraclínico no se atribuyó a la aplicación de la vacuna sino al uso de atazanavir.

Finalmente, dentro de la revisión se tuvo en cuenta el artículo de Wilkin y colaboradores en el año 2018 (38), donde evaluaron la efectividad de la vacuna tetravalente en pacientes con VIH y lesiones anales producidas por el virus del papiloma humano; este trabajo concluye que la vacuna presentó eventos adversos serios, sin embargo no son nombrados en el artículo. Además, se informaron muertes no asociadas a la administración de la vacuna y concluyeron que esta fue segura y altamente inmunoconsistente con estudios previos, asimismo no se encontró eficacia de la vacuna en las lesiones anales. En sus resultados el artículo nombra que el estudio fue suspendido tempranamente debido a su falta de fundamento.

La revisión sistemática de la literatura de la vacuna bivalente dio como resultado el artículo publicado por Denny y colaboradores en el año 2013 (32), cuyo objetivo fue evaluar la seguridad de la vacuna en una población de mujeres africanas con VIH, en donde se documentó que la vacuna no contribuía en la progresión de la enfermedad producida por el retrovirus y no alteraba los resultados hematológicos ni bioquímicos de los laboratorios. Este estudio refiere como reacción adversa local, el dolor en el sitio de inyección; y como reacción adversa sistémica cefalea. Por último se concluyó que la vacuna bivalente contra el VPH es bien tolerada en mujeres VIH positivo.

El autor Toft y colaboradores en el año 2013 (33), evidenciaron en su artículo, reacciones adversas locales como: dolor, edema y eritema en el sitio de inyección, lo cual es semejante con los anteriores ensayos clínicos. En cuanto a las reacciones adversas sistémicas se reportó: síntomas similares al resfriado común y náuseas; siendo estas reacciones adversas distintas a las reportadas en otros trabajos. En este estudio se concluyó que las dos vacunas son seguras en pacientes VIH positivo.

Los artículos comparados en la presente discusión fueron evaluados con la escala CASPe, puntuando como artículos de buena calidad; sin embargo los ensayos clínicos de Kahn y colaboradores (35), Giacomet y colaboradores (37), Wilkin y colaboradores (38) y Wilkin y colaboradores (39), presentaron sesgo de selección, debido a que la selección no fue aleatoria y no se utilizó el método doble ciego para el seguimiento de los participantes. Igualmente se evidenció durante la revisión bibliográfica el sesgo de publicación, dado a que no se encontraron artículos con resultados diferentes a los expuestos en esta revisión, es decir, no se evidenciaron artículos que demostraran que las vacunas contra el VPH sean inseguras en paciente con infección por VIH.

9. CONCLUSIÓN

Esta revisión sistemática realizada con artículos tipo ensayos clínicos, evidencia que las vacunas tetravalente y bivalente son seguras en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana; no se encontró en la literatura documentación de eventos adversos serios que puedan contraindicar su suministro y las muertes que reportan los autores fueron descartadas como evento adverso relacionado con la vacuna. Los eventos adversos descritos en su mayoría, son locales similares a los reportados por otras vacunas.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

10.1. CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO

La resolución 8430 de 1993 “por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y tiene como objeto establecer los requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa en salud” (41)

El presente trabajo de investigación de tipo revisión sistemática se considera una investigación sin riesgo (según la categorización propuesta en el artículo 11), debido a que no se realiza ninguna modificación o intervención a las variables biológicas, fisiológicas o psicológicas de ninguna persona. (41)

11. RECURSOS

Tabla 6. RECURSOS

RECURSOS			
HUMANO	COSTO INDIVIDUAL (M/cte.)	TOTAL	NOTAS
INVESTIGADOR ESTUDIANTE	500.000	2.000.000	
TUTOR METODOLÓGICO	500.000	500.000	
SOFTWARE Y HARDWARE			
COMPUTADOR	2.500.000	2.500.000	INVESTIGADORES
MICROSOFT EXCEL 2016 LICENCIADO	200.000	200.000	INVESTIGADORES
OPEN EPI VERSIÓN 3.1	0	0	GRATIS
EPI INFO VERSIÓN 7.1	0	0	GRATIS
EPIDAT VERSIÓN 3.1	0	0	GRATIS
RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS			
LIBROS DE TEXTO	0	0	UDCA
ARTÍCULOS DE REVISTAS	0	0	UDCA
CLASES MAGISTRALES	0	0	
TOTAL	3.700.000	5.200.000	

Fuente: Autores

12. CRONOGRAMA

Tabla 7. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	Oct-18	Nov-18	Dic-18
1. DEFINICIÓN Y FORMULACIÓN DE PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA			
2. CONSTRUCCIÓN DE JUSTIFICACIÓN			
3. CONSTRUCCIÓN DE OBJETIVOS			
4. CONSTRUCCIÓN DE MARCO TEÓRICO			
5. DISEÑO DE METODOLOGÍA			
6. BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS			
7. BIBLIOGRAFÍA VANCOUVER			
9. ASESORIA METODOLOGICA			
10. PRESENTACIÓN TRABAJO DE COMITÉ			
11. ACEPTACION TRABAJO DE INVESTIGACIÓN			

ACTIVIDAD	Ene-19	Feb-19	Mar-19	Abr-19	May-19
1. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN					
2. RESULTADO, CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN					
3. ENTREGA DEL TRABAJO DE GRADO Y REVISIÓN POR PARTE DE LOS JURADOS					
4. PRESENTACIÓN TRABAJO DE GRADO					
5. ASESORIA METODOLOGIA					
6. DESARROLLO DEL ARTÍCULO CIENTÍFICO					

Fuente: Autores

13.IMPACTO ESPERADO

- Generar nuevo conocimiento científico para Colombia sobre la seguridad de las vacunas bivalente y tetravalente, contra el virus del papiloma humano, en paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Producción de un artículo original que sea publicado en una revista indexada de alto impacto científico que se encuentre al menos en cuartil 2 o 3.
- Socializar los resultados en la comunidad académica de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A, mostrando un modelo de investigación epidemiológico adecuado y completo.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez J. Infección por VPH y cáncer cervicouterino. *Revista Mexicana de Patología Clínica*. 2005. vol 52. 1- 13.
2. VPH (virus del papiloma humano) [Internet]. Cancer.org. 2018 [cited 11 October 2018]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/vph.html>.
3. Almany L. VACUNACIÓN SELECTIVA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN POBLACIONES DE RIESGO ELEVADO. 1st ed. Madrid: Publicaciones AEPCC; 2016.
4. Ministerio de Salud de Colombia. Cáncer de cuello uterino [Internet]. Minsalud.gov.co. 2018 [cited 11 October 2018]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/ssr/Paginas/Cancer-de-cuello-uterino.aspx>.
5. World Health Organization. Cervical cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 11 October 2018]. Available from: https://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2016/CervicalCancer_Graphics_GCO_Oct2016.pdf.
6. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del VIH Sida en Colombia. 1 st Ed. Bogotá: Cuenta de Alto Costo; 2017.
7. Valverde CV. Visión integral de la relación entre la infección por el VIH y el cáncer. 2015;58:13–28.
8. ¿Qué es VIH y qué es SIDA? [Internet]. Cancer.org. 2018 [cited 11 October 2018]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/infeccion-con-vih-sida/que-es-vih-y-sida.html>.
9. González DR, Julia IDC, Piñero P, Miguel IIC. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados Infection by the human papillomavirus and associated factors in middle-aged women. 2014;40(2):218–32.
10. Lizano-soberón M. et al. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis (2009): 205-216. 2009;4:205–16.
11. Negrín J. Virus del Papiloma humano / Human Papilloma virus (HPV) [Internet]. Revcmpinar.sld.cu. 2009 [cited 11 October 2018]. Available from: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/562>.
12. Díaz C F. Microbiología de las infecciones humanas. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2007.
13. Valverde CV. Visión integral de la relación entre la infección por el VIH y el cáncer. 2015;58:13–28.
14. Instituto Nacional de Salud. INFORME DE EVENTO VIH7SIDA, COLOMBIA. 1 st Ed. Bogotá; 2017.
15. 10 datos sobre el VIH/sida [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2017 [cited 11 October 2018]. Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/hiv/es/>
16. Uribe F, et al. RISK FACTORS IN THE INFECTION BY HIV / AIDS IN COLOMBIAN ADOLESCENTS. 2010;13(118):11–24.
17. VIH/sida [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 11 October 2018]. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
18. Díaz C. GUÍA PARA EL MANEJO DE VIH/SIDA, BASADA EN LA

- EVIDENCIA, COLOMBIA. Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y Seguridad Social. Bogotá; 2005.
19. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH / Sida en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos . Bogotá: 2014.
 20. Herrero R, Castellsagué X, Shah K V, Ph D, Snijders PJF, Ph D, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. 2003;518–27.
 21. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Cáncer de cuello uterino. vol 4. Bogotá: Cuenta de Alto Costo; 2018.
 22. ¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer de cuello uterino? [Internet]. Cancer.org. 2018 [cited 12 October 2018]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>.
 23. Signos y síntomas del cáncer de cuello uterino [Internet]. Cancer.org. 2018 [cited 12 October 2018]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-sintomas.html>.
 24. Ministerio de Salud de Colombia. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones. Guía No. GPC 2014 – 44.
 25. Cirugía para el cáncer de cuello uterino [Internet]. Cancer.org. 2018 [cited 12 October 2018]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/tratamiento/cirugia.html>.
 26. Instituto Nacional de Salud. Vacunación contra el Virus Papiloma humano - VPH en Colombia, para la prevención del cáncer de cuello uterino y verrugas genitales. 1 st Ed. Bogotá; 2010.
 27. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Listado de vacunas con Registro Sanitario Vigente con corte a 30 de Junio de 2017. Bogotá; 2017.
 28. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH). Bogotá, 2012.
 29. Vacuna contra el cáncer de cuello uterino [Internet]. Minsalud.gov.co. 2018 [cited 12 October 2018]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/ABC-de-la-vacuna-contra-el-cancer-cuello-uterino.aspx>.
 30. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. GUÍA DE NOTIFICACIÓN DE EVENTO SUPUESTAMENTE ATRIBUIDO A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN- ESAVI. Bogotá; 2016.
 31. Instituto Nacional de Salud. PROTOCOLO DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA ESAVI. Bogotá; 2014.
 32. 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;31(48):5745–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.032>.
 33. Toft L, Storgaard M, Müller M, Sehr P, Bonde J, Tolstrup M, et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of Cervarix and Gardasil Human Papillomavirus Vaccines in HIV-Infected Adults: A Randomized , Double-Blind Clinical Trial. 2013;209:1165–73.

34. Tenorio-Hidalgo C., Taboada JR, Anguita CG, Esquivias J, Omar M, Balgahata M, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (qHPV) vaccine in HIV - positive Spanish men who have sex with men (MSM). *AIDS Res Ther.* 2017;1–12.
35. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, et al. Immunogenicity and Safety of the Human HIV-Infected Young Women. 2013;57.
36. Levin MJ, Moscicki A, Song L, Fenton T, Nowak B, Sattler CA, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *NIH Public Access.* 2011;55(2):197–204.
37. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Viganò A, Rainone V, Bernazzani G, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine* [Internet]. 2018;32(43):5657–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.011>.
38. Wilkin T, Chen H, Cespedes M, Leon-Cruz J, Godfrey C, Chiao E et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clinical Infectious Diseases.* 2018.
39. Wilkin T, Lee J, Lensing S, Stier E, Goldstone S, Berry J et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1–Infected Men. *The Journal of Infectious Diseases.* 2010; 202(8):1246-1253.
40. 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; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.072>.
41. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Ministerio de Salud y Protección Social. República Colomb. 1993; 1993(Octubre 4):1–19.

ANEXOS

Tabla 8. PUNTAJE EN ESCALA CASPe

AUTOR	PUNTAJE EN ESCALA CASPe
Kahn y colaboradores (2013)	8
Giacomet y colaboradores (2014)	9
Hidalgo-Tenorio y colaboradores (2017)	9
Wilkin y colaboradores (2018)	8
Denny y colaboradores (2013)	9
Toft y colaboradores (2013)	9
Wilkin y colaboradores (2010)	9
Levin y colaboradores (2011)	8

Fuente: Autores