



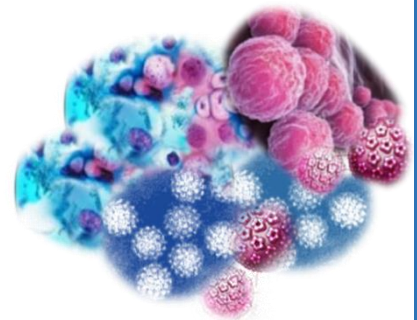
Ministerio de Salud Pública
Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”
Centro de Investigaciones, Diagnóstico y Referencia
Departamento de Virología

**Infecciones de transmisión sexual en poblaciones clave en
cuba, caracterización microbiológica, sociodemográfica y
clínicoepidemiológica**

Tesis para optar por el título de Máster en Virología

Autor: Dr. Darien Alejandro Fonseca Castro.

La Habana, 2024





Ministerio de Salud Pública
Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”
Centro de Investigaciones, Diagnóstico y Referencia
Departamento de Virología

**Infecciones de transmisión sexual en poblaciones clave en
cuba, caracterización microbiológica, sociodemográfica y
clínicoepidemiológica**

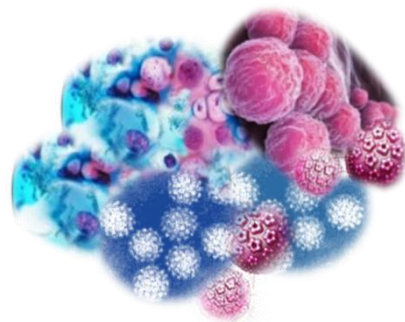
Tesis para optar por el título de Máster en Virología

Autor: Dr. Darien Alejandro Fonseca Castro.

Tutores: Prof. Dra Vivían Kourí Cardellá, Dr.Cs.

Prof. Lic. Yudira Soto Brito, DrC.

La Habana, 2024



Agradecimientos:

A Dios y San Judas Tadeo por darme la vida y permitirme llegar hasta este momento importante de mi formación profesional.

A mi compañero de vida Mario Lázaro, gracias por estar siempre ahí para mí, siempre guiándome, apoyándome, aguantando mis malos humores, gracias.

A mi madre y padre que son el motor impulsor de mi vida, gracias por estar en las buenas y en las malas, por apoyarme en todas mis decisiones, nunca abandonarme y enseñarme a no rendirme.

A mi familia que sin su apoyo no hubiera sido posible avanzar en esta vida.

A mis tutoras, Yudira Soto y Vivian Kourí, a quienes admiro y respeto, por haberme brindado su amistad incondicional, por compartir conmigo su sabiduría y experiencias, y por inspirarme siempre a perseguir y cumplir mi objetivo.

A mi laboratorio de ITS virales, gracias por estar siempre, profe Lissette, Celine, Karlita y Eslyn, por hacerme parte de su espacio, ayudarme y enseñarme parte de lo que sé hoy.

A mi amiga y hermana Marianela, gracias mi amor por estar siempre a mi lado y apoyarme.

A los hospitales y al personal que me ayudó en la recolección de las muestras clínicas, su procesamiento y traslado. Su colaboración fue incondicional y decisiva, muchas gracias pues sin ustedes esta investigación no hubiera tenido el resultado que tiene hoy.

Al claustro de profesores de Virología que me guiaron en mi formación y aportaron sus conocimientos y tiempo, muchas gracias a todos por ayudarme a ser el profesional que soy.

Dedicatoria:

A Dios y San Judas Tadeo.

A mi madre Odalys, que le debo todo.

A mi amigo y compañero de vida Mario Lázaro

A mi Familia.

SÍNTESIS

Introducción: Las poblaciones clave son grupos con un riesgo mayor para contraer infecciones de transmisión sexual (ITS). En Cuba no existe información sobre la frecuencia de ITS en poblaciones clave, como hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas transgénero (TRANS).

Objetivo: Determinar la frecuencia de infección por *Chlamydia trachomatis* (CT), virus del papiloma humano (VPH) y virus del herpes simple (VHS), y su asociación con variables clínicoepidemiológicas en poblaciones clave (HSH y TRANS) en Cuba. **Métodos:** Estudio de corte transversal entre febrero-diciembre de 2023 en 512 individuos de poblaciones clave de La Habana (LH), Matanzas (MT), Villa Clara (VC) y Santiago de Cuba (SC). Se determinaron las frecuencias de infección para las tres ITS por técnicas moleculares. Se estudiaron las asociaciones entre las infecciones y las variables. **Resultados:** El 41,4% (212/512) estuvo infectado por al menos una ITS. Las frecuencias de infección por CT, VPH y VHS fueron de 5,1% (26/512); 38,9% (199/512) y 2,9% (15/512), respectivamente. En el 5,1 % (26/512) de los casos se detectaron coinfecciones con al menos dos de los microorganismos estudiados. La provincia LH presentó el porcentaje mayor de ITS (57,6%; 114/198). El VPH fue la ITS más común en todas las provincias, con predominio del genotipo 31 (56/199). Se detectaron patrones de circulación de genotipos de VPH diferentes para las poblaciones clave de cada provincia. Se observó una probabilidad mayor de ITS en los seropositivos al VIH y con coinfecciones ($p < 0,05$). **Conclusión:** Los resultados apoyan la necesidad de incluir la vacunación contra el VPH y la pesquisa activa para las ITS en HSH y TRANS en Cuba.

Palabras clave: Poblaciones clave; ITS; *Chlamydia trachomatis*; VPH; genotipos; VHS.

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AcM: anticuerpos monoclonales

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

CA: cáncer anal

CaCU: cáncer cervicouterino

CCE: carcinomas de células escamosas

CDC: centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC, del *inglés Centers for Control and Prevention*)

CE: cuerpos elementales

CMV: Citomegalovirus

Cols.: colaboradores

CR: cuerpos reticulados

CT: *Chlamydia trachomatis*

ECP: efecto citopático

ELISA: Análisis de Inmunoabsorción Ligado a Enzima, (ELISA del *inglés Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*)

FDA: Agencia de Drogas y Alimentos (FDA, del *inglés Food and Drug Administration*)

HSH: hombres que tiene sexo con otros hombres

HSIL: lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL, del *inglés high grade squamous intraepithelial lesions*)

Hsp: proteínas de choque térmico (Hsp, del *inglés, heat shock proteins*)

IFD: inmunofluorescencia directa

IPK: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

ITS: infección de transmisión sexual

LCR: región larga de control, (LCR, del *inglés Long Control Region*).

LGV: linfogranuloma venéreo

LH: La Habana

LPS: lipopolisacáridos

LSIL: lesiones escamosas de bajo grado (LSIL, del *inglés low grade squamous intraepithelial lesions*)

MAL: marcos abiertos de lectura

MINSAP: Ministerio de Salud Pública

MOMP: proteína principal de la membrana externa (MOMP, del *inglés: major outer membrane protein*)

MT: Matanzas

NAAT: técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, del inglés, *Nucleic Acid Amplification Tests*)

NIA: neoplasia intraepitelial anal

OMS: Organización Mundial de la Salud

OMS-CIOMS: Normas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

Pb: pares de base

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, del inglés: *Polymerase Chain Reaction*)

PCR-TR: Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR, del inglés: *Real Time Polymerase Chain Reaction*)

PEN: Plan Estratégico Nacional

RFLP: polimorfismo de los fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *Restriction Fragment Length Polymorphism*)

RP: Razón de Prevalencia, (RP, del inglés *Prevalence Rate*)

Rpm: revoluciones por minutos

SC: Santiago de Cuba

SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

TGI: tracto genital inferior

TP: *Treponema pallidum*

TRANS: personas transgénero

TV: *Trichomona vaginalis*

VC: Villa Clara

VHH: virus del Herpes humano 7

VHH6: virus del herpes humano 6

VHS: virus del herpes simple

VHS-1: virus herpes simple tipo 1

VHS-2: virus herpes simple tipo 2

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VP: virus del papiloma

VPH: virus del papiloma humano

VPH-AR: alto riesgo oncogénico

VPH-BR: bajo riesgo oncogénico

VVZ: virus de la varicela zoster

TABLA DE CONTENIDOS

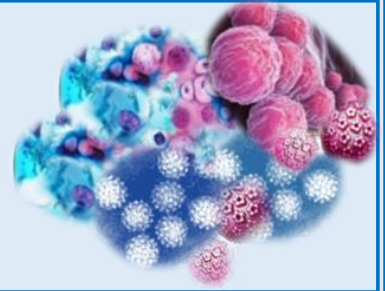
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. OBJETIVOS	7
I.1.1. <i>General</i>	7
I.1.2. <i>Específicos</i>	7
II. MARCO TEÓRICO	8
II.1. <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i>	8
II.1.1. <i>Historia de la Infección por Chlamydia trachomatis</i>	8
II.1.2. <i>Taxonomía</i>	8
II.1.3. <i>Estructura y composición antigénica</i>	9
II.1.4. <i>Ciclo de desarrollo</i>	10
II.1.5. <i>Epidemiología de la infección urogenital por C. trachomatis</i>	11
II.1.5.1. <i>Epidemiología molecular de la infección por C. trachomatis</i>	12
II.1.6. <i>Manifestaciones clínicas</i>	13
II.1.6.1. <i>Infecciones urogenitales</i>	13
II.1.6.2. <i>Linfogranuloma venéreo</i>	14
II.1.7. <i>Diagnóstico de laboratorio</i>	14
II.1.7.1. <i>Muestras</i>	14
II.1.7.2. <i>Cultivo celular</i>	15
II.1.7.3. <i>Métodos de detección de antígenos</i>	15
II.1.7.4. <i>Pruebas de diagnóstico rápido</i>	16
II.1.7.5. <i>Métodos moleculares</i>	16
II.1.8. <i>Prevención, control y tratamiento</i>	17
II.2. <i>VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO</i>	18
II.2.1. <i>Historia del virus del papiloma humano</i>	18
II.2.2. <i>Clasificación y taxonomía viral</i>	18
II.2.3. <i>Estructura y replicación viral</i>	19
II.2.3.1. <i>Estructura viral</i>	19
II.2.3.2. <i>Organización genómica y proteínas virales</i>	20
II.2.3.3. <i>Replicación viral y diferenciación del epitelio</i>	21
II.2.4. <i>Epidemiología de las infecciones anogenitales con VPH</i>	21
II.2.4.1. <i>Infecciones anogenitales en hombres</i>	22
II.2.5. <i>Manifestaciones clínicas</i>	23
II.2.5.1. <i>Lesiones benignas en la mucosa anogenital</i>	23

II.2.5.2. Lesiones malignas en la mucosa anogenital	23
II.2.6. <i>Diagnóstico de las infecciones con VPH</i>	23
II.2.6.1. Métodos de hibridación de ácidos nucleicos	24
II.2.6.2. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	24
II.2.6.3. PCR en tiempo real (PCR-TR) para la detección del VPH	24
II.2.6.4. Métodos comerciales para la detección de ácidos nucleicos de VPH	25
II.2.7. <i>Prevención y control</i>	26
II.2.7.1. Prevención de la transmisión sexual.....	26
II.2.7.2. Vacunación como método de prevención del CaCU.....	27
II.2.7.3. Vacunación como método de prevención del cáncer anal.....	28
II.2.8. <i>Opciones terapéuticas en la actualidad</i>	28
II.3. VIRUS DEL HERPES SIMPLE	29
II.3.1. <i>Historia del virus del herpes simple</i>	29
II.3.2. <i>Clasificación y taxonomía viral</i>	30
II.3.3. <i>Estructura y replicación viral</i>	30
II.3.3.1. Estructura viral	30
II.3.3.2. Replicación viral.....	30
II.3.4. <i>Patogenia del VHS-1 y VHS-2</i>	31
II.3.5. <i>Epidemiología de la infección por virus del herpes simple</i>	32
II.3.6. <i>Manifestaciones Clínicas de la infección por virus del herpes simple</i>	33
II.3.7. <i>Diagnóstico de la infección por virus del herpes simple</i>	34
II.3.7.1. Cultivo Celular	34
II.3.7.2. Reacción en Cadena de la Polimerasa	34
II.3.7.3. <i>Diagnóstico serológico</i>	34
II.3.8. <i>Prevención, control y tratamiento</i>	35
III. MATERIALES Y MÉTODOS	36
III.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN, DISEÑO DE ESTUDIO Y CONTEXTO.....	36
III.2. DEFINICIÓN DE UNIVERSO Y MUESTRA	36
III.3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	36
III.4. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	39
III.4.1. <i>Muestras clínicas</i>	39
III.4.2. <i>Procesamiento de las muestras</i>	40
III.4.3. <i>Extracción del ADN</i>	40
III.4.4. <i>Detección de Chlamydia trachomatis mediante PCR-TR</i>	41

IV.4.4.1. Detección de <i>Chlamydia trachomatis</i> post tratamiento	41
IV.4.5. RCP-TR para la detección de VPH.....	41
III.4.6. Detección de virus del herpes simple mediante PCR-TR	43
III.4.6.1. Identificación de los serotipos del VHS por PCR-TR.....	43
III.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	44
III.6. RECOLECCIÓN, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN.....	45
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
IV.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	46
IV.2. FRECUENCIA DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	49
IV.3. FRECUENCIA DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA DE ACUERDO A LA PROVINCIA DE RESIDENCIA	53
IV.4. DISTRIBUCIÓN POR PROVINCIA DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL ESTUDIADAS EN POBLACIONES CLAVE DE CUBA.....	56
IV.5. GENOTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO IDENTIFICADOS EN POBLACIONES CLAVE DE CUBA.....	61
IV.6. PATRÓN DE CIRCULACIÓN DE GENOTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN POBLACIONES CLAVE DE CUBA DE ACUERDO A LA PROVINCIA DE RESIDENCIA.....	65
IV.7. FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE EN POBLACIONES CLAVE DE CUBA DE ACUERDO A LA PROVINCIA DE RESIDENCIA	67
IV.8. ASOCIACIÓN ENTRE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL ESTUDIADAS Y LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICOEPIDEMIOLÓGICAS.....	69
V. CONCLUSIONES.....	74
VI. RECOMENDACIONES	75
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
VIII. ANEXOS.....	95

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN



I. INTRODUCCIÓN

Según la información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 30 bacterias, virus y parásitos diferentes se transmiten por contacto sexual, incluido el coito vaginal, anal o bucal. Algunas infecciones de transmisión sexual (ITS) también pueden transmitirse de la madre al hijo durante el embarazo, el parto y la lactancia. Ocho son los agentes patógenos vinculados a la máxima incidencia de ITS. Cuatro de esas infecciones se pueden tratar eficazmente: la sífilis, la gonorrea, la clamidiosis y la tricomoniasis. Las otras cuatro son infecciones víricas crónicas o persistentes: la hepatitis B, la infección por el virus del herpes simple (VHS), la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la infección por el virus del papiloma humano (VPH) (1-3).

Cada día, más de un millón de personas contraen una ITS. La OMS estima que mundialmente, en 2020, hubo 374 millones de nuevas infecciones de alguna de estas cuatro ITS: clamidiosis (129 millones), gonorrea (82 millones), sífilis (7,1 millones) y tricomoniasis (156 millones). Se calcula que el número de personas con herpes genital superaba los 490 millones en 2016, y que hay 300 millones de mujeres con infección por el VPH; la principal causa de cáncer de cuello uterino y de cáncer anal entre los HSH (1-3).

La heterogeneidad de las ITS subraya la importancia de identificar los grupos de población clave y grupos vulnerables para planificar y programar de forma eficiente los servicios de prevención, tratamiento y atención. Las poblaciones clave son grupos definidos, que por sus comportamientos sexuales de alto riesgo, presentan una especial susceptibilidad a contraer el VIH y otras ITS (4).

Entre los grupos de población clave se identifican: personas transgénero (TRANS), hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), personas que practican sexo transaccional y sus parejas, y personas que viven con el VIH y sus parejas. Otros grupos con riesgo elevado para contraer ITS son los adolescentes y jóvenes, principalmente las mujeres, con el inicio de las relaciones sexuales a edades cada vez más tempranas (4).

Las personas transgénero enfrentan un conjunto único de desafíos de salud, que incluyen barreras y falta de acceso a la atención médica (5). En estudios poblacionales recientes, la mortalidad general es significativamente más alta entre las personas reasignadas por sexo que entre controles del mismo sexo (6).

Investigaciones recientes indican una sinergia entre las ITS bacterianas y la transmisión y adquisición del VIH facilitando la transmisión y/o adquisición del VIH entre los grupos de alto

riesgo. Las cifras más elevadas de coinfecciones se identifican en población HSH, TRANS, usuarios de drogas inyectables y trabajadoras sexuales femeninas (7).

La *Chlamydia trachomatis* (CT) es una bacteria Gram negativa, perteneciente a la familia *Chlamydiaceae* (8). La infección por CT es la ITS bacteriana más frecuente en el mundo (9). Solo en los Estados Unidos durante el 2020 se notificó un total de 1 579 885 casos, aproximadamente 481,3 casos por cada 100 000 habitantes, convirtiéndola en la afección más frecuentemente notificada en ese país, lo cual representó una disminución del 13 % en la tasa de incidencia con respecto al año anterior (10).

La frecuencia global de infección por CT en HSH y personas TRANS se estima entre un 9% y 10,8%, siendo los grupos de riesgo más vulnerables para adquirir esta infección y otras ITS, en comparación con la población general, lo cual potencia la adquisición del VIH al compartir las mismas vías de transmisión y múltiples factores de riesgo. En las pacientes femeninas el riesgo es aún mayor, pues se estima una tasa de 4,2% de prevalencia global en aquellas entre 15 y 49 años de edad y 2,7% en los hombres. En la mayoría de los países los grupos con mayor incidencia son las adolescentes entre 15-19 años, seguidas de las jóvenes de 20-24 años, e individuos jóvenes en general (11-13).

En Estados Unidos la prevalencia de CT supera el 15% en mujeres TRANS (6), por el contrario, la prevalencia nacional estimada es 1,7% para esta infección bacteriana. Por otra parte la prevalencia del VIH es del 28% entre todas las mujeres TRANS y del 56% entre las TRANS de raza negra (14).

La infección por CT no complicada puede ser tratada de modo efectivo con Doxiciclina y Azitromicina según recomendaciones de las guías terapéuticas actualizadas, sin embargo, es usual que un número importante de casos curse sin ser detectado, lo cual conduce a varias complicaciones. Dentro de ellas, la uretritis no gonocócica y epididimitis en hombres, cervicitis, uretritis y enfermedad inflamatoria pélvica en mujeres son las más frecuentes. El linfogranuloma venéreo (LGV) y la artritis reactiva se observan en ambos sexos, mientras que la proctitis puede afectar a varones homosexuales que actúan pasivamente en la práctica del coito anal; así como a las mujeres que realizan este tipo de práctica sexual. Dichas complicaciones pueden ser evitadas realizando un diagnóstico rápido, sensible y específico (15, 16).

Los aislamientos de CT pueden ser clasificados en 19 variantes serológicas (serovares) según la variabilidad de la proteína mayor de la membrana externa (MOMP, del inglés *major outer membrane protein*), codificada por gen *ompA* también llamado *omp1*. Estos serovares responden

fundamentalmente a las variaciones genéticas en la secuencia nucleotídica del gen *omp1*, por lo que actualmente se establece que deben nombrarse como genovares o genotipos (17). Dichos genovares se distribuyen en tres grupos según su asociación a entidades nosológicas determinadas, de modo que los genovares A-C se asocian a Tracoma, genovares D-K a infección urogenital principalmente y genovares L1-L3 al LGV (16, 18). El LGV se identifica mediante técnicas moleculares con una frecuencia entre 10% y 20% en HSH y personas TRANS. La vigilancia y los diferentes estudios epidemiológicos indican que la transmisión del LGV ocurre predominantemente a partir de infecciones anogenitales y rectales (19, 20). Los brotes de LGV entre HSH, principalmente por la variante L2b, se han asociado con exposición ano-receptiva sin protección y coinfección con el VIH. Se cree que el aumento gradual de la incidencia del LGV pudiera estar asociado al incremento de los viajes por todo el mundo a y las redes sociales en línea que facilitan el vínculo sexual entre individuos de diferentes regiones geográficas. Asimismo, la profilaxis previa a la exposición de la infección por el VIH disminuye la percepción del riesgo para otras ITS, como es el caso del LGV. Actualmente, en Europa esta enfermedad es de declaración obligatoria, pues desde el 2003, ante el incremento de casos, se decidió darle seguimiento en las poblaciones de riesgo, debido a las complicaciones que puede conllevar (19, 20).

Estudios en varios países señalan que la detección precoz de CT en HSH y personas TRANS disminuye el riesgo de complicaciones como el LGV que se caracteriza por presentarse en mayormente HSH, la mayoría con VIH y con afectación predominantemente anorrectal. Otra de las complicaciones más frecuentes es la proctitis, que representa el 19% de los casos diagnosticados con CT en poblaciones de riesgo. Aunque la infección anal por CT se presenta mayormente de forma asintomática, en algunas ocasiones puede referir síntomas como: dolor anorrectal, tenesmo rectal, secreción rectal mucosa purulenta y/o sanguinolenta, en ocasiones fiebre y/o malestar general (21, 22).

Los VPH son partículas virales de ácido desoxirribonucleico (ADN), pertenecientes a la familia *Papillomaviridae*, de los cuales existen más de 120 genotipos, y 50 de ellos afectan las mucosas en humanos. Estos virus son causantes de la ITS más frecuente en adultos jóvenes de todo el mundo (23). La infección persistente por VPH es la causa del cáncer cervicouterino (CaCU), así mismo la persistencia viral en la mucosa anal es la principal causa del cáncer anal (24, 25). Se han identificado 13 genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) por su asociación causal con el CaCU (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). El VPH 16 es el tipo carcinogénico más frecuente tanto en el cuello uterino como en el ano, asimismo en las lesiones

intraepiteliales escamosas anales de alto grado (HSIL, del inglés *high grade squamous intraepithelial lesions*), que constituyen las lesiones precursoras del cáncer anal (24, 25). Además, la infección anogenital con VPH de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR), principalmente por los genotipos 6 y 11, constituye la causa fundamental de la aparición de verrugas anogenitales o condilomas, sobre todo en población joven. Estas lesiones pueden constituir un factor de riesgo para la aparición de lesiones escamosas de bajo grado (LSIL, del inglés *low grade squamous intraepithelial lesions*), HSIL y cáncer anal, en individuos seropositivos al VIH (26).

De los 35 000 cánceres anales relacionados con el VPH que se diagnostican en todo el mundo cada año, 17 000 (48,6%) se presentan en hombres (27). El cáncer anal es raro en la población general masculina (alrededor de un caso por 100 000 personas por año), pero su incidencia es elevada en determinadas poblaciones, como los HSH negativos al VIH (20 casos por 100 000 personas por año) y hombres VIH positivos que tienen sexo con mujeres (30 casos por 100 000 personas por año). Esta cifra puede superar los 100 casos por 100 000 personas por año en HSH con VIH, debido a una mayor exposición anal al VPH y a la inmunosupresión relacionada con el VIH (28). La incidencia de cáncer anal está aumentando en los países de ingresos altos y una proporción sustancial de este aumento entre los hombres puede atribuirse al VIH (29-31).

Dentro de las poblaciones clave, la mayor parte de las investigaciones se centran en el papel del VPH en el desarrollo del CaCU en mujeres que practican sexo transaccional y en HSH seropositivos y seronegativos al VIH. Sin embargo, sobre las poblaciones TRANS, existe muy poca información (32-34). Las mujeres TRANS también enfrentan tasas extremadamente altas de ITS, incluida la infección por el VIH. La infección por VIH es de particular importancia para la epidemiología del VPH; un metanálisis de 2018 encontró que con la coinfección por el VIH, el riesgo de adquirir el VPH se duplica y la tasa de eliminación del VPH se reduce aproximadamente a la mitad (35).

Los virus herpes simple 1 y 2 (VHS-1, VHS-2) son virus envueltos con genoma de ADN de doble cadena, pertenecientes a la familia *Herpesviridae*. Son agentes neurotrópicos, con una alta seroprevalencia que se incrementa con la edad. Tienen como único reservorio el hombre y se transmiten principalmente a través del contacto estrecho con secreciones orales (VHS-1) o genitales (VHS-2) entre un huésped susceptible y una persona infectada, con o sin lesiones visibles (36, 37).

La infección por VHS es frecuente en todo el mundo. El VHS-1 se transmite generalmente por contacto oral y provoca una infección en la zona bucolabial (herpes orolabial), aunque también, debido a las prácticas sexuales, puede provocar herpes genital. El VHS-2 se transmite

principalmente por vía sexual y causa herpes genital. La infección con estos agentes provoca una infección latente que persiste toda la vida con síntomas que pueden reaparecer a lo largo los años, con mayor o menor frecuencia, en dependencia del estado inmune del individuo (38).

Según los datos más actualizados disponibles por la OMS, 3 700 millones de personas menores de 50 años (67% de la población) tenían infección por VHS (labial o genital) (39). Las infecciones se adquieren mayoritariamente durante la infancia y se estima que el herpes genital por VHS-2 afecta a unos 491 millones de personas de 15 a 49 años (13% de la población) en todo el mundo (39). El VHS-2 infecta a las mujeres el doble que a los hombres porque la transmisión sexual es más eficaz del hombre a la mujer. La prevalencia aumenta con la edad, aunque el mayor número de infecciones ocurre en adolescentes (38).

En Estados Unidos, en 2018, se diagnosticaron 572 000 nuevas infecciones del VHS-2 en adolescentes mayores de 15 años y adultos jóvenes (40). Las manifestaciones genitales del VHS tienen mayor relevancia clínica en personas con inmunosupresión congénita o adquirida, como es el caso de los pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos e individuos seropositivos al VIH, este último grupo muestra las mayores tasas de incidencia y complicaciones (39).

Para el VHS-2, las infecciones en los Estados Unidos aparecen aproximadamente en el 60% de los casos y suelen tener lesiones más graves con evolución crónica y una mayor excreción asintomática en el tracto genital, particularmente aquellos individuos seropositivos al VIH con inmunosupresión avanzada. En varios estudios se notifica que las personas con coinfección por el VIH y el VHS-2 tienen un aumento transitorio de las úlceras genitales por VHS-2 después del inicio de la terapia antirretroviral (41, 42). Las lesiones ulcerativas inusuales también pueden presentarse como una manifestación del síndrome de reconstitución inmunitaria (43).

Las poblaciones clave, como los HSH y TRANS, mayormente aquellos individuos coinfectados con el VIH, constituyen los grupos de riesgo más vulnerables para adquirir la infección por VHS, en los que se estima una prevalencia de un 14,3%. A nivel mundial se reportan pocos estudios en estas poblaciones de riesgo, lo cual constituye un problema de salud, ya que en la actualidad este virus es uno de los agentes más frecuentes transmitidos por vía sexual (44).

Actualmente las técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos son las más recomendadas para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas en la fase de infección aguda, más allá del cultivo y el aislamiento, técnicas laboriosas, costosas y otrora pruebas de oro. Dentro de las técnicas moleculares, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés, *Polymerase Chain Reaction*)

(PCR) en tiempo real (PCR-TR) cuenta con ventajas como: elevadas sensibilidad y especificidad, cercanas al 100%, rapidez (tiempo de respuesta de pocas horas), que permiten realizar de modo efectivo el diagnóstico a partir de muestras obtenidas por métodos poco invasivos como son la orina e hisopado vaginal autocolectado, y el hisopado rectal (45).

En Cuba, no se cuenta con información amplia y actualizada sobre la prevalencia de las ITS en diferentes grupos poblacionales, principalmente en poblaciones clave. Específicamente las infecciones producidas por CT, VPH y VHS constituyen problemas de salud poco explorados en dichas poblaciones. Este es un problema reconocido por el ministerio de salud pública de Cuba (MINSAP), identificado en el “Plan Estratégico Nacional (PEN) para la prevención y control de las ITS el VIH/SIDA y las Hepatitis 2019-2023” y que además forma parte de las prioridades estratégicas a trabajar por el país en el nuevo PEN para el periodo 2024-2028 (4).

Con respecto a la infección por CT en Cuba, los escasos reportes publicados han sido principalmente estudios realizados en pequeñas muestras de mujeres con infertilidad, seropositivas al VIH o con alguna sintomatología del tracto genital inferior (TGI); en las cuales se han encontrado tasas de infección variables entre 1 y 6%, aproximadamente (46-51). Sin embargo, un trabajo publicado recientemente en muestras urogenitales de adolescentes y jóvenes informa una frecuencia de infección por CT de 12,5% en pacientes con signos y síntomas de ITS, con una mediana para la edad de 18 años, aspecto con gran repercusión para la salud sexual y reproductiva de las adolescentes investigadas (52).

Referente a la infección por VPH en población cubana se han desarrollado estudios moleculares en grupos de mujeres mayores de 30 años con diferentes diagnósticos citológicos, donde la prevalencia es de un 76,1%, con predominio los VPH-AR 16, 18, 31 y 45, asociados a lesiones de alto grado o CaCU (53), mientras que en mujeres con citología negativa la frecuencia de infección es de un 14,8%, y el VPH 16 es el más común (23%) (54). Además, se ha estudiado la infección anal por VPH en hombres seropositivos al VIH, con historia de otras ITS. En este grupo de riesgo se identificó una alta prevalencia (89,3%), con predominio de los VPH-AR (78,6%). Los genotipos 16, 11, 6, 18 fueron los más frecuentes y el VPH 18 estuvo asociado a lesiones de alto grado precursoras de cáncer anal (55). Hasta el momento no existen estudios realizados en Cuba en población TRANS o en individuos que practican sexo transaccional.

Existe muy poca información sobre la frecuencia de infección y complicaciones por VHS en población cubana con riesgo elevado de ITS. Un estudio publicado en 2016 para la detección

molecular del VHS-2 en pacientes masculinos cubanos que asistían a consulta de ITS, que además presentaban úlceras genitales, reporta una prevalencia de 51,3% del VHS-2 (48). Esta cifra indica la necesidad de profundizar en el estudio de la prevalencia de este agente y sus complicaciones más frecuentes en poblaciones de riesgo, como es el caso de las poblaciones clave, sobre las que no existe información disponible.

Por todo lo antes expuesto, se llevará a cabo la presente investigación en individuos sexualmente activos, con el objetivo de conocer la frecuencia de la infección por CT, VPH y VHS en poblaciones clave de diferentes provincias de Cuba. Asimismo, se determinará la asociación de estas ITS con variables microbiológicas, sociodemográficas y clínico-epidemiológicas.

I.1. OBJETIVOS

I.1.1. General

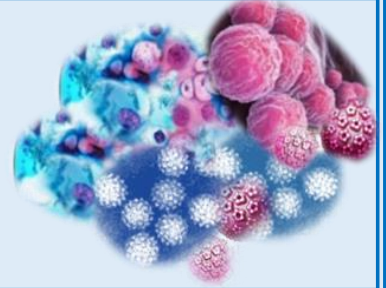
Determinar la frecuencia de infecciones de transmisión sexual y su asociación con variables microbiológicas, sociodemográficas y clínicoepidemiológicas en poblaciones clave en Cuba. Febrero-diciembre 2023.

I.1.2. Específicos

1. Caracterizar desde el punto de vista sociodemográfico y clínicoepidemiológico, a las poblaciones clave objeto de estudio en el periodo de estudio.
2. Determinar la frecuencia de infección por *Chlamydia trachomatis*, virus del papiloma humano y virus del herpes simple en poblaciones clave de diferentes provincias de Cuba.
3. Identificar los genotipos del virus del papiloma humano y serotipos del virus del herpes simple en las muestras positivas.
4. Definir la asociación entre las infecciones de transmisión sexual identificadas y las variables microbiológicas, sociodemográficas y clínicoepidemiológicas.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO



II. MARCO TEÓRICO

II.1. *Chlamydia trachomatis*

II.1.1. Historia de la Infección por *Chlamydia trachomatis*

Las referencias de las infecciones causadas por *Chlamydia trachomatis* (CT) datan desde tiempos remotos. En el papiro de Ebers (1500 a. C), conocido como el documento médico más antiguo del hemisferio occidental, se describen bien las características clínicas del tracoma, así como su tratamiento (56). Este padecimiento se señala también en la antigua Grecia y en Roma durante los siglos V y I a. C, respectivamente. Incluso se sabe que la padecieron algunos personajes relevantes de la historia (47). En la primera década del siglo XX se establece, de manera convincente, la asociación de *C. trachomatis* con las infecciones oculares y genitales, además se esclarecen los factores clave de la epidemiología y la clínica de esta afección (47, 57). En el año 1959, Jones, Collier y Smith obtienen el primer aislamiento de *C. trachomatis* de material genital, al cultivar este microorganismo a partir de un exudado ocular de un niño con conjuntivitis de inclusión y de las secreciones del cérvix de la madre (57).

II.1.2. Taxonomía

En el año 1999 se realiza una extensa revisión taxonómica de la familia *Chlamydiaceae*, basada en los estudios genéticos (58, 59). La figura 1 muestra la clasificación taxonómica de la familia (58, 60, 61).

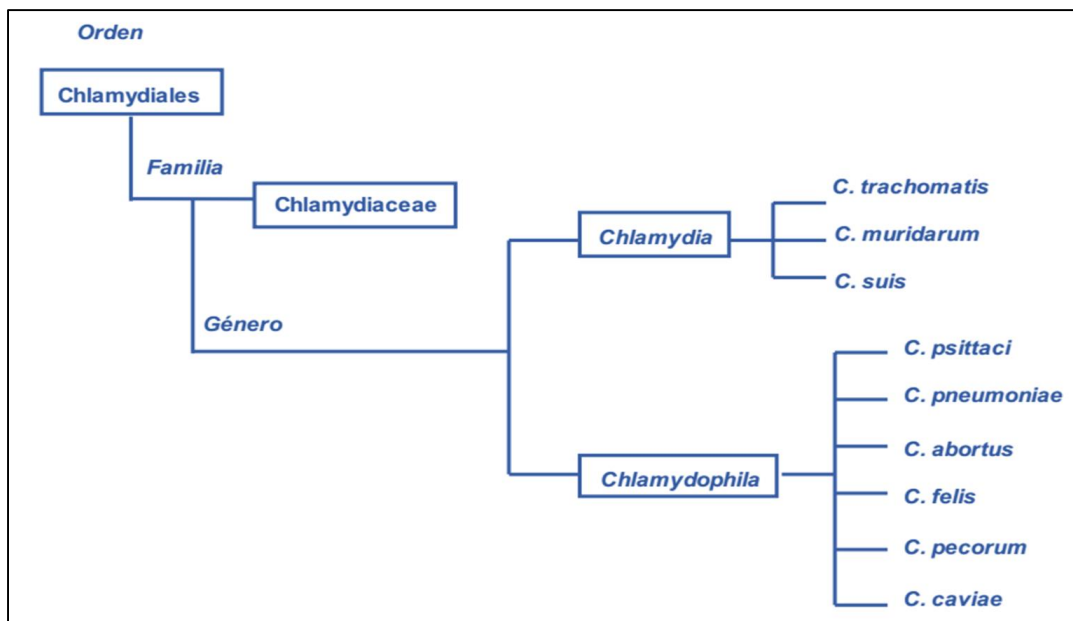


Figura 1. Clasificación taxonómica de la familia *Chlamydiaceae*. **Fuentes:** (58, 60, 61).

La especie *C. trachomatis* permanece en el género *Chlamydia* y constituye el agente etiológico más común de las infecciones del tracto urogenital; mientras que, *C. pneumoniae* y *C. psittaci*, se incluyen en el nuevo género *Chlamydophila* y causan infecciones frecuentes del tracto respiratorio (62-64). Otras especies se incluyen también en ambos géneros, pero constituyen patógenos humanos infrecuentes (59, 63) (Figura 1).

II.1.3. Estructura y composición antigénica

Los miembros de la familia *Chlamydiaceae* se consideran pequeñas bacterias inmóviles, de forma esférica (cocoides), que miden alrededor de 0,2 a 1 µm de diámetro, en dependencia del estado morfológico durante su multiplicación en el citoplasma de las células hospederas (65, 66). Existen dos formas morfológicas fundamentales: los cuerpos elementales (CE) y los cuerpos reticulados (CR). Los primeros constituyen la forma infectante y extracelular, tienen un diámetro de 0,2 a 0,4 µm, poseen un centro electrodense, una pared multilaminar rígida y son los responsables de la transmisión de una célula a otra. Mientras que, los CR constituyen una forma no infecciosa, intracelular y replicativa, con un tamaño mayor que los CE (alrededor de 0,5 a 1 µm de diámetro) (67-69). Desde el punto de vista osmótico los CR son frágiles por carecer de puentes proteicos (59, 67).

La pared celular de las clamidias es similar a la de las bacterias gramnegativas, pues posee un elevado contenido de lípidos y carbohidratos. Además, está compuesta por una membrana externa y otra interna. Sin embargo, carece de la capa de peptidoglicano bacteriano típico, a pesar de que el genoma contiene los genes necesarios para su síntesis (61, 68, 70). Las clamidias contienen ácido ribonucleico (ARN) y ácido desoxirribonucleico (ADN) (59, 70).

El genoma de estas bacterias es pequeño y circular. En *C. trachomatis* contiene 1 042 519 pares de bases (pb), con una composición de 58,7% de Adenina-Timina y codifica para 894 proteínas (71).

Dentro de los componentes antigénicos de mayor importancia en la familia *Chlamydiaceae* se encuentran: Los antígenos específicos de grupo (género). Son lipopolisacáridos (LPS) termoestables que contienen ácido 2-ceto-3-desoxioctónico como componente inmunodominante y están presentes en la membrana externa de los CE y CR durante todo el ciclo de multiplicación. Los antígenos específicos de especie o de serovar (serotipo), son principalmente proteínas termolábiles, asociadas con la membrana externa (65, 70).

El complejo de proteínas de la membrana externa de *C. trachomatis* está constituido

principalmente por: la proteína principal de la membrana externa (MOMP, del inglés *major outer membrane protein*) y dos proteínas ricas en cisteína, la proteína OMP2 y la lipoproteína OMP3 (OMP, del inglés: *outer membrane protein*). Ambas proteínas también se conocen como OmcA y OmcB, respectivamente (72, 73).

La MOMP es la más inmunogénica, tiene un peso molecular (PM) de 40 kDa y constituye el 60% del total de las proteínas de la membrana externa. Se sitúa en la envoltura de los CE y CR, y está codificada por el gen *ompA* (también llamado *omp1*) (74-76). Se compone de cinco dominios o regiones constantes y cuatro regiones variables, que constituyen los sitios de mayor antigenicidad. Los dominios uno, dos y cuatro contienen epítopes específicos, que responden a cambios nucleotídicos en el gen *omp1* y permiten la tipificación de *C. trachomatis* en sus diferentes variantes (77, 78).

En la actualidad, se describen 19 genovares de *C. trachomatis*. Los genovares A, B/Ba y C se asocian con el tracoma; los genovares D/Da, E, F, G/Ga, H, I/Ia, J, y K se vinculan con las infecciones neonatales y del tracto urogenital. Mientras que, los genovares L1, L2/L2a y L3 causan el LGV (79, 80).

La MOMP desempeña también un papel importante en la patogénesis de las infecciones por *C. trachomatis*, pues además de funcionar como adhesina, provee rigidez a los CE, lo que depende de la presencia de puentes disulfuro entre sus moléculas y otras proteínas ricas en Cisteína. Además, al constituir una porina que interviene en la incorporación de nutrientes esenciales (72, 81, 82).

Las proteínas de choque térmico (Hsp, del inglés, *heat shock proteins*) constituyen otras de las estructuras proteicas identificadas en la envoltura de las clamidias. Presentan una elevada inmunogenicidad y desde el punto de vista filogenético, se encuentran entre las proteínas más conservadas. Entre ellas predominan la Hsp60 y la Hsp10, que intervienen en la inmunopatogénesis de las infecciones genitales crónicas causadas por *C. trachomatis* y sus secuelas (embarazo ectópico e infertilidad) (83, 84).

II.1.4. Ciclo de desarrollo

Las especies de clamidia poseen un ciclo peculiar de replicación que se desarrolla en las células eucariotas del hospedero. El ciclo se inicia con la adhesión de los CE infecciosos y de pequeño tamaño a las microvellosidades de las células susceptibles a través de los receptores de glucosa-amino-glicano. Luego éstos penetran al interior de la célula y permanecen en los

fagosomas citoplasmáticos, donde tiene lugar el ciclo de multiplicación (68, 85).

Una vez que los CE alcanzan su madurez en el interior de las células, en ellos se producen cambios morfológicos importantes que los reorganizan y transforman en CR metabólicamente activos de mayor tamaño (0,5 a 1 μm), en un tiempo de 6 a 8 horas. Estos CR sintetizan ADN, ARN, proteínas y mantienen su replicación por fisión binaria durante las siguientes 18 a 24 horas, formando los cuerpos de inclusión, en el interior de los fagosomas. Los cuerpos de inclusión se detectan con facilidad mediante tinciones histológicas.

Durante las 24 a 48 horas posteriores a la infección, muchos CR revierten a CE y alrededor de las 72 horas salen al exterior, para infectar de nuevo a otras células (67, 86).

A continuación, se muestra una representación del ciclo de desarrollo de *C. trachomatis* en las células del hospedero (Figura 2).

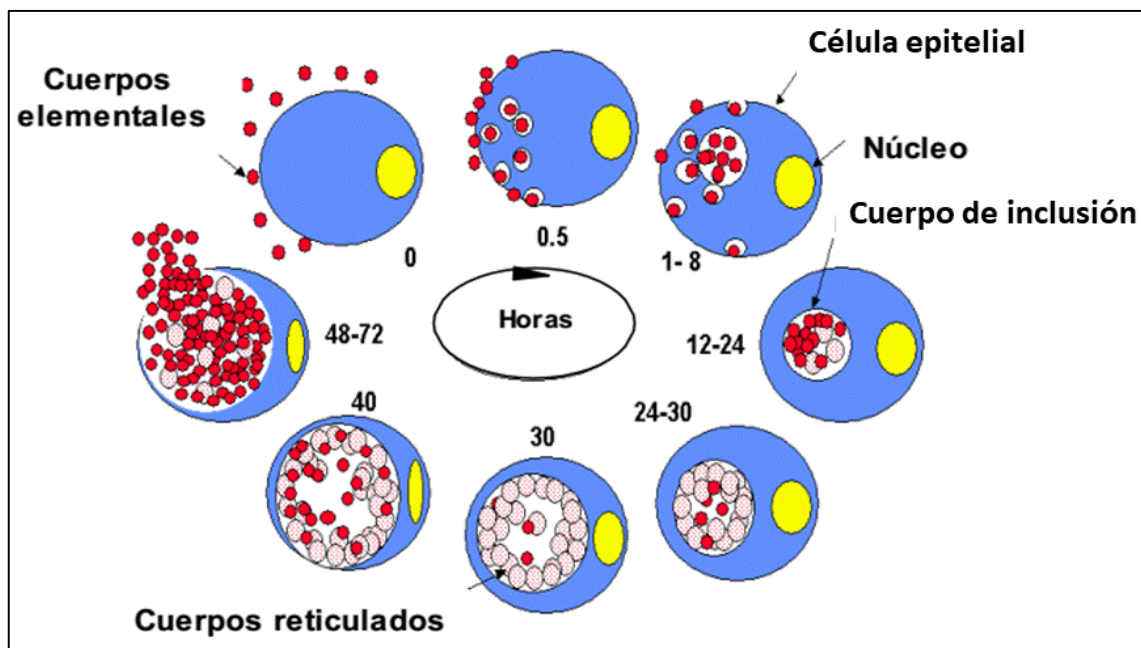


Figura 2. Representación del ciclo de desarrollo de *C. trachomatis*. **Fuente:** <https://sitios.quimica.unam.mx/departamento/bacteriologia/20101/clamidia.pdf>

II.1.5. Epidemiología de la infección urogenital por *C. trachomatis*

En la actualidad, la infección producida por *C. trachomatis* se considera la ITS de origen bacteriano más común (9). Según los datos por la OMS en su última actualización del 2020, cada año se notifican en el mundo alrededor de 129 millones de casos nuevos de infección por *C. trachomatis* (10). Solo en los Estados Unidos durante el 2020 se notificó un total de 1 579 885 casos, aproximadamente 481,3 casos por cada 100 000 habitantes, convirtiéndola en la

afección más frecuentemente notificada en ese país, lo cual representó una disminución del 13 % en la tasa de incidencia con respecto al año anterior (10).

La prevalencia global de CT en mujeres entre 15 y 49 años se estima en un 4,2% y 2,7% en los hombres. En la mayoría de los países los grupos con mayor incidencia son las adolescentes entre 15-19 años, seguidas de las jóvenes de 20-24 años, e individuos jóvenes en general (11-13). El riesgo de infección se incrementa en HSH y personas TRANS, donde se estima entre un 9% y 10,8%, siendo los grupos de riesgo más vulnerables para adquirir esta infección y otras ITS, en comparación con la población general. Esto potencia la adquisición del VIH al compartir las mismas vías de transmisión y múltiples factores de riesgo.

II.1.5.1. Epidemiología molecular de la infección por *C. trachomatis*

La infección por CT presenta un único ciclo de replicación intracelular, donde causa una amplia variedad de manifestaciones clínicas, las cuales están vinculadas en muchos casos, a diversas variantes del patógeno (genovares) (80).

Entre las 19 variantes descritas, las más prevalentes en todo el mundo son los genovares D, E y F, que representan el 70% de las variantes urogenitales. Aunque varios estudios informan asociaciones de genovares específicos con grupos de riesgo particulares (genovares G, D, J y L2b con HSH, mientras que los genovares E y F son más frecuentes en poblaciones heterosexuales). Esto está relacionado con la conducta sexual, más que con el tropismo específico del serovar-tejido. Baxand y cols., también encontraron diferencias en los genovares rectales dominantes entre HSH y mujeres. Aunque este estudio estuvo limitado por el pequeño tamaño de la muestra, los genovares G (40%) y E (28%) fueron los más prevalentes en las muestras de los 25 especímenes rectales obtenidos de HSH. Por otra parte, los genovares D (27,7%) y E (21,3%) fueron más frecuentes entre 47 muestras rectales de mujeres heterosexuales (87).

En Europa se han realizado varios estudios donde se identifica la circulación de los genovares A-K y L1-L3. Sin embargo, la entidad clínica más frecuente es el LGV y se han podido detectar todos sus genovares (88, 89).

Estudios realizados en Austria demuestran que la mayoría de los pacientes con patologías del tracto genitourinario están infectados con el genovar E (50,1%), mientras que los genovares F, D/Da y G/Ga, se detectan en el 16,2%, 9,7% and 9,0%, respectivamente. Los genovares J (6,0%), K (4,7%), H (2,7%), B/Ba (1,0%), y I/Ia (0,5%), son menos frecuentes. Sin embargo, se puede detectar el genovar B/Ba relacionado tanto con patologías genitales como con afecciones oculares

de la conjuntiva (79).

Entre los años 2006 y 2010 se detectó en Suecia, una variante de CT (genovar E), que presenta una delección de 377 pb en el plásmido críptico. Esta variante genética es conocida como la variante sueca nvCT, por su amplia diseminación en Suecia, debido a sus ventajas genéticas para multiplicarse en la población de ese país, aun cuando no se asocia a una mayor patogenicidad (90). En Latinoamérica no se ha reportado la presencia de dicha variante, sin embargo, en México, en 2019, se realizó un amplio estudio en 2339 muestras endocervicales y se detectó una nueva variante de CT. Aunque dicha variante tiene un elevado porcentaje de homología (98%) con la cepa sueca nvCT en el gen *omp1*, se clasificó como un genovar diferente, genovar D, debido a que su secuencia en el gen *pmpA*, la ubica en un clúster diferente, por la presencia de una inserción de 44 pb. Este hallazgo conduce a nuevas investigaciones para demostrar si la mutación detectada conduce a modificaciones en el tropismo y la patogenicidad de la nueva variante mexicana de CT (91). De estos estudios se deduce la relevancia de los estudios de epidemiología molecular de *C. trachomatis* en diferentes regiones geográficas y grupos de riesgo.

II.1.6. Manifestaciones clínicas

II.1.6.1. Infecciones urogenitales

Entre las infecciones urogenitales producidas por *C. trachomatis* se destacan: la cervicitis en la mujer y la uretritis en el hombre (92).

En la mujer, la infección se localiza de forma selectiva en el cérvix, sitio donde produce una cervicitis mucopurulenta (20 a 50% de los casos). Esta afección puede acompañarse de edema, ectopia cervical y sangramiento endocervical, producto de la inflamación del epitelio (93, 94). La infección cursa de manera asintomática entre el 70 a 90% de los casos (95, 96), lo que favorece el ascenso de *C. trachomatis* al tracto genital superior. En este sitio anatómico puede ocasionar EPI y desencadenar complicaciones como el embarazo ectópico, el dolor pélvico crónico y la infertilidad por daño tubárico (93). La uretritis constituye otra de las manifestaciones clínicas, ésta puede asociarse o no con la infección cervical y se caracteriza por disuria y piuria (97).

Chlamydia trachomatis constituye el principal agente etiológico de las UNG en los varones (35 a 50% de los casos). Alrededor de 50% de los infectados permanecen asintomáticos, lo que conlleva a un diagnóstico tardío, así como al desarrollo de proctitis, prostatitis y epididimitis asociada con oligospermia e infertilidad (98, 99). Se señala que el 15% de los

casos de proctitis entre los HSH se asocia con *C. trachomatis*. En la mayoría de estos individuos la proctitis cursa de forma asintomática, aunque pueden manifestar secreción rectal y dolor durante la defecación (100).

II.1.6.2. Linfogranuloma venéreo

El LGV constituye la forma clínica más severa de la infección genital producida por *C. trachomatis*. Se distribuye de forma esporádica en Norteamérica, Australia y Europa, pero tiene una elevada prevalencia en África, Asia y Sudamérica (101). Los HSH se consideran los más susceptibles a la enfermedad (102-104). En Holanda el LGV aumentó de 86 casos en 2011 a 270 casos en 2017. Entre los HSH positivos para LGV, las proporciones de HSH VIH negativos asintomáticos aumentaron de 17,4% a 45,6% y de 31,4% a 49,3%, respectivamente, entre 2011 y 2017. Entre los HSH sometidos a pruebas de detección rectal de CT, la positividad para LGV aumentó del 0,12% al 0,33% entre los VIH negativos y se mantuvo estable alrededor del 2,5% entre los VIH positivos. Entre los HSH sometidos a pruebas de LGV, la positividad de padecer esta patología aumentó del 2,1% al 5,7% entre los VIH negativos, y del 15,1% al 22,1% entre los VIH positivos (104).

El estado inicial de esta infección se caracteriza por la presencia de una lesión papulosa o ulcerada, pequeña e indolora en el sitio de la infección (pene, uretra, glándula y escroto) en el hombre; o en la pared vaginal, el cuello y la vulva de la mujer. Los ganglios linfáticos regionales también se afectan, convirtiéndose en bubones fluctuantes y dolorosos (105-107).

II.1.7. Diagnóstico de laboratorio

La obtención de las muestras clínicas constituye un factor crítico del rendimiento diagnóstico en los estudios microbiológicos y adquiere mayor importancia en las infecciones urogenitales por *C. trachomatis* (108). Está bien documentado que la mala calidad de las muestras afecta la sensibilidad del cultivo celular y de las técnicas inmunológicas, mientras que su efecto sobre las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, del inglés, *Nucleic Acid Amplification Tests*) es menor, por tratarse de técnicas con una mayor sensibilidad (60).

II.1.7.1. Muestras

Dado que *C. trachomatis* afecta específicamente a las células epiteliales y la infección es intracelular, las muestras clínicas para cultivo deben obtenerse mediante un raspado vigoroso de las mucosas en el sitio anatómico donde ocurre la excreción y la multiplicación del microorganismo. Los sitios para la obtención de las muestras urogenitales son la uretra, el

endocervix, el ano, el recto. La orina constituye una muestra útil para las técnicas de diagnóstico rápido y de biología molecular (109, 110). Asimismo, los exudados vaginales autocolectados constituyen muestras útiles con probada efectividad para el diagnóstico molecular de CT y otras ITS. La auto-recolección de la muestra vaginal ofrece ventajas sobre la toma de muestras en consultas especializadas. Se ha podido evaluar la precisión del auto-muestreo en comparación con el muestreo clínico, para informar su aplicación en poblaciones asintomáticas y sintomáticas. Una revisión sistemática de 21 estudios en los que se utilizó el auto-muestreo para detectar ITS indica que concuerda en parámetros muy similares con la toma de muestra por especialistas para pruebas moleculares en la detección de las ITS (111).

II.1.7.2. Cultivo celular

El cultivo celular constituye el método más específico (100% de especificidad) para diagnosticar las infecciones por *C. trachomatis* (112-114). Entre las líneas celulares utilizadas se encuentran, las McCoy (línea celular de origen sinovial), las HeLa (línea celular de carcinoma cervicouterino) y las Hep2 (línea celular de carcinoma laríngeo). El cultivo celular tiene la desventaja de ser costoso, demorado y complejo desde el punto de vista técnico, por todos estos inconvenientes muchos laboratorios no lo utilizan (71, 108, 115). Su sensibilidad se afecta por la obtención de muestras inadecuadas y pérdida de la viabilidad del microorganismo durante el transporte de las mismas. En condiciones ideales su sensibilidad no excede de 70 a 85% (59, 68, 115).

II.1.7.3. Métodos de detección de antígenos

Entre las técnicas basadas en la determinación de antígenos de *C. trachomatis* se destacan, la IFD que utiliza un AcM conjugado con fluoresceína y los ELISA (Análisis de Inmunoabsorción Ligado a Enzima, del inglés *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*) (60, 114, 115). La sensibilidad de cada uno de estos métodos varía, sobre todo, cuando se utilizan muestras uretrales de hombres y de pacientes asintomáticos (59).

La IFD ofrece mejores resultados en las muestras endocervicales y uretrales de pacientes sintomáticos y es útil en las poblaciones con una elevada prevalencia de la infección. Sin embargo, no es muy práctica cuando se procesa un gran número de muestras, pues estas deben conservarse en cámara oscura y observarse en un período no mayor de siete días. Además, su ejecución requiere de un personal especializado en microscopía de fluorescencia y en la identificación de los CE (116). La IFD tiene una sensibilidad de 75 a 85% y una

especificidad de 98 a 99%, cuando se compara con el cultivo celular. No obstante, su sensibilidad es menor, (alrededor de 70%) cuando se confronta con las NAAT (117, 118).

II.1.7.4. Pruebas de diagnóstico rápido

Las pruebas de diagnóstico rápido están diseñadas para utilizar en las consultas médicas, como un apoyo al diagnóstico clínico (114, 119). Estas técnicas permiten realizar el diagnóstico de *C. trachomatis* en alrededor de 20 a 30 minutos y para su realización no requieren de un equipamiento costoso o sofisticado, ni de un personal con alta calificación. Su resultado tiene una interpretación cualitativa y se comercializan en envases individuales. Aunque son menos sensibles (alrededor de 50%) que los ensayos convencionales, permiten indicar el tratamiento inmediato a los pacientes y minimizan las pérdidas que se producen durante el seguimiento de los mismos. Su principio es similar al de los ELISA, pues utilizan también anticuerpos dirigidos contra el LPS de la cubierta y están sujetos también a las reacciones cruzadas con otras bacterias (120-122).

II.1.7.5. Métodos moleculares

Dentro de las principales tecnologías utilizadas para el diagnóstico microbiológico de las infecciones urogenitales por *C. trachomatis* se encuentran: las reacciones de hibridación de los ácidos nucleicos, con el empleo de sondas y las reacciones de amplificación de los ácidos nucleicos. Con el advenimiento de las NAAT, que muestran una sensibilidad superior, los ensayos de hibridación han sido reemplazados. Las NAAT pueden detectar una sola copia genómica y no necesitan que el microorganismo esté viable. También son muy específicas, las más adecuadas para cualquier población y tipo de muestra, incluso para las no invasivas tomadas en individuos del sexo masculino (orina del primer chorro) y en las mujeres (exudados vaginales) (116, 123-125).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas del inglés, *polymerase chain reaction*) es la NAAT más utilizada para el diagnóstico de *C. trachomatis*, por su fácil implementación en los laboratorios y por estar disponible de forma comercial en múltiples plataformas (60). Entre estos sistemas están, la PCR en tiempo real (PCR-TR) de diferentes casas comerciales, entre ellas la m2000 de *Abbott* y la PCR Cobas 4800 CT/NG y la PCR Cobas TaqMan CT, estos últimos con la identificación simultánea de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* mediante una PCR múltiple (125, 126).

Basado en los resultados obtenidos en diversos estudios multicéntricos realizados a nivel mundial, el CDC recomienda estas técnicas por su sensibilidad y especificidad tanto en los estudios de cribado poblacional, como para el diagnóstico en pacientes sintomáticos (63, 116). Se estima que tienen una buena especificidad (98 a 99%) y sensibilidad (90 a 95%), por lo que, en estos momentos se consideran el nuevo patrón de referencia para las muestras de la uretra, del cérvix y de orina (118, 127). A pesar de su elevada especificidad existe la posibilidad de obtener resultados falsos positivos (por contaminación) y falsos negativos (por la presencia de inhibidores) (118, 127).

La tipificación molecular de *C. trachomatis* se basa, principalmente, en el gen *omp1* de la MOMP, mediante el análisis del polimorfismo de los fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *Restriction Fragment Length Polymorphism*) o la secuenciación del mismo una vez amplificado por PCR (71, 108, 128). Los estudios de aislamientos clínicos demuestran que los genovares D, E y F son los más comunes en diferentes regiones del mundo (71, 108).

II.1.8. Prevención, control y tratamiento

La prevención y el control de las infecciones urogenitales causadas por *C. trachomatis* se basan en fomentar la práctica de un sexo seguro y en modificar las conductas de riesgo, así como realizar la identificación y el tratamiento oportuno de aquellas personas sospechosas de padecer la infección y de sus parejas sexuales, con el objetivo de reducir la prevalencia y evitar las complicaciones (10).

En el tratamiento de estas infecciones se emplean, como fármacos de primera línea, los que actúan sobre la síntesis de proteínas y los ácidos nucleicos, en particular, las tetraciclinas y entre ellas, la Doxiciclina, así como los macrólidos (15). Como primera línea de tratamiento se utiliza la Doxiciclina (100 mg cada 12 horas) durante siete días y como tratamiento alternativo la Azitromicina con dosis única (1g, vía oral). Esta última es uno de los fármacos más activos y constituye un avance en la terapéutica debido a su eficacia y prolongada biodisponibilidad. Ambos fármacos consiguen una curación en más de 95% de los casos, tanto en los hombres como en las mujeres no gestantes. También se usa la Eritromicina a una dosis de 500 mg cada seis horas durante siete días y la Ofloxacina de 200-400 mg, 2 veces al día por 7 días (15, 129, 130).

II.2. Virus del papiloma humano

II.2.1. Historia del virus del papiloma humano

La naturaleza infecciosa de las verrugas, una de las manifestaciones clínicas de la infección por virus del papiloma (VP), fue reconocida por los ancestros griegos y romanos. Sin embargo, hasta el siglo XIX fueron consideradas como formas de sífilis o gonorrea. La naturaleza infecciosa de las verrugas humanas fue confirmada a principios de 1990, cuando se demostró la transmisión de la enfermedad a partir de filtrados libres de células obtenidos de lesiones (131).

En la segunda mitad de la década de 1980 se estudiaron con profundidad aspectos clínicos y experimentales sobre los VPH después que se reconociera su importancia médica (132, 133), empleando fundamentalmente ensayos de transformación in vitro que permitieron el análisis de las funciones involucradas en la proliferación celular. En esta misma década, el interés de los investigadores y especialistas se focalizó hacia todos aquellos tipos virales asociados a lesiones genitales. Actualmente se consideran los VPH como los agentes virales que constituyen la mayor causa de los cánceres humanos de origen epitelial (23), encontrándose en casi el 100% de los casos de CC y asociándose con otros cánceres anogenitales y orofaríngeos (134, 135).

II.2.2. Clasificación y taxonomía viral

Inicialmente los VP se clasificaron junto a los Poliomavirus en la familia *Papovaviridae*. Estos virus fueron agrupados porque comparten muchas características, incluyendo un genoma de ADN circular de doble cadena, una cápsida icosaédrica de 72 capsómeros, un virión no envuelto. Además, en ambos virus el núcleo es el sitio para la replicación del ADN y el ensamblaje viral. Sin embargo, la secuenciación del genoma de los VP, indicó que la organización genética de estos virus difiere de la de los Poliomavirus y que la transcripción es unidireccional a diferencia de la transcripción bidireccional de los Poliomavirus. El establecimiento de estas diferencias y otras desde el punto de vista clínico, trajo como consecuencia que el Comité Internacional de Taxonomía de Virus clasificara los VP en una familia independiente, la *Papillomaviridae* (136). Hasta la actualidad se han identificado 189 tipos de VP y más de 200 de VPH, y alrededor de 50 asociados a infecciones del tracto anogenital (137).

La clasificación actual se propone cubrir esta amplia gama de homología estableciendo: género, especie, tipos o genotipos, subtipos y variantes. La categoría más abarcadora es el género. Los VP se dividen en 29 géneros, cada uno de los cuales está designado por una letra del alfabeto griego. Al ser el número de géneros superior al de letras, se utiliza el prefijo "dyo", que significa por segunda vez,

continuando después de Omega-VP con Dyodelta-VP. Con esta clasificación, los VPH se agrupan en 5 de los 29 géneros: Alfa, Beta, Ganma, Mu y Un. El resto de los géneros están constituidos por VP animales (137).

Dentro de los genotipos puede haber subtipos, los cuales comparten de un 90% a un 98% de homología; y variantes, las cuales tienen más de un 98% de homología entre ellas (137). Mientras que existen relativamente pocos subtipos, hay muchas variantes que han sido identificadas, fundamentalmente para VPH 16, el genotipo estudiado con mayor intensidad debido a su importancia médica (137). También se han descrito variantes para los genotipos de VPH 18, 31, 52 y 58 (138). Los VPH con mayor importancia médica son los pertenecientes al género Alfa. La mayoría de estos infectan principalmente mucosas y genitales externos. De estos, los genotipos asociados al CC y a otros tumores malignos, son denominados como genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) y forman parte de las especies 5, 6, 7, 9 y 11 (139, 140). El VPH 16, genotipo encontrado con mayor frecuencia en el CC, es miembro de la especie 9, mientras que el VPH 18 que es el siguiente genotipo más comúnmente asociado al CC, está incluido en la especie 7. Por otro lado, el VPH 6 que causa la mayoría de las verrugas genitales, forma parte de la especie 10 y está incluido dentro de los genotipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR) (141).

II.2.3. Estructura y replicación viral

II.2.3.1. Estructura viral

Los VPH son un grupo de partículas virales pequeñas, que presentan un genoma de ADN de doble cadena y pertenecen a la familia *Papillomaviridae*. Son virus desnudos y de talla pequeña, capaces de provocar lesiones epiteliales de origen maligno, aunque también constituyen la causa de una amplia gama de lesiones proliferativas de naturaleza benigna. La cápsida viral presenta simetría icosaédrica, tiene un diámetro de 55 nm y está compuesta por 72 capsómeros, de los cuales 60 son hexonas y el resto pentonas. Está formada por dos proteínas estructurales; una de ellas denominada L1 que se conoce como la proteína mayoritaria de la cápside y la otra proteína estructural, L2, que se conoce como proteína minoritaria de la cápsida al representar un menor porcentaje dentro de la misma. Ambas proteínas son codificadas por el virus. Al ser virus desnudos, los VPH son relativamente resistentes al calor y a los solventes orgánicos, incluso muestran una resistencia y estabilidad mayor que otros virus no envueltos (141).

II.2.3.2. Organización genómica y proteínas virales

La partícula viral de los VPH está formada por una sola molécula de ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8 kb, que contiene 8 marcos abiertos de lectura (MAL). Todos los MAL están localizados en una de las dos cadenas del ADN viral y la otra cadena contiene pequeños MAL no conservados, por lo que se asume que es no codificante (142, 143) (Figura 3). El contenido guanina-citosina de la mayoría de los VPH es de 42% y el ADN constituye aproximadamente el 12% del peso del virión. Las cadenas codificantes presentan aproximadamente 10 MAL, que se denominan tempranos (E, del inglés *early*) o tardíos (L, del inglés *late*) en dependencia de su localización en el genoma con respecto al origen de replicación (143).

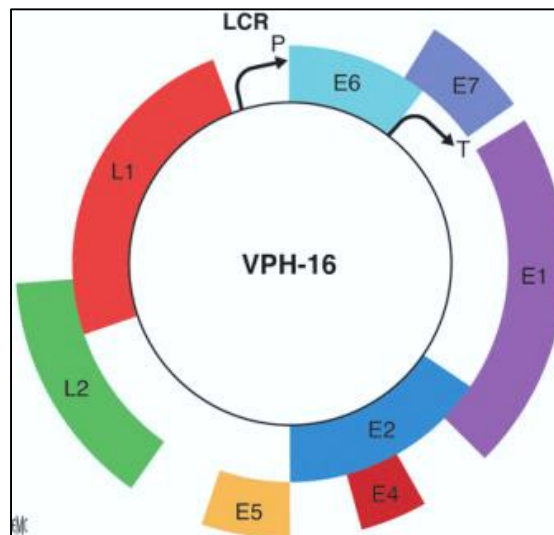


Figura 3. Organización genómica del virus del papiloma humano. Se utiliza el prototipo del genotipo 16. **Fuente:** (142, 143). Abreviaturas: **VPH:** virus del papiloma humano; **LCR:** del inglés, *Long Control Region* (Región larga de control).

La región E codifica las proteínas tempranas E6, E7, E1, E2, E4 y E5 (143, 144). Estas proteínas están involucradas en la persistencia del genoma viral, en la replicación del ADN y en la activación del ciclo de división celular, además de estar asociadas con la transformación celular y la regulación de los genes virales, (145-149). La región L codifica las proteínas estructurales L1 y L2 que solo se expresan en células infectadas, que se encuentran en la fase productiva de viriones (150). Entre las regiones E y L se encuentra una región de control (LCR, del inglés *long control region*), que no contiene secuencias codificadoras, pero posee promotores y amplificadores importantes en la regulación de la transcripción de los genes virales. Esta región constituye el 10% del genoma del virus (151).

II.2.3.3. Replicación viral y diferenciación del epitelio

El ciclo de replicación del VPH está estrechamente vinculado a la diferenciación del epitelio que infecta. Este virus puede acceder a las células epiteliales basales en división, a través de abrasiones microscópicas y adherirse a las células mediante moléculas presentes en la superficie celular. La entrada del virus es a través de endocitosis, una vez dentro de la célula, se produce el desnudamiento y el genoma circular del virus se transporta al núcleo. Tras la división de la célula infectada, el genoma episomal que se encuentra en el núcleo se replica entre 20 y 100 copias y se mantiene en las células hijas. Esto ocurre a través de la fijación del genoma viral a los cromosomas celulares, mediante el factor de replicación/transcripción del virus, E2, siguiendo el mismo patrón establecido para el VPB 1 (152). Se plantea que durante la primera fase de la infección en las células de la monocapa basal, sólo se expresan las proteínas virales de la replicación E1 y E2, con el fin de establecer y mantener bajos números de copia de los genomas virales (153). Aunque las oncoproteínas E6 y E7 también se expresan al inicio de la infección, la línea temporal exacta de los primeros eventos en el ciclo de replicación del virus es difícil de evaluar. Esto es porque todavía es técnicamente muy difícil infectar células epiteliales y seguir el curso de la infección con VPH. La infección puede persistir en la célula madre infectada y sus células hijas en la capa basal del epitelio durante un largo período de tiempo, hasta varios años. La persistencia se considera el factor de riesgo principal para la progresión tumoral (154). Sin embargo, una infección productiva requiere que a partir de la división de las células madres basales se formen células hijas con la capacidad de diferenciarse en las capas epiteliales superiores. Comúnmente, después de la diferenciación, las células epiteliales dejan de dividirse y comienza la diferenciación terminal. Es importante destacar que, en las células epiteliales infectadas con VPH-AR la acción concertada de las oncoproteínas E5, E6 y E7 y sus proteínas asociadas p53 y pRb, respectivamente, reactiva la división celular, inhibe la apoptosis y suprime la diferenciación epitelial (155). La reactivación de la división celular permite además la amplificación del genoma del virus, provocando la producción de miles de copias. Por último, luego de la diferenciación de la capa epitelial granular, las proteínas de la cápsida del virus, L1 y L2, se expresan y encapsidan los genomas virales recién sintetizados. La liberación de los nuevos viriones depende de la rotura mecánica de las células infectadas desprendidas de la última capa del epitelio (156).

II.2.4. Epidemiología de las infecciones anogenitales con VPH

La infección anogenital con VPH es la ITS con mayor incidencia en el mundo, pues cerca del 80% de la población sexualmente activa está infectada por estos virus (157). De los 40 genotipos de VPH

que se asocian con infecciones de la mucosa anogenital, 15 tipos virales están involucrados, en diferente grado, en los procesos neoplásicos y son denominados como genotipos de alto riesgo oncogénico (158, 159). Dentro de estos genotipos de alto riesgo oncogénicos se encuentran los VPH 16, 18, 26, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 y 85. Están incluidos 22 genotipos considerados de bajo riesgo o de riesgo desconocido: VPH 6, 11, 13, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90 y 91 (139). El VPH 16 es el más frecuente de los genotipos oncogénicos, responsable del 50% de los casos de CC, mientras que el VPH 18 está involucrado en el 14% de los mismos (160).

La adquisición de la infección es muy común sobre todo en adolescentes y personas jóvenes, con el inicio de las relaciones sexuales, cada vez en edades más tempranas de la vida (161). La gran mayoría de las infecciones genitales con VPH se transmiten por vía sexual a través de contacto con las superficies mucosas y cutáneas de individuos previamente infectados por los distintos genotipos de VPH; mediante el acto sexual, con o sin penetración, incluyendo el contacto genital-genital, genital-oral, genital-manual y genital-anal (162). Esta ITS no está eficientemente controlada por la carencia de antivirales específicos y por el limitado acceso en el mundo, al programa de inmunización actual (23).

II.2.4.1. Infecciones anogenitales en hombres

La prevalencia de la infección con VPH en hombres ha sido estudiada de manera más activa en los últimos 5 años. Se estima que, en dependencia del sitio anatómico, la prevalencia de la infección con VPH en la población masculina oscila entre un 1% a un 84% (163). El cáncer anal es raro en la población general masculina (alrededor de un caso por 100 000 personas por año), pero su incidencia es elevada en determinadas poblaciones, como los HSH negativos al VIH (20 casos por 100 000 personas por año) y hombres VIH positivos que tienen sexo con mujeres (30 casos por 100 000 personas por año). Esta cifra puede superar los 100 casos por 100 000 personas por año en HSH con VIH, debido a una mayor exposición anal al VPH y a la inmunosupresión relacionada con el VIH (28). La incidencia de cáncer anal está aumentando en los países de ingresos altos y una proporción sustancial de este aumento entre los hombres puede atribuirse al VIH (29-31). Sin embargo, sobre las poblaciones TRANS, existe muy poca información (32-34).

II.2.5. Manifestaciones clínicas

II.2.5.1. Lesiones benignas en la mucosa anogenital

Los condilomas en su forma clásica son floridos y exofíticos (condiloma acuminado), aunque también pueden ser en forma de espícula, pápula, planos, pigmentados, invertidos y otras formas micropapilares (141). Aparecen generalmente en adultos jóvenes, en individuos con marcada promiscuidad sexual, en HSH y personas TRAN, siendo este último uno de los grupos con más frecuencia de infección (164). Estas lesiones se localizan en los hombres, en el pene, alrededor del ano, en el periné y menos frecuentemente en el escroto. En las mujeres, se localizan en el introito vaginal, la vulva, el ano, el periné y raras veces en el cérvix uterino (141).

II.2.5.2. Lesiones malignas en la mucosa anogenital

Los VPH pueden infectar otras regiones genitales que estén constituidas por un epitelio plano escamoso. La presencia de VPH, generalmente del genotipo 16, se ha detectado con frecuencia en cánceres de vulva, vagina y pene (165-167).

Dentro de las poblaciones clave, la mayor parte de las investigaciones se centran en el papel del VPH en el desarrollo del CaCU en mujeres que practican sexo transaccional y en HSH seropositivos y seronegativos al VIH. Sin embargo, sobre las poblaciones TRANS, existe muy poca información (32-34). Las mujeres TRANS también enfrentan tasas extremadamente altas de ITS, incluida la infección por el VIH. La infección por VIH es de particular importancia para la epidemiología del VPH; un metanálisis de 2018 encontró que con la coinfección por el VIH, el riesgo de adquirir el VPH se duplica y la tasa de eliminación del VPH se reduce aproximadamente a la mitad (35).

II.2.6. Diagnóstico de las infecciones con VPH

Las infecciones con VPH son precedidas por una respuesta inmune humoral frente a la proteína mayoritaria de la cápsida y estos anticuerpos se mantienen detectables por varios años, debido a esto, no se puede diferenciar mediante un ensayo serológico, las infecciones pasadas de las infecciones presentes (168). A esto se le añade que estos virus no se propagan en cultivos de células convencionales. Por consiguiente, las metodologías adecuadas para el diagnóstico de las infecciones con VPH son las técnicas de biología molecular que permiten la detección de los ácidos nucleicos del virus (169).

II.2.6.1. Métodos de hibridación de ácidos nucleicos

Inicialmente la hibridación de ácidos nucleicos fue utilizada en sus múltiples variantes (hibridación Southern Blot, hibridación *in situ* e hibridación Dot blot) para la detección del genoma de VPH en muestras clínicas de tejidos o células infectadas. A pesar de que estas técnicas generaban resultados confiables, fueron sustituidas por técnicas más específicas y sensibles. Las desventajas fundamentales de estas técnicas incluyen la baja sensibilidad, la necesidad de elevadas concentraciones de ácidos nucleicos purificados y procedimientos laboriosos y demorados (170).

II.2.6.2. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Esta técnica es muy sensible, específica y ampliamente utilizada en el diagnóstico de VPH debido a la incapacidad de estos virus para replicarse en cultivos celulares y por la poca validez de las pruebas serológicas (171). Los protocolos de PCR que se utilizan para la detección de VPH generalmente emplean cebadores degenerados o consenso tales como: MY09/11, PGMY09/11, GP5+/GP6+ y SPF (172, 173), los cuales permiten la amplificación de un gran número de genotipos en una misma reacción. Estos cebadores amplifican regiones conservadas del genoma de VPH dentro del gen L1 (174). Los cebadores que se han utilizado más frecuentemente en estudios clínicos y epidemiológicos, son los conocidos como MY09/11 que se caracterizan por incluir bases degeneradas, lo cual permite la amplificación de aproximadamente 30 genotipos diferentes en una reacción única (175, 176). Luego de la amplificación, los genotipos pueden identificarse mediante secuenciación nucleotídica, análisis con enzimas de restricción, hibridación con sondas específicas o por una RCP adicional con cebadores específicos (169).

II.2.6.3. PCR en tiempo real (PCR-TR) para la detección del VPH

Las ventajas de esta técnica en el diagnóstico de las infecciones con VPH son, la capacidad para determinar el valor de la carga viral en lesiones de diferente grado, la detección de múltiples genotipos en una misma reacción (debido al uso de diferentes fluorocromos que emiten fluorescencia durante la amplificación), la detección de ácidos nucleicos en pequeñas concentraciones, la reproducibilidad, rapidez y aplicabilidad a muestras clínicas coinfectadas con múltiples genotipos. Para la detección de los genotipos se utilizan cebadores específicos que amplifican segmentos de interés para cada tipo de VPH (177).

La PCR-TR permite determinar, además la presencia de ARNm de las oncoproteínas virales E6 y E7. Estas proteínas son las responsables de la transformación celular, por lo tanto la presencia de

ARNm de E6/E7 puede ser un marcador específico para el diagnóstico de las lesiones precursoras de cáncer (178).

II.2.6.4. Métodos comerciales para la detección de ácidos nucleicos de VPH

Se han desarrollado diversos métodos comerciales que permiten la detección y tipificación de los VPH más relevantes desde el punto de vista clínico. A principio de los a 2000 se introdujeron las técnicas Amplicor HPV test (Roche *Diagnostics*, EE.UU) y Linear Array HPV Genotyping test (Roche *Diagnostics*, EE.UU). Posteriormente se comenzaron a emplear técnicas de genotipado amplio como Innolipa HPV Genotyping Extra (Innogenetics, Bélgica), Biopat kit (Biotools, España) y Clart Papillomavirus 2 (Genómica, España). Las técnicas mencionadas anteriormente se basan en la amplificación del genoma viral, sin embargo, se han aprobado otros protocolos para el diagnóstico *in vitro* que se basan en la hibridación directa del ácido nucleico viral, sin previa amplificación, como es el caso del estuche Hybrid Capture 2 HPV DNA Test (Qiagen, Alemania) (169, 179).

Actualmente existen múltiples ensayos de PCR-TR para la detección y genotipado del VPH, entre las que se encuentran Cervista HPV 16/18 (Hologic, EE.UU), que es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la detección cualitativa de 14 tipos de VPH-AR en muestras cervicouterinas que ha sido validada analítica y clínicamente. Este sistema no hace la identificación por genotipo específico de VPH, pero permite la detección de VPH 16 y 18. Fue aprobado por la FDA en 2009 para usarla en conjunto con la citología cervical en mujeres mayores de 30 años (180).

El sistema Cobas 4800 (Roche *Diagnostics*, EE.UU) es una prueba cualitativa *in vitro* que detecta 14 tipos de VPH-AR y fue validada clínicamente en el año 2011. Puede detectar 12 genotipos de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), y reporta específicamente los genotipos de alto riesgo 16 y 18. La técnica utiliza el gen de β globina como control interno para la integridad, extracción y amplificación de la muestra. Esta prueba fue aprobada por la FDA para tamizaje primario. El equipo está totalmente automatizado, facilitando el flujo de trabajo del laboratorio; consta de un termociclador Cobas Z y el software necesario para la realización de la PCR-TR, usando cebadores para la región L1 del VPH. El procedimiento incluye el procesamiento de muestras con la extracción de ADN y el análisis final de la PCR-TR, no presenta reactividad cruzada con genotipos de bajo riesgo oncogénico. Además, es mínimo el contacto que el profesional tiene con la muestra, evitando así posibles contaminaciones. Este equipo puede realizar 96 pruebas en aproximadamente 5 horas. Las ventajas de este equipo son: reducción del tiempo de procesamiento

y de trabajo; reducción de los movimientos repetitivos; reducción del riesgo de los errores debidos a la fatiga; reducción de la producción de residuos de riesgo biológico; y reducción de los costos al eliminar la necesidad de reactivos adicionales. Entre las limitaciones indicadas por el fabricante se encuentra que la prueba debe realizarla personal con experiencia en el empleo de técnicas de PCR y en la utilización del sistema Cobas 4800 (181).

El estuche comercial Abbott RealTime HPV (Abbott, EE.UU) es una prueba similar a la Cobas 4800 que permite detectar 14 genotipos de VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). Esta prueba reporta, de manera separada a los otros dos genotipos de alto riesgo, 16 y 18. Se basa en un proceso cualitativo *in vitro* completamente automatizado que fue validado clínicamente en el año 2013, de acuerdo a los requerimientos internacionales para su uso en el tamizaje en mujeres a partir de los 30 años. El equipo está compuesto por una unidad m2000sp que se encarga de purificar el ácido nucleico y un analizador m2000rt que realiza la PCR-TR. Se utiliza una mezcla de múltiples cebadores y sondas para la amplificación y detección de ADN de los VPH-AR. Como control de calidad interno de las células cervicales, colectadas en citología en medio líquido, se utiliza el gen de β globina. El tiempo de respuesta del proceso es de seis a ocho horas para 96 muestras y depende del método utilizado para la extracción de ADN, que no necesariamente se tiene que realizar con el mismo sistema (182).

II.2.7. Prevención y control

II.2.7.1. Prevención de la transmisión sexual

La prevención primaria de las enfermedades provocadas con VPH involucra la educación a la población sobre prácticas sexuales seguras. Los programas de educación sexual elaborados por los Ministerios de Salud podrían prevenir la transmisión de las infecciones con VPH y disminuir el riesgo de desarrollar lesiones asociadas a esta infección. El conocimiento de la población de cuáles son los principales factores de riesgo para la infección con VPH y el desarrollo de las lesiones es un aspecto importante en la estrategia de prevención. La abstinencia sexual o el sexo protegido mediante el uso del condón, son las conductas más seguras para prevenir las infecciones anogenitales con VPH. Aunque se puede disminuir el riesgo manteniendo relaciones monógamas, limitando el número de parejas sexuales y evitando el comienzo de las relaciones sexuales a edades tempranas. El manejo de estas conductas de riesgo podría prevenir la infección con VPH y contribuir a la disminución de la incidencia de CaCU y otros tumores anogenitales como el cáncer anal (183).

II.2.7.2. Vacunación como método de prevención del CaCU

En el año 2006 se aprobaron por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*), dos vacunas contra VPH, una tetravalente y otra bivalente. Las dos vacunas fueron diseñadas con fines profilácticos para la prevención, en mujeres, de los cánceres de cérvix uterino, vulva y vagina, asociados a los VPH-AR más frecuentes (16 y 18). Aunque en los ensayos clínicos no se evaluó su impacto en la prevención del cáncer anal (CA) en mujeres y hombres, teóricamente, debido a su fisiopatología, un porcentaje importante de los carcinomas de células escamosas (CCE) de ano pudiera ser prevenible con la vacunación contra VPH empleando dichas vacunas (184). De hecho, se han obtenido resultados post vacunación que demuestran la reducción de las lesiones anales premalignas (NIA II/III) asociadas a las infecciones por VPH 16 y 18 (184).

En el caso de la vacuna tetravalente su diseño, además de los genotipos 16 y 18 también incluye los tipos de VPH 6 y 11 para la prevención de las verrugas genitales causadas por estos genotipos virales, que son los más comunes en dichas lesiones (185). Ambas vacunas, por ser profilácticas, se incluyen en los programas de inmunización preferentemente a edades tempranas, antes del comienzo de las relaciones sexuales (186). La vacuna tetravalente Gardasil® (producida por Merck y Co, Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EEUU) se utiliza en mujeres que se encuentran entre los 9 y los 26 años (187). La vacuna bivalente Cervarix® (producida por GlaxoSmithKline, Rixensart, Bélgica) está aprobada para su uso en mujeres entre 9 y 25 años (188). Ambas están compuestas por la proteína L1 de los VPH, que es un antígeno potente cuando se inocula por vía parenteral o intradérmica y genera una respuesta duradera con títulos elevados de anticuerpos neutralizantes. La expresión de L1 mediante la tecnología de ADN recombinante en levaduras *Saccharomyces creviceae* produce partículas vacías tipo virus (VLP, del inglés *virus like particles*) que se autoensamblan sin capacidad infecciosa, pero con su conformación intacta. La vacuna tetravalente Gardasil® está compuesta por VLP formados por L1 de los cuatro genotipos 6, 11, 16 y 18.

En diciembre de 2014 se aprobó por la FDA, la nueva vacuna profiláctica Gardasil®9, diseñada para prevenir la infección con nueve genotipos de VPH (189). Dicha vacuna incluye VLP, obtenidas también por vía recombinante expresadas en levaduras de la misma especie, contra los cuatro genotipos que incluye la vacuna tetravalente Gardasil®, pero además incluye VLP de otros cinco genotipos de VPH-AR: 31, 33, 45, 52 y 58. Gardasil®9 está indicada para administrarse a mujeres que no han iniciado las relaciones sexuales, con edades comprendidas entre los 9 y los 26 años de edad. Su aplicación previene las siguientes enfermedades: cáncer cervicouterino, de vulva, de vagina y cáncer anal causados por los tipos incluidos en su diseño; además, las verrugas genitales o

condilomas causados por los genotipos de VPH 6 y 11. Previene también las lesiones premalignas o displásicas en las mismas localizaciones anatómicas. Está indicada y aprobada para su uso en jóvenes masculinos, entre los 9 y los 15 años de edad para la prevención del CA y las lesiones precursoras causadas por los genotipos incluidos en la formulación vacunal. El uso de Gardasil®9 puede prevenir entre 70% y 95% de los cánceres anogenitales y el mismo porcentaje de las infecciones por VPH (190, 191).

II.2.7.3. Vacunación como método de prevención del cáncer anal

La elevada prevalencia de infecciones con VPH y lesiones precursoras de cáncer anal en hombres inmunocomprometidos, fundamentalmente en HSH, representa un desafío único para la prevención de enfermedades asociados al VPH a través de la vacunación. Se han realizado varios ensayos de vacunación que han tenido como objetivo fundamental evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas contra el VPH en estas poblaciones. Uno de ellos fue realizado por Palefsky y cols., en el 2011 en HSH saludables que se encontraban entre los 16 y los 26 años. En esta investigación se demostró la reducción, con la vacunación, de lesiones premalignas (NIA II/III) asociadas a infecciones con VPH 16 y 18 (192). En otros estudios se muestra que las vacunas aprobadas son inmunogénicas y bien toleradas en la población seropositiva a VIH, aunque los títulos de anticuerpos producidos son más bajos que los detectados en individuos seronegativos a VIH, utilizados como controles (193).

El uso más eficaz de la vacuna contra VPH requiere su administración antes del inicio de las relaciones sexuales, que, de acuerdo con las directrices, implica vacunar a niñas y niños entre las edades de 11 y 12 años. Como todas las mujeres están en riesgo de padecer cáncer de cuello uterino, la vacuna claramente beneficia a las niñas, pero el cáncer anal es sólo un riesgo significativo en ciertos subgrupos de la población. Desafortunadamente, estos subgrupos particulares como los HSH y los seropositivos a VIH, son a menudo imposibles de identificar a la edad apropiada para intervenir con la vacunación. Desde un punto de vista práctico, la única manera de llegar a estos grupos de riesgo en el momento ideal es vacunar universalmente a todos los niños a una edad temprana (184).

II.2.8. Opciones terapéuticas en la actualidad

No hay una terapia antiviral específica, por lo que, la mayoría de los tratamientos son esencialmente abrasivos y/o citodestructivos, o están dirigidos al estímulo del sistema inmune. Estas terapias pueden dividirse en métodos quirúrgicos, químicos e inmunomoduladores (194).

Entre las terapias quirúrgicas se incluyen la crioterapia, la terapia con láser y la electrocirugía. La escisión quirúrgica ofrece como ventaja la eliminación rápida de las lesiones, con frecuencias entre un 80% y un 90% de los casos. Sin embargo, las recurrencias son de un 25% a un 39%, aproximadamente (195).

Los métodos químicos se basan fundamentalmente en el efecto citotóxico. Estos agentes son ampliamente utilizados en el tratamiento de las verrugas genitales (196). Estos son preparados tópicos que eliminan a las células en contacto, independientemente de si están o no infectadas con VPH, mediante mecanismos quimo-destructivos y anti-proliferativos (197). Entre estos agentes, los más empleados son la podofilina, el ácido tricloro acético y el 5-flúor-uracilo (197, 198).

Los inmunomoduladores basan su efecto contra la infección con VPH en la modulación de la respuesta inmune innata estimulando la secreción de interferones de tipo I y otras citoquinas proinflamatorias, por células dendríticas, macrófagos y queratinocitos. Entre los inmunomoduladores que se han utilizado más comúnmente contra la infección y las patologías asociadas está el Imiquimod y los interferones obtenidos por vía recombinante (199).

II.3. Virus del herpes simple

II.3.1. Historia del virus del herpes simple

La infección por el virus del herpes simple (VHS) fue descrita en la antigua Grecia, donde Hipócrates documentó las primeras lesiones causadas por VHS y los llamó herpes (derivado de la palabra griega *herpeína*-reptil, arrastrarse) porque las lesiones aparecían cerca entre sí, eran vesiculares en la boca, y llagas en los labios. Juan Astruc, el médico del rey Luis XIV, publicó el libro “*De Morbis Veneris*” en el que escribió sobre el herpes genital después del estudio de la enfermedad venérea en las prostitutas francesas, seguido del escrito por de-Fournier, en 1896, sobre el diagnóstico y tratamiento del herpes genital (200). Aunque el VHS fue reconocido como un agente infeccioso en el último cuarto del siglo XIX, pasaron años antes de establecer la asociación entre el VHS y las infecciones recurrentes. En la década de 1930, uno de los hitos de la biología del VHS fue la observación hecha por Andrews y Carmichael, de que las infecciones recurrentes ocurrieron solo en adultos que portaban anticuerpos neutralizantes. El VHS fue el primer herpesvirus descrito en humanos y se encuentra entre los virus más intensamente. Pasaron más de 40 años desde el momento de su aislamiento hasta que Schneeweis y cols., demostraron que eran de hecho dos serotipos de VHS, virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) (200).

II.3.2. Clasificación y taxonomía viral

La familia *Herpesviridae* incluye más de 200 miembros, actualmente hay ocho que causan enfermedades en los seres humanos (201). Los herpesvirus humanos se agrupan en tres subfamilias *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* y *Gammaherpesvirinae*, basado en la estructura del genoma, tropismo tisular, efectos citopatológicos y localización de la infección latente, así como en la patogenia de la enfermedad y su manifestación clínica. Los virus de herpes humanos son los virus del herpes simple de los tipos 1 y 2, el virus de la varicela zoster (VVZ), el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus (CMV), los virus de los herpes humanos 6 y 7 (VHH6 y VHH7) y el virus del herpes humano tipo 8 (VHH8), relacionado con el sarcoma de Kaposi (202).

II.3.3. Estructura y replicación viral

II.3.3.1. Estructura viral

El VHS es un virus que presenta un genoma de ADN lineal de doble cadena, envuelto por una cápside icosaédrica compuesta de 162 capsómeros. El virión es esférico con 186 nm de diámetro, con picos de glicoproteínas anclados a la envoltura (203). El genoma consta de dos componentes covalentemente vinculados, designados como L (largo, del inglés *Long*) y S (corto, del inglés *Short*). Cada componente está formado por secuencias únicas (UL y US, respectivamente) flanqueadas por regiones de secuencias repetidas e invertidas, que facilitan la replicación del genoma (202). El ADN presenta un peso molecular de 150 kpb, con un contenido de Guanina más Citosina del 68 % para HSV-1, y 69% para HSV-2 (204). La cápsida está compuesta por las proteínas virales VP5, VP19C, VP23, VP24, VP26, y la proteína codificada por el gen UL6 (205). El tegumento está compuesto de más de 20 proteínas importantes en la regulación del ciclo replicativo viral. Entre ellas están las transductoras del factor α (α -TIF), conocidas como VP16, implicadas en la transcripción de genes inmediatos tempranos, VP22, responsable de degradar el ARNm viral en el citoplasma de la célula huésped, y VP1-2 que puede desempeñar un papel en la liberación de ADN en el poro nuclear durante la entrada viral. La envoltura consiste en una bicapa lipídica y ancla aproximadamente 11 glicoproteínas virales, cuatro de las cuales se encuentran (gB, gD, gH y gL) que son esenciales para la entrada del virus en células (203).

II.3.3.2. Replicación viral

La infección se inicia por la adsorción, mediada por glicoproteínas que se unen a las cadenas de glucosaminoglucanos, presentes en la superficie celular. Entre ellos el heparán sulfato (HS), se considera el principal receptor de unión del VHS a la célula, y tiene un papel clave en la adherencia

de las glicoproteínas C (gC) y B (gB) en el superficie de la célula diana (206). La interacción de las gC y gB con receptor HS es lábil hasta que ocurre la participación de la gD en el proceso. Varios receptores celulares para la gD se conocen como mediadores de entrada de los herpesvirus (HVEM). Las más estudiadas son las nectinas 1 y 2, y una forma específica de HS llamada 3-Osulfatada sulfato de heparán (3-OS HS) (207). Cuando la gD interactúa con uno de estos receptores, su cadena polipeptídica sufre un cambio conformacional que permite la interacción con el heterodímero gH/gL. Esta interacción expone la fusión de varios dominios de la gB y del heterodímero que conducen a la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática de la célula diana (206).

Después que entra en el citoplasma, la nucleocápsida es transportada a través de los microtúbulos del citoesqueleto a un núcleo poro de la membrana, donde se libera el ADN viral en el núcleo. En el núcleo celular, la proteína del tegumento VP16 forma complejos con una proteína celular llamada factor de células huésped (HCF) e interactúa con la proteína de unión a octámero Oct-1, asociada al ADN viral, formando el activador o complejo de preiniciación. El proceso de transcripción y replicación del genoma viral, así como el ensamblaje de las cápsidas de la progenie, tienen lugar dentro del núcleo (208). El ciclo lítico del VHS implica la expresión regulada de forma secuencial y coordinada de tres conjuntos de genes virales: α o temprano inmediato (IE), β o temprano (E) y γ o tardío (L). Después de la replicación del ADN, los genes γ están regulados por proteínas α y β . La formación de la cápsida ocurre a través de proteínas de andamiaje que son transportadas al núcleo (209). El proceso de replicación toma aproximadamente de 18 a 20 horas y la salida del virus en las células dependen de las glicoproteínas gD y gH (210).

II.3.4. Patogenia del VHS-1 y VHS-2

Inicialmente ambos virus infectan las células mucoepiteliales de un huésped susceptible y se replican en ellas, producen enfermedad en el lugar de la infección (infección primaria) y posteriormente establecen una infección latente de por vida en las neuronas que las inervan, seguida de periodos de recurrencia o reactivación viral. Los VHS-1 y VHS-2 se diferencian en las características de crecimiento y antigenicidad, y el VHS-2 tiene una mayor capacidad para causar una viremia, que va acompañada de una sintomatología sistémica semejante a la de la gripe. El VHS puede provocar infecciones líticas en la mayoría de las células e infecciones latentes en las neuronas (211-213). Generalmente, la inhibición de la síntesis macromolecular celular que induce el virus provoca citolisis, la degradación del ADN de la célula hospedadora, permeabilidad de la membrana, destrucción del citoesqueleto y senescencia de la célula. Además, se producen cambios visibles en la estructura nuclear y marginación de la cromatina, y se forman cuerpos de inclusión intranucleares

acidófilos de Cowdry de tipo A. Muchas cepas de VHS también inician la formación de sincitios. En los cultivos tisulares, el VHS destruye rápidamente las células, haciendo que adopten una morfología redondeada (214, 215).

La infección por el VHS se inicia a través de la membrana de la mucosa o por roturas de la piel. El virus se multiplica en las lesiones e infecta la neurona que las inerva, desplazándose por transporte retrogrado hasta el ganglio (los ganglios trigéminos en el caso del VHS bucal, y el ganglio sacro en el caso del VHS genital). Después de la reactivación, el virus volverá al punto inicial de infección y puede ser inaparente o bien provocar lesiones vesiculares. La respuesta asociada a linfocitos T cooperadores de tipo 1 (TH 1) y la respuesta provocada por los linfocitos T citotóxicos CD8, son necesarias para destruir las células infectadas y limitar la enfermedad, así como las recurrencias. Los efectos inmunopatológicos de las respuestas celulares e inflamatorias también son una de las causas principales de los signos de la enfermedad. Los anticuerpos dirigidos a las glicoproteínas del virus neutralizan las partículas víricas extracelulares, lo que limita su diseminación, pero es insuficiente para eliminar la infección, En ausencia de una inmunidad funcional mediada por células, la infección por VHS es más grave y puede extenderse hasta los órganos vitales y el cerebro (216, 217).

Existen diversos estímulos capaces de activar una recurrencia (p. ej., estrés, traumatismo, fiebre, luz solar ultravioleta, enfermedades inmunosupresoras). Estos estímulos desencadenan la replicación vírica en una célula nerviosa individual del interior del haz neuronal y permiten el desplazamiento retrogrado del virus a lo largo del nervio para causar lesiones que aparecen en el mismo dermatoma y localización en cada ocasión. Las infecciones recurrentes suelen ser menos graves, más localizadas y de menor duración que los episodios primarios, debido a la naturaleza de la diseminación y la existencia de las respuestas inmunitarias de memoria (218, 219).

II.3.5. Epidemiología de la infección por virus del herpes simple

La infección por VHS es frecuente en todo el mundo. El VHS-1 se transmite generalmente por contacto oral y provoca una infección en la zona bucolabial (herpes orolabial), aunque también, debido a las prácticas sexuales, puede provocar herpes genital. El VHS-2 se transmite principalmente por vía sexual y causa herpes genital (38).

Según los datos más actualizados disponibles por la OMS, 3 700 millones de personas menores de 50 años (67% de la población mundial) están infectados por VHS (labial o genital) (39). Las infecciones se adquieren mayoritariamente durante la infancia y se estima que el herpes genital por

VHS-2 afecta a unos 491 millones de personas de 15 a 49 años (13% de la población) en todo el mundo (39). El VHS-2 infecta a las mujeres el doble que a los hombres porque la transmisión sexual es más eficaz del hombre a la mujer. La prevalencia aumenta con la edad, aunque el mayor número de infecciones ocurre en adolescentes (38).

En Estados Unidos, en 2018, se diagnosticaron 572 000 nuevas infecciones del VHS-2 en adolescentes mayores de 15 años y adultos jóvenes (40). Las manifestaciones genitales del VHS tienen mayor relevancia clínica en personas con inmunosupresión congénita o adquirida, como es el caso de los pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos e individuos seropositivos al VIH, este último grupo muestra las mayores tasas de incidencia y complicaciones (39).

En los Estados Unidos, las infecciones aparecen aproximadamente en el 60% de los casos para el VHS-2 y suelen tener lesiones más graves con evolución crónica y una mayor excreción asintomática en el tracto genital, particularmente aquellos individuos seropositivos al VIH con inmunosupresión avanzada. En varios estudios se notifica que las personas con coinfección por el VIH y el VHS-2 tienen un aumento transitorio de las úlceras genitales por VHS-2 después del inicio de la terapia antirretroviral (41, 42). Las lesiones ulcerativas inusuales también pueden presentarse como una manifestación del síndrome de reconstitución inmunitaria (43).

Las poblaciones clave, como los HSH y TRANS, mayormente aquellos individuos coinfectados con el VIH, constituyen los grupos de riesgo más vulnerables para adquirir la infección por VHS, en los que se estima una prevalencia de un 14,3%. A nivel mundial se reportan pocos estudios en estas poblaciones de riesgo, lo cual constituye un problema de salud, ya que en la actualidad este virus es uno de los agentes más frecuentes transmitidos por vía sexual (44).

II.3.6. Manifestaciones clínicas de la infección por virus del herpes simple

El VHS-1 se transmite principalmente por contacto en la región oral y causa una infección oral alrededor de ella. Sin embargo, el VHS-1 también puede transmitirse al área genital a través del contacto buco-genital y causar un herpes genital. El VHS-2 se transmite por vía sexual, por contacto con las superficies genitales, la piel, las vesículas o los líquidos de la persona infectada y causa una infección en el área genital o anal (220, 221). Las lesiones se caracterizan por una vesícula transparente situada sobre una base eritematosa, que posteriormente progresa a lesiones pustulosas, úlceras y lesiones costrosas. La infección por VHS orolabial aparece en la primera etapa de la vida y posteriormente con las prácticas sexuales ocurren las infecciones por VHS-2, las que son cada vez

más precoces en adultos jóvenes, en individuos con marcada promiscuidad sexual, en HSH y personas TRAN, siendo este último uno de los grupos con mayor frecuencia de infección (222, 223).

II.3.7. Diagnóstico de la infección por virus del herpes simple

II.3.7.1. Cultivo celular

El aislamiento del virus es la prueba más definitiva para el diagnóstico de la infección por VHS, aunque en la actualidad se emplea principalmente con fines investigativos. El virus se puede obtener a partir de las vesículas, pero no de las lesiones con costra. Las muestras se recogen por aspiración del líquido de la lesión, o bien al aplicar un hisopo de algodón sobre las vesículas para inocular directamente los cultivos celulares. El VHS produce efecto citopático (ECP) tras un periodo de incubación de uno a tres días en células de adenocarcinoma cervical (HeLa), fibroblastos embrionarios humanos y otras células. Las células infectadas aumentan de tamaño y tienen un aspecto hinchado. Algunas cepas inducen la fusión de las células vecinas dando lugar a células gigantes multinucleadas (sincitios) (224, 225).

II.3.7.2. Reacción en Cadena de la Polimerasa

La RCP y la RCP-TR son muy sensibles, específicas y ampliamente utilizadas en el diagnóstico de herpes simple, tanto para VHS-1 como para VHS-2, a partir de muestras de lesiones, LCR (para casos con encefalitis), saliva, exudados vaginales y rectales o suero, en dependencia del cuadro clínico. Durante los periodos de latencia viral el PCR es negativo y por el contrario, se puede detectar un PCR positivo en saliva, suero y exudados en individuos con excreción viral asintomática (226).

II.3.7.3. Diagnóstico serológico

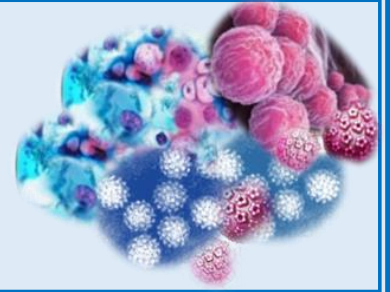
El diagnóstico serológico de la infección por VHS tiene principalmente valor epidemiológico, para conocer los niveles de prevalencia de infección en determinados grupos poblacionales, aunque en determinados casos (generalmente en las infecciones primarias) puede ser clínicamente valioso. Los anticuerpos aparecen entre cuatro y siete días después de la infección y alcanzan un pico entre dos y cuatro semanas. Los anticuerpos IgG persisten con fluctuaciones menores durante la vida del huésped, mientras que la IgM se detecta generalmente durante las infecciones primarias. Los métodos de detección disponibles incluyen neutralización, inmunofluorescencia y ELISA. El valor diagnóstico de los ensayos serológicos está limitado por los múltiples antígenos compartidos por VHS-1 y VHS-2. El uso de tipos específicos de anticuerpos anti VHS permite pruebas serológicas más específicas (227).

II.3.8. Prevención, control y tratamiento

La prevención y el control de la infección por el VHS-2 se basan en fomentar la práctica de un sexo seguro y en modificar las conductas de riesgo, así como en realizar la identificación y el tratamiento oportuno de aquellas personas sospechosas de padecer la infección y de sus parejas sexuales, con el objetivo de reducir la prevalencia y evitar las complicaciones (228).

El tratamiento para la infección por VHS, suprime la replicación viral y lleva el virus nuevamente al estado de latencia, pero no es capaz de eliminar la infección. Por ello, solo se emplea para revertir la sintomatología, disminuir las recurrencias del herpes simple sintomático y mejorar la calidad de vida. Como tratamiento más comunes se utilizan el Aciclovir 400 mg por vía oral tres veces al día durante 10 días, y como tratamiento alternativo el Famciclovir 250 mg por vía oral tres veces al día durante 10 días y el Valaciclovir 1 g por vía oral dos veces al día durante 10 días (15).

CAPÍTULO III
MATERIALES Y MÉTODOS



III. MATERIALES Y MÉTODOS

III.1. Tipo de investigación, diseño de estudio y contexto

Se realizó un estudio de corte transversal, con componente analítico desarrollado en el Laboratorio de ITS del Departamento de Virología, del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). El objetivo de la misma fue definir la frecuencia de por *Chlamydia trachomatis*, virus del papiloma humano y virus del herpes simple en poblaciones clave de diferentes provincias de Cuba, que incluyeron HSH y personas TRANS. Asimismo, se determinó la asociación de las ITS identificadas con variables microbiológicas, sociodemográficas y clínicoepidemiológicas. Igualmente se identificaron los genotipos del virus del papiloma humano y serotipos del virus del herpes simple, presentes en las muestras positivas y se establecieron posibles asociaciones con las variables antes mencionadas.

III.2. Definición de universo y muestra

El universo de estudio incluyó todos los HSH y personas TRANS de La Habana (LH), Matanzas (MT), Villa Clara (VC) y Santiago de Cuba (SC), que desearon participar en la investigación. Todos los casos se enrolaron en la investigación durante el período comprendido entre febrero de 2023 y diciembre de 2023, teniendo en cuenta que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: que fueran sexualmente activos, HSH, bisexuales, personas TRANS, personas que practican sexo transaccional, mentalmente competentes, y que aceptaron voluntariamente incorporarse a la investigación.

III.3. Operacionalización de las variables

En la tabla 1 se muestra la operacionalización de las variables para la detección de *Chlamydia trachomatis*, virus del papiloma humano y virus del herpes simple en poblaciones clave en diferentes provincias de Cuba durante el periodo febrero 2023 a diciembre 2023.

Tabla 1. Operacionalización de las variables para la detección de *Chlamydia trachomatis*, virus del papiloma humano y virus del herpes simple en poblaciones clave en diferentes provincias de Cuba.

Variables	Tipo	Escala	Descripción
<i>Edad en años</i>	Cuantitativa discreta por intervalos	<20 21-30 31-40 41-50 51-60 >60	Años cumplidos al momento de la entrevista
<i>Color de la piel</i>	Cualitativa nominal politómica	Blanca Mestiza Negra	Según color de la piel.
<i>Provincia de residencia</i>	Cualitativa nominal politómica	La Habana Matanzas Villa Clara Santiago de Cuba	Provincia donde residen permanentemente los pacientes. Según los datos del modelo de recogida de información.
<i>Escolaridad</i>	Cualitativa nominal politómica ordinal	Primaria Secundaria Pre-Univ. / Téc. Med. Universitaria	Último grado de escolaridad alcanzado.
<i>Situación laboral</i>	Cualitativa nominal politómica ordinal	Desempleado Cuentapropista Obrero Técnico Profesional	Labor que realiza para obtener sustento económico
<i>Estado civil</i>	Cualitativa nominal politómica	Soltero Casado Unión consensual Divorciado	Situación legal o no legal que conlleve a la convivencia y práctica o no de relaciones sexuales con una pareja de otro sexo.
<i>Hábitos Tóxicos</i>	Cualitativa nominal dicotómica	SI NO	Consumo diario u ocasional de cigarrillos, alcohol y/o drogas ilegales.
<i>Edad de inicio de las relaciones sexuales (en años)</i>	Cuantitativa discreta por intervalos	<13 13-15 16-18 >19	Años cumplidos al momento en que tuvo su primera relación sexual con penetración.
<i>Número de parejas sexuales en el último año previo al estudio</i>	Cuantitativa discreta por intervalos	0 1-5 6-10 11-20 >20	Número de personas con las que tuvo relación sexual con penetración en el último año previo al estudio.
<i>Número de parejas sexuales durante toda la vida sexualmente activa</i>	Cuantitativa discreta por intervalos	1-5 6-10 11-20 >20	Número de personas con las que tuvo relación sexual con penetración durante toda su vida sexualmente activa.
<i>Orientación, preferencia o tipo de práctica sexual</i>	Cualitativa nominal dicotómica	HSH Bisexual	Tipo de preferencia y práctica habitual de sexo con parejas sexuales del mismo sexo o de ambos sexos.

<i>Identidad de género</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Transexual No binario Hombre	Según la autodefinición de género.
<i>Práctica de sexo en grupo (con una o más personas)</i>	Cualitativa nominal dicotómica	SI NO	Si asiste frecuentemente a sitios públicos o privados donde realice prácticas sexuales con una pareja ocasional o en grupo
<i>Práctica de sexo transaccional</i>	Cualitativa nominal dicotómica	SI NO	Practica de relaciones sexuales a cambio de dinero, bienes, servicios, mercancías o privilegios.
<i>Uso de condón</i>	Cualitativa nominal dicotómica	SI No	Empleo del condón como método de protección durante todas las relaciones sexuales.
<i>Seropositivo al VIH</i>	Cualitativa nominal dicotómica	SI NO	Según información aportada por el participante
<i>Antecedentes de ITS</i>	Cualitativa nominal dicotómica	SI No	Antecedente de al menos una de las siguientes ITS: Herpes anogenital, condiloma, sífilis, gonorrea
<i>Antecedentes de Herpes anogenital</i>	Cualitativa nominal dicotómica	SI No	Antecedente de herpes anogenital, según un diagnóstico anterior clínico y de laboratorio, realizado por un facultativo (dato obtenido del modelo de recogida de información)
<i>Antecedentes de condiloma</i>	Cualitativa nominal dicotómica	SI No	Antecedente de condiloma anogenital, según un diagnóstico anterior clínico y de laboratorio, realizado por un facultativo (dato obtenido del modelo de recogida de información)
<i>Antecedentes de sífilis</i>	Cualitativa nominal dicotómica	SI No	Antecedente de sífilis, según un diagnóstico anterior clínico y de laboratorio, realizado por un facultativo (dato obtenido del modelo de recogida de información)
<i>Antecedentes de gonorrea</i>	Cualitativa nominal dicotómica	SI No	Antecedente de gonorrea, según un diagnóstico anterior clínico y de laboratorio, realizado por un facultativo (dato obtenido del modelo de recogida de información)
<i>PCR-TR para Chlamydia trachomatis</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Resultado positivo del PCR-TR por estuche comercial SACACE.
<i>PCR-TR para Chlamydia trachomatis post tratamiento</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Resultado positivo del PCR-TR por estuche comercial SACACE, posterior al tratamiento antimicrobiano.
<i>PCR-TR para Virus del Papiloma Humano</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Resultado positivo del PCR-TR para cada uno de los genotipos de VPH-BR 6 y11 y para cada uno de los de VPH-AR 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

<i>Infección múltiple con virus del papiloma humano</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Resultado positivo del PCR-TR para dos o más genotipos de VPH incluyendo VPH-BR 6 y 11 y VPH-AR 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.
<i>PCR-TR para virus del herpes simple</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Resultado positivo del PCR-TR para herpes simple tipos 1 y 2.
<i>Infección con al menos uno de los tres agentes investigados en el estudio</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Resultado positivo del PCR-TR de al menos uno de los tres agentes investigados (CT, VPH, VHS).
<i>Coinfección con dos o más agentes investigados en el estudio</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Resultado positivo del PCR-TR de dos o más agentes investigados en el estudio (CT, VPH, VHS).
<i>Coinfección con otros agentes causantes de ITS</i>	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Infección al momento del estudio con <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , y <i>Mycoplasma genitalium</i> .

Fuente: Modelo de recogida de información. **Abreviaturas:** **HSH:** hombres que tienen sexo con hombres; **Pre-Univ.:** Preuniversitario; **Téc. Med:** técnico medio; **ITS:** Infecciones de transmisión sexual; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **LGV:** linfogranuloma venéreo; **CT:** *Chlamydia trachomatis*; **VPH:** virus del papiloma humano; **VHS:** virus del herpes simple; **ITS:** infecciones de transmisión sexual; **PCR-TR:** del inglés: *Real Time Polymerase Chain Reaction* (Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real).

III.4. Técnicas y procedimientos

III.4.1. Muestras clínicas

Se colectaron muestras de orina e hisopados anales a los participantes HSH y TRANS involucrados en la presente investigación. Se utilizaron hisopos de dacrón para lograr la descamación de las células de la mucosa anal. Para ello los participantes siguieron las indicaciones de los profesionales pertenecientes a las instituciones donde se llevó a cabo el estudio. Se priorizó en todo momento la privacidad y seguridad de los pacientes involucrados (116, 229).

Para la toma de las muestras de orina se utilizó un frasco estéril de 50 mL (Corning; DELTALAB, S.L. Barcelona, España) y se colectaron alrededor de 30 mL del primer chorro de la primera micción, o teniendo en cuenta que el paciente hubiera estado al menos dos horas sin orinar, antes de la toma de la muestra.

Para la toma de muestra de exudado anal en pacientes HSH y personas TRANS se introdujo el hisopo a través del esfínter anal, rotando contra las criptas rectales para descamar células epiteliales,

y se dejó el hisopo en contacto con la mucosa anal entre 10 y 30 segundos para que se absorbieran los microorganismos y posteriormente retirarlo. Se debió evitar el contacto del hisopo con la materia fecal, en caso de que se observaron restos de heces debería tomarse una nueva muestra. Posteriormente se descargó el contenido del hisopo dentro del tubo con la muestra de orina para luego descartarlo (110, 230).

En cada una de las provincias incluidas en el estudio se realizó el procesamiento de las muestras, desde la colecta, extracción del ADN y las determinaciones para CT. Los genomas purificados fueron conservados a -20 °C y se enviaron al IPK, manteniendo la cadena de frío para su conservación. Ya en el laboratorio de ITS del IPK, se realizaron las determinaciones de VPH y VHS. Todas las muestras positivas a CT que fueron identificadas en los laboratorios de Biología Molecular de las provincias de LH, MT, VC y SC, fueron enviadas al IPK para ser confirmadas. De igual manera, un 10% de las muestras negativas, también fueron analizadas, como parte de la referencia y control de calidad a los laboratorios de la red. Adicionalmente, todos los ADN que se enviaron al IPK, proveniente de las provincias involucradas en el estudio, fueron sometidos a los controles de calidad de cada PCR (detección de controles internos) para garantizar la estabilidad e integridad de los genomas.

Cada paciente recibió un código único que identificó tanto las muestras clínicas, como los documentos acompañantes. La identidad y/o correspondencia entre el código de identificación único y el paciente solo fue conocida por el médico de asistencia.

II.4.2. Procesamiento de las muestras

Las muestras de orina se centrifugaron a 3 000 rpm (2 000 g) durante 15 min a 4 °C. A continuación, el sobrenadante se descartó y el sedimento se resuspendió en 1 mL de Medio Mínimo Esencial (Gibco™, EE.UU), seguido de homogenización vigorosa con vórtex (VortexMixer VM-10, DAIHAN Scientific Co., Ltd., Corea). Seguidamente, las muestras se dividieron en alícuotas de 0,5 mL; una alícuota se destinó a la extracción del ADN total y el resto se conservó a -80 °C para estudios posteriores o para repetir el proceder, si fuera necesario.

III.4.3. Extracción del ADN

Para la extracción de ADN se emplearon 200 µL de cada muestra. Este procedimiento se realizó utilizando el estuche comercial QIAamp® DNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Alemania), siguiendo las indicaciones descritas por el fabricante. Finalmente se obtuvo ADN purificado, diluido en 200

μL de tampón de elusión, el cual se almacenó a -20 °C hasta la realización de las pruebas moleculares para la detección de los agentes infecciosos.

III.4.4. Detección de *Chlamydia trachomatis* mediante PCR-TR

Para la detección de CT se realizó una PCR-TR empleando el estuche comercial Sacace™ *Chlamydia trachomatis* Real-TM, (Sacace Biotechnologies, Italia), siguiendo las instrucciones del fabricante y sobre la plataforma Light Cycler 96 (Roche Diagnostics, EE.UU).

El estuche comercial contiene una mezcla de cebadores y sondas, específicos para identificar la presencia del agente bacteriano y un control interno (suministrado por el fabricante del estuche), que debe ser incluido desde el proceso de extracción del ADN. Esto último permitió controlar dicho proceso en cada muestra clínica, e identificar posibles inhibiciones de la reacción de amplificación. La amplificación del control interno se visualiza en un canal de fluorescencia (JOE, Amarillo), diferente al de la muestra clínica. Se consideró que la muestra fue positiva cuando se observó una curva de amplificación sigmoideal que se elevó antes del ciclo 40, en el canal de fluorescencia específico para la amplificación de CT (FAM, Verde). La muestra se consideró negativa cuando apareció una curva de amplificación sigmoideal en el canal de lectura correspondiente al control interno, pero no así en el de CT. La muestra se consideró inhibida, cuando no se detectó el control interno, en estos casos se repitió el proceder desde el inicio. Se incluyeron en cada ensayo, controles positivos y negativos (suministrados por el fabricante del estuche comercial). Para cada reacción de PCR-TR se emplearon 10 μl del ADN purificado de cada muestra clínica.

IV.4.4.1. Detección de *Chlamydia trachomatis* post tratamiento

Los casos que resultaron positivos a CT se notificaron a su médico de asistencia para indicar el tratamiento antimicrobiano. El tratamiento consistió en la administración de Doxiciclina (200mg/1 tableta cada 12 horas por 10 días) o dosis única de Azitromicina (1g/2 tabletas de 500 mg), siempre bajo la supervisión del médico de asistencia. Una semana después de terminado el tratamiento se realizó nuevamente la toma de muestra clínica para confirmar su efectividad, a través del PCR-TR de CT descrito en el acápite anterior.

IV.4.5. RCP-TR para la detección de VPH

Para la detección de VPH mediante PCR-TR se utilizó la metodología TaqMan o sonda de hidrólisis sobre la plataforma Light Cycler 96 (Roche Diagnostics, EE.UU) (231). Se realizó una reacción de PCR-TR casera por genotipo, para cada muestra clínica, lo que permitió la identificación de los siete

genotipos virales de VPH-AR de mayor relevancia clínica en la etiología del cáncer cervicouterino y anogenital (VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) (189) (Tabla 2).

Tabla 2. Secuencias de los cebadores y sondas empleadas en la PCR-TR del Virus del Papiloma Humano.

Cebadores y Sondas	Secuencias 5' - 3'
VPH 6 +	5' TGGGGTAATCAACTGTTTGTACTGTGGTA 3'
VPH 6 -	5' GCATGTACTCTTTATAATCAGAATTGGTGTATGTG 3'
VPH 6 Sonda	5' GACATTATGTGCATCCGTAACACTAC 3'- Cy5
VPH 11 +	5' CTGGGGAAACCACTTGTGGTTACTGTG 3'
VPH 11 -	5' CGCATGTATTCTTATAATCTGAATTAGTGTATGTA 3'
VPH 11 Sonda	5' GACACTATGTGCATCTGTGTCTAA 3'- TxRed
VPH 16 +	5' GAA CCG AAA CCG GTT AGT ATA A 3'
VPH 16 -	5' ATG TAT AGT TGT TTG CAG CTC TGT 3'
VPH 16 Sonda	5' CAT TTT ATG CAC CAA AAG AGA ACT GCA ATG TTT C 3'-FAM
VPH 18 +	5' GGA CCG AAA ACG GTG TAT ATA A 3'
VPH 18 -	5' CAG TGA AGT GTT CAG TTC GGT 3'
VPH 18 Sonda	5' ATG TGA GAA ACA CAC AAT ACT ATG GCG CG 3'-FAM
VPH 31 +	5' GAA CCG AAA ACG GTT GGT ATA TA 3'
VPH 31 -	5' ATC GTA GGG TAT TTC CAA TGC 3'
VPH 31 Sonda	5' CAT AGT ATT TTG TGC AAA CCT ACA GAC GCC ATG T 3'-FAM
VPH 33 +	5' GCA TGA TTT GTG CCA AGC AT 3'
VPH 33 -	5' CTC AGA TCG TTG CAA AGG TTT 3'
VPH 33 Sonda	5' ACT ATA CAC AAC ATT GAA CTA CAG TGC GTG GAA TGC 3'-FAM
VPH 45 +	5' CAG TGT AAT ACA TGT TGT GAC CAG 3'
VPH 45 -	5' ACA GGA TCT AAT TCA TTC TGA GGT 3'
VPH 45 Sonda	5' CAA GAA AGA CTT CGC AGA CGT AGG GAA ACA C 3'-FAM
VPH 52 +	5' AAA CGG TCA GAC CGA AAC C 3'
VPH 52 -	5' CAG CAC CTC ACA CAA TTC GT 3'
VPH 52 Sonda	5' AAC ACA GTG TAG CTA ACG CAC GGC CAT GT 3' -Cy5
VPH 58 +	5' CAC GGA CAT TGC ATG ATT TGT 3'
VPH 58 -	5' TCA GAT CGC TGC AAA GTC TTT 3'
VPH 58 Sonda	5' TTT CAA TTC GAT TTC ATG CAC 3'
βG +	5' ACA CAA CTG TGT TCA CTA GC 3'-FAM
βG -	5' CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC 3'
βG Sonda	5' TCA AAC AGA CAC CAT GGT GCA TCT GAC TCC 3'-FAM

Fuete: (232, 233). **Abreviaturas:** VPH: virus del papiloma humano; βG: β-globina.

Además, se identificaron los genotipos de VPH-BR 6 y 11, causantes de las verrugas anogenitales o condilomas (234). Los cebadores, sondas para cada tipo de VPH y para el gen de la β-globina humana (Biomers net, Alemania) fueron previamente descritos por Schmitz cols., en el 2009 y por Seaman y cols., en el 2010 (232, 233) (Tabla 2).

Para la realización de este procedimiento se añadieron 5 μL del ADN extraído de cada muestra clínica a 15 μL de una mezcla formada por: 9 μL de agua, 5 μL de mezcla universal de PCR

(Quantinova, QIAGEN, Alemania) y 1 μ L de la mezcla (cebadores/sonda) que contenía 10 pmoles de cada cebador y 5 pmoles de sonda por genotipo.

Las secuencias de los cebadores y sondas de los VPH-AR corresponden a una región de los genes E6 y E7, en el caso de los VPH-BR, los cebadores y sondas corresponden a una región del gen L1. Los parámetros de amplificación fueron los siguientes: inicialmente un paso de desnaturalización a 94 °C por 10 minutos y luego 45 ciclos: 94 °C durante 15 segundos, 50 °C por 20 segundos y 60 °C durante 40 segundos, ciclo donde ocurrió la adquisición de la fluorescencia según el fluorocromo con que se marcó la sonda (FAM/Verde, Cy5/Rojo, TxRed/Naranja) (Tabla 2).

En todos los casos se empleó como control interno, un fragmento del gen que codifica para la β -globina humana. Este gen constitutivo se amplifica para demostrar la calidad de la extracción del ADN de las muestras clínicas, según recomiendan los autores del protocolo original (232, 233).

III.4.6. Detección de virus del herpes simple mediante PCR-TR

Para la detección de los casos positivos a VHS se utilizó el estuche comercial Sacace™ HSV I/II Real-TM (Sacace Biotechnologies, Italia), siguiendo las instrucciones del fabricante. El estuche permitió la detección simultánea de VHS, serotipos 1 y 2. El sistema de PCR-TR cualitativo contiene una mezcla de cebadores y sondas para detectar VHS tipos 1 y 2 de forma simultánea y un control interno (suministrado por el fabricante) que es incluido desde el proceso de extracción del ADN. La amplificación del control interno se visualizó en el canal de fluorescencia JOE, HEX, VIC o Cy3 (*Yellow*, Amarillo), mientras que las muestra clínicas positivas a VHS 1 y 2 se detectaron indistintamente en el canal de fluorescencia FAM (*Green*, Verde). Los ciclos de amplificación y todo el procedimiento técnico se describen en el inserto del estuche disponible en el sitio www.sacace.com/manuals.htm. El análisis de los resultados se realizó de forma similar al descrito en el acápite III.4.4.

III.4.6.1. Identificación de los serotipos del VHS por PCR-TR

Para distinguir el serotipo viral en los casos positivos a VHS se realizó una PCR-TR casera en termociclador programable LightCycler 96 (Roche Diagnostics, EE.UU) empleando el estuche comercial Quantinova (Qiagen, Alemania), siguiendo las indicaciones del fabricante. Se utilizó un juego de cebadores consenso para ambos serotipos y dos sondas diferentes para discriminar VHS-1 y VHS-2 a una concentración entre 1-5 pmoles de oligonucleótidos y sondas. Lo que resultó en una mezcla constituida por 9 μ L de agua, 5 μ L de mezcla universal de PCR Quantinova (Qiagen,

Alemania) y 1 µL de la mezcla de oligonucleótidos y sondas (entre 1-5 pmoles de cada uno por reacción).

Para las reacciones de amplificación se utilizaron dos tubos de PCR por muestra ya que ambas sondas estarán marcadas con el mismo fluoróforo y se detectaron en el canal de fluorescencia FAM (*Green*, Verde). Las secuencias de los cebadores y sondas diseñadas a partir de una región del gen que codifica para la ADN polimerasa viral aparecen a continuación y fueron descritos por Benjamin y cols., en 2013 (235).

Tabla 3. Secuencias de los cebadores y sondas empleadas en la PCR-TR del Virus Herpes Simple.

Secuencias 5'-3'
HSV-F GAC AGC GAA TTC GAG ATG CTG
HSV-R ATG TTG TAC CCG GTC ACG AAC T
HSV1-P (FAM) CAT GAC CCT TGT GAA ACA (MGBEQ)
HSV2-P (FAM) TGA CCT TCG TCA AGC AG (MGBEQ)

Fuente: (235). Abreviaturas: **HSV:** del inglés, *herpes simplex virus* (virus del herpes simple)

La amplificación para el serotipado se inició en un termociclador programable (Hangzhou, Zehjiang, China) con un paso de desnaturalización a 95 °C durante 10 min, seguido de 45 ciclos de amplificación con las siguientes etapas: 15 segundos a 94 °C, 20 segundos a 50 °C y 40 segundos a 60 °C, para realizar la adquisición de la fluorescencia en este último paso. Las muestras positivas a cada serotipo mostraron curvas de amplificación sigmoideas con un valor de corte para la fluorescencia por debajo del ciclo 40 (235).

III.5. Consideraciones éticas

El presente estudio se enmarcó dentro del proyecto de ciencia y técnica “*Caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de infecciones de transmisión sexual en poblaciones clave en Cuba (2021-2024)*” (**CEI-IPK-23-20**), aprobado por los comités Científico y de Ética Médica del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. El estudio se realizó de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki (236) y de las Normas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (OMS-CIOMS) (237). Los individuos, después de recibir toda la información necesaria, pudieron decidir si participarían o no en el estudio. El personal calificado le explicó a cada uno cómo se realizaría la investigación, empleando un lenguaje claro y sencillo para

facilitar su comprensión, así como el beneficio de conocer si tiene alguna infección de transmisión sexual de las que se investigan en el estudio.

En cada caso se obtuvo consentimiento informado por escrito, de cada paciente al momento del estudio. El contenido del consentimiento fue verbalmente explicado a los individuos por un profesional calificado, haciendo hincapié en la voluntariedad. Se les explicaron las ventajas de participar en la investigación y se les dio a conocer que tenían todo el derecho de retirarse de la misma, en el momento que lo consideraran oportuno, sin consecuencias negativas para el paciente. Tras conocer su aprobación para participar, se solicitó la firma del consentimiento por escrito (Anexo1).

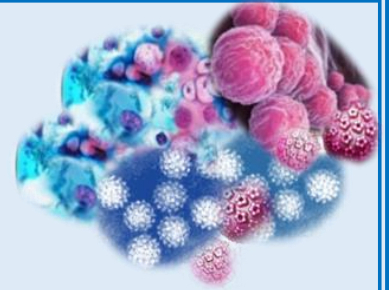
Se entregó una copia del consentimiento informado a cada participante para futuras referencias.

III.6. Recolección, procesamiento y análisis estadístico de la información

Los datos sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos se colectaron en un modelo de recogida de información, diseñado para el estudio (Anexo 2). El documento se confeccionó al momento de coleccionar las muestras, por facultativos de la salud y contiene aspectos esenciales del interrogatorio, del examen físico y de la historia clínica de cada paciente. Dichos elementos se recogieron en una base de datos en Microsoft Excel, bajo un número único para cada participante hasta su procesamiento mediante el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

Se determinó la asociación entre las variables clínicas, sociodemográficas y epidemiológicas estudiadas y la presencia de infección por CT, VPH y VHS, para lo cual se realizaron tablas de contingencia y se utilizaron las pruebas estadísticas de Chi cuadrado (X^2) y regresión logística binaria. Se consideraron significativos los valores de Razón de Prevalencia (RP, del inglés *Prevalence Rate*), $RP > 1$ y $p < 0,05$, con un nivel de significación del 95%.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS Y DISCUSIÓN



IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente trabajo se investigó la frecuencia de infección por *Chlamydia trachomatis*, virus del papiloma humano y virus del herpes simple y su asociación con variables sociodemográficas, clínicoepidemiológicas y microbiológicas. Se analizaron 512 HSH y TRANS asintomáticos de diferentes provincias de Cuba. El estudio abarcó el período comprendido entre febrero y diciembre del 2023. Esta investigación fue diseñada con este propósito ya que no existen datos publicados respecto a la frecuencia de infección por CT, VPH y VHS en poblaciones clave de nuestro país, las cuales constituyen grupos de alto riesgo para contraer ITS.

IV.1. Características sociodemográficas y clínicoepidemiológicas de la población estudiada

En la tabla 4 se describen las características sociodemográficas de la población estudiada.

Tabla 4. Características sociodemográficas de la población analizada en el periodo entre febrero y diciembre de 2023.

Variables	Rangos	N=512	%
<i>Edad en años</i> <i>Mediana = 38</i>	<20	13	2,5
	21-30	126	24,7
	31-40	136	26,6
	41-50	99	19,3
	51-60	97	18,9
	>60	41	8,0
<i>Color de la piel</i>	Blanca	275	53,8
	Mestiza	120	23,4
	Negra	117	22,8
<i>Provincia de residencia</i>	La Habana	198	38,7
	Matanzas	105	20,6
	Villa Clara	99	19,3
	Santiago de Cuba	110	21,4
<i>Escolaridad</i>	Primaria	4	0,8
	Secundaria	129	25,1
	Pre-Univ. /Téc. Med.	245	47,9
	Universitaria	134	26,2
<i>Situación laboral</i>	Desempleado	192	37,6
	Cuentapropista	62	12,1
	Obrero	105	20,5
	Técnico	48	9,3
	Profesional	105	20,5
<i>Estado civil</i>	Soltero	374	73,0
	Casado	54	10,6
	Unión consensual	73	14,3
	Divorciado	11	2,1
<i>Hábitos Tóxicos</i>	SI	216	42,2
	NO	296	57,8

Fuente: Modelo de recogida de la información. **Abreviaturas:** Pre-Univ.: Preuniversitario; **Téc. Med:** Técnico medio.

Como se observa, predominaron los pacientes con edades entre 31 y 40 años, con una mediana de 38 años, de piel blanca, residentes en La Habana y con un nivel de escolaridad medio-superior. El mayor porcentaje de los individuos analizados, eran desempleados, solteros y no tenían hábitos tóxicos

La tabla 5 expone las características clínicoepidemiológicas de los 512 HSH y TRANS incluidos en el estudio.

Tabla 5. Características clínicoepidemiológicas de los HSH y TRANS estudiados en el periodo entre febrero y diciembre de 2023.

Variables	Rangos	N=512	%
<i>Edad de comienzo de las relaciones sexuales Mediana =15</i>	<13	100	19,6
	13-15	222	43,3
	16-18	145	28,4
	>19	45	8,7
<i>Número de parejas sexuales referidas en el último año</i>	0	27	5,2
	1-5	375	73,3
	6-10	46	9,0
	11-20	22	4,3
	>20	42	8,2
<i>Número de parejas sexuales durante toda la vida sexualmente activa</i>	1-5	102	20,0
	6-10	99	19,4
	11-20	109	21,2
	>20	202	39,4
<i>Orientación o preferencia sexual</i>	HSH	480	93,8
	Bisexual	32	6,2
<i>Identidad de género</i>	Transexual	232	45,3
	No binario	4	0,7
	Hombre	276	54,0
<i>Práctica de sexo en grupo (con una o más personas)</i>	SI	191	37,3
	NO	321	62,7
<i>Práctica de sexo transaccional</i>	SI	139	27,1
	NO	373	72,9
<i>Uso de condón</i>	SI	235	45,9
	NO	277	54,1
<i>Seropositivo al VIH</i>	SI	300	58,6
	NO	212	41,4
<i>Antecedentes de ITS</i>	SI	362	70,8
	NO	150	29,2
<i>Coinfección con otros agentes causantes de ITS</i>	SI	188	36,7
	NO	324	63,3

Fuente: Modelo de recogida de la información. **Abreviaturas:** **HSH:** hombres que tienen sexo con Hombres; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **ITS:** Infecciones de trasmisión sexual.

Como se evidencia, la mediana de la edad de inicio de las relaciones sexuales fue de 15 años. En la entrevista, cerca del 73,3% refirió tener de una a cinco parejas sexuales en el último año, mientras que cerca del 39,4% de los pacientes informó tener más de 20 parejas sexuales durante toda su vida sexualmente activa. El 93,8% tenían una orientación homosexual y un 54% se identificó como hombre, respecto a su identidad de género. Se observó que el 62,7% no había tenido prácticas sexuales en grupo, así como el 72,9% de los pacientes estudiados no realizaron prácticas de sexo transaccional. El 54,1% no informó el uso del condón como método de protección durante las relaciones sexuales y es de destacar que más de la mitad de la población estudiada (58,6%) estaba constituida por pacientes seropositivos al VIH con diagnóstico confirmado. El 63,3% de los pacientes estudiados estaba coinfectado previamente con otros agentes causales de ITS (*Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, y *Mycoplasma genitalium*).

Las ITS representan un problema para la salud global en las poblaciones clave, incluyendo jóvenes y adolescentes, hombres que tienen sexo con hombres y trabajadores sexuales. Estas poblaciones suelen ser vulnerables tanto el VIH como a otras ITS, no sólo por sus conductas sexuales sino también por el estigma y la discriminación (238). Los HSH y personas TRANS son las poblaciones más afectadas al ser los grupos con mayor incidencia de ITS. Así lo demuestra el estudio realizado por Nyasani y cols., en el 2023 en Kenia, donde se evidenció que la mediana de la edad fue de 25 años y la mayoría eran solteros y con nivel educacional de secundaria básica. La mayor proporción de los participantes no eran desempleados y el 90,6% se identificaron como hombres, respecto a su identidad de género. Muchos de ellos refirieron haber tenido múltiples parejas sexuales sin uso del condón en el último año (239).

Otro estudio realizado en Granada, España, en el 2023, incluyó 493 HSH seronegativos al VIH con presencia de factores de riesgo para las ITS. La población estudiada tenía una mediana de edad de 36 años, eran mayormente universitarios y el 39,8% estaba infectado con la menos otra ITS. Además, el número de parejas sexuales referidos en el último año fue más de 50. En todos estos aspectos la presente investigación coincide con el estudio antes mencionado (240).

En otra investigación llevada a cabo en 2019, en una población TRANS de Chicago, se estudió un total de 1 033 pacientes y se identificaron los factores de riesgo para las ITS. Se evidenció que los participantes tenían una mediana de edad para la primera relación sexual de 15 años, un nivel de escolaridad medio-superior, eran mayormente seropositivos al VIH y refirieron múltiples parejas sexuales en el último año (241). Aunque en dicha investigación el número de individuos fue notablemente superior, los resultados obtenidos en el presente estudio son semejantes a los

informados en esa investigación realizada en EE.UU, sobre todo en el elevado número de individuos seropositivos al VIH que se identificaron en la presente investigación.

En 2023 se realizó un estudio en Ruanda en poblaciones de HSH y TRANS donde se obtuvo que el rango de edad más frecuente fue entre 20 y 44 años, con un nivel de escolaridad de secundaria y el 64,3% estaban desempleados (242). Como se puede observar hay un mayor porcentaje de desempleo en personas jóvenes, lo cual pudiera estar justificado por las conductas riesgosas en este grupo de individuos, como el uso de drogas inyectables, la prostitución y el no uso del condón, que pueden conllevar a estilos de vida con poco apego a las normas sociales de autocuidado y autoprotección, así como al contagio con diferentes ITS.

Ze-Hao y cols., en el 2022, realizaron un estudio en 177 HSH y TRANS donde la mediana de edad fue de 29 años, con elevada prevalencia de coinfecciones con otras ITS y nivel educacional universitario. Este estudio informa resultados que reflejan una alta frecuencia de ITS en jóvenes con un nivel de instrucción medio-superior ya vencido. La presente investigación muestra hallazgos similares a los informados para este grupo de jóvenes de China, lo cual indica que no necesariamente el bajo nivel educacional está relacionado con una probabilidad mayor de contagio con ITS (243).

IV.2. Frecuencia de infecciones de transmisión sexual en la población estudiada

En la figura 4 se muestra la frecuencia de infección para los tres agentes estudiados en la presente investigación.

La frecuencia de infección por VPH fue de un 38,9% (199/512), con respecto a CT se obtuvo una positividad de 5,1% (26/512) y para el VHS fue de 2,9% (15/512). En el 5,1 % (26/512) de los casos se detectaron coinfecciones con al menos dos de los microorganismos estudiados. Como se puede observar hubo una positividad elevada a los tres agentes causantes de ITS, a pesar de ser una población asintomática, probablemente debido a conductas sexuales riesgosas que conllevaron a la aparición de estas infecciones.

Todos los participantes que resultaron positivos a CT recibieron el tratamiento indicado y fueron negativos en la evaluación post tratamiento, lo que evidencia una buena respuesta a la Azitromicina, sin la aparición de resistencia al agente antimicrobiano.

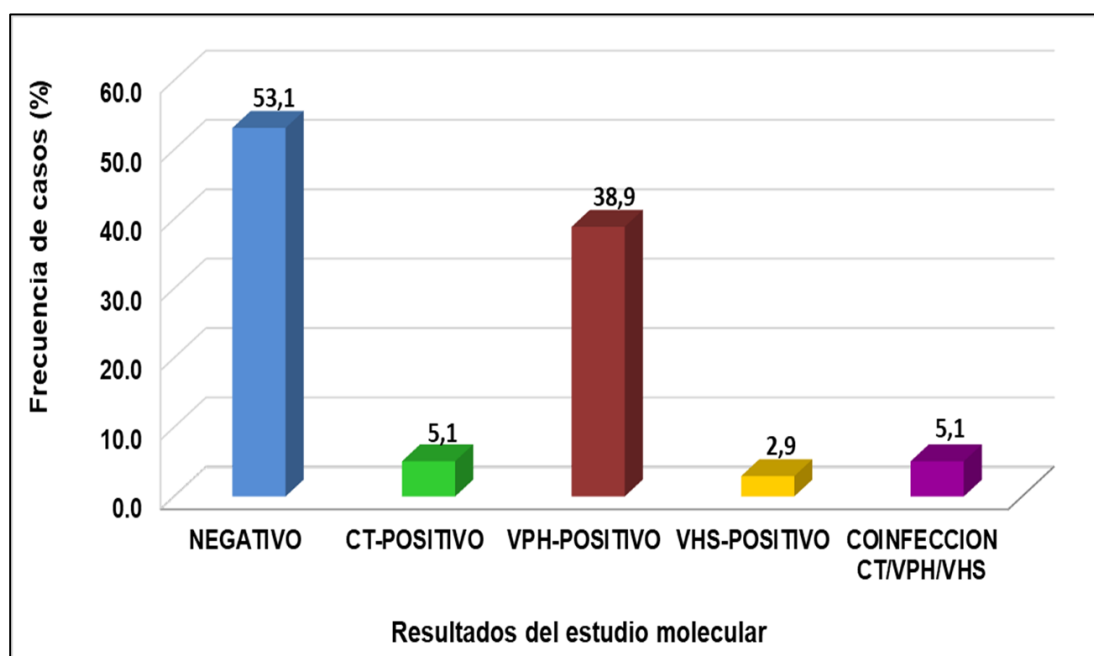


Figura 4. Positividad a los diferentes agentes causantes de infecciones de transmisión sexual en poblaciones clave en Cuba. Periodo febrero a diciembre de 2023. **Abreviaturas:** CT: *Chlamydia trachomatis*; VPH: virus del papiloma humano; VHS: virus del herpes simple.

En nuestro país no existen estudios publicados en poblaciones clave sobre las infecciones por CT, VPH y VHS. La mayoría de los resultados que se publicaron anteriormente sobre la infección por CT incluyeron mujeres con antecedentes de infertilidad, seropositivas al VIH/sida o pacientes con síntomas de enfermedad del tracto urogenital. En dichos trabajos, el rango de edad de los pacientes fue amplio y los valores de prevalencia fluctuaron entre 1% y 6% (46, 50, 244).

Con respecto al VPH existen estudios previos realizados en mujeres y hombres de diferentes grupos etarios. En mujeres mayores de 30 años, con citologías positivas, Soto y cols., en 2014 encontraron que la prevalencia del VPH fue de 94,3% y para las que tenían citología negativa fue del 41,4% (53). Sin embargo, en un estudio publicado en 2020 en mujeres aparentemente sanas entre 15 y 59 años, provenientes de tres provincias de Cuba, se identificó la infección en el 14,8% de las que tenían citologías negativas, pero con cifras superiores para las más jóvenes (46,7%) (54). En población clave existe un estudio publicado que investiga la frecuencia de infección por VPH en HSH seropositivos al VIH. En dicha investigación se pudo detectar VPH en la mucosa anal del 89% de los participantes, el 79% de los mismos, tenía al menos un genotipo de alto riesgo oncogénico, además es de destacar que el 95% tenía citología anal positiva. El 26% con citología anal atípica de significado indeterminado, un 4% con citología atípica donde no se podía descartar una lesión de

alto grado, el 64% tenía lesiones de bajo grado y el 6% fue diagnosticado con lesiones anales de alto grado. Se demostró en individuos cubanos la asociación entre la infección por VPH-AR y la presencia de lesiones anales de alto grado, específicamente en HSH seropositivos al VIH (55).

En un estudio realizado en China en el 2022, en población de HSH, el 83,1% de los participantes estaba infectado con al menos una de las cuatro ITS investigadas. Se obtuvo una positividad para VPH del 76,3%; de 15,3% para CT; el 10,2% estaba infectado con NG y un 9,6% fue positivo para TP. Como se puede observar en dicho estudio se encontró una mayor prevalencia de infección por VPH, seguida por CT. Las coinfecciones VPH/CT se identificaron en el 47,1%, mientras que la prevalencia general de coinfecciones fue de 23,7%. Es de destacar que en todas la coinfecciones detectadas se pudo identificar el VPH (243). Los resultados obtenidos en la presente investigación son similares a los obtenidos por el estudio realizado en población china, a pesar de presentar porcentajes mayores, pero la relación de las prevalencias a los agentes fue equivalente.

En otra investigación realizada en Alemania en el 2020 en 1 164 HSH seropositivos al VIH se estudiaron diferentes ITS. El 30,1% de todos los participantes fue positivo para al menos una de las ITS analizadas, la frecuencia de infección por CT fue de 10,1% y la coinfección al menos con dos o más agentes estudiados fue de 3,1 %. Como se puede observar la infección por CT en ese grupo de individuos fue notablemente superior al obtenido en la presente investigación, sin embargo, la prevalencia general de las ITS investigadas fue ligeramente menor, aun cuando era un grupo similar de individuos asintomáticos, todos seropositivos al VIH, con una media de la edad similar (245).

Luz y cols., en el 2023, realizaron un estudio en diferentes poblaciones clave de Brasil. Incluyeron 117 HSH, nueve bisexuales y 15 mujeres transgénero. El 79,4% de los participantes fue positivo para al menos una de las ITS analizadas: CT, NG, VPH y sífilis. La infección por CT fue más elevada en el grupo de los HSH, con un 6,3%, y la menor frecuencia se obtuvo en mujeres transgénero con 2,1%. En el caso del VPH, se comportó de manera similar a la infección por CT, pues el grupo de HSH fue el más afectado y el de menor prevalencia fue el de las mujeres transgénero (246).

Un estudio realizado en Hanoi, Vietnam en el 2022 realizó la identificación de varias ITS a 205 HSH y más de la mitad (55%) de los participantes resultó positivo para al menos una ITS (247). Otra investigación en Burkina Faso, en el 2023 investigó la seroprevalencia del VHS-2 y su asociación con VIH, VHB, VHC, HTLV-1 y 2 y sífilis, entre HSH residentes en la zona de Uagadugú. La seroprevalencia de infección por VHS-2 entre HSH fue del 14,3% (IC 95%: 10,6-

18,1%), con disparidades según edad y ocupación. La seroprevalencia para los patógenos investigados fue más alta entre los HSH seropositivos al VIH en comparación con los individuos seronegativos. Es común que en HSH seropositivos al VIH se detecten altos niveles de seroprevalencia para varias ITS, debido a la historia de estas infecciones en una población con conductas sexuales altamente riesgosas (44).

En el 2021 se realizó un estudio en Ruanda entre HSH y mujeres TRANS mayores de 18 años, para la detección de varias ITS. En Ruanda, el manejo de las ITS se basa en el enfoque sindrómico con datos empíricos limitados que caracterizan la carga de ITS específicas entre HSH/TRANS. Este estudio evaluó la prevalencia de sífilis, NG y CT, así como su asociación con factores de riesgo. Se realizaron entrevistas estructuradas y exámenes de detección de VIH/ITS. Se identificaron los factores asociados con cualquier ITS y los determinantes de las ITS uretrales y rectales por separado. La prevalencia de cualquier ITS fue del 20%, la de sífilis fue del 5,7%, para CT fue del 9,1% y para NG fue del 8,8%. Las ITS fueron más comunes entre HSH de mayor edad y en aquellos con VIH ($p < 0,05$). De las infecciones por CT, el 67% fueron uretrales, el 27% fueron rectales y el 6% fueron de doble localización. Para las infecciones por NG, el 52% fueron rectales, el 29% fueron uretrales y el 19% fueron en ambos sitios anatómicos. En general, el 25,8% de aquellos con ITS confirmada y que regresaron para recibir sus resultados eran sintomáticos en el momento de la prueba. Los síntomas y signos de ITS en el año anterior se asociaron positivamente con cualquier ITS. Estar circuncidado se asoció negativamente con cualquier ITS. El VIH se asoció positivamente con las ITS rectales, pero se asoció negativamente con las ITS uretrales. Los HSH/TRANS, especialmente aquellos que viven con VIH, tienen un alto riesgo de contraer ITS en Ruanda y la gran mayoría son asintomáticos. Estos datos sugieren la utilidad potencial de las estrategias de vigilancia activa de las ITS utilizando métodos de laboratorio altamente sensibles entre las personas con alto riesgo, dada la distribución anatómica y la sintomatología limitada de las ITS observadas entre los HSH/TRANS de Ruanda (248). Los resultados de la presente investigación coinciden con los datos expuestos para esta población clave de Ruanda, teniendo en cuenta que los individuos cubanos incluidos eran mayormente asintomáticos y más de la mitad eran seropositivos al VIH, aspecto a tener en cuenta para las estrategias de vigilancia de las ITS en Cuba.

Otro estudio realizado en Tijuana, México, en el 2021 estimó la prevalencia de infecciones por sífilis, CT y NG, así como la coinfección con el VIH en un grupo de 212 HSH y mujeres TRANS reclutados a través de muestreo impulsado por encuestas en lugares para pruebas de VIH. Se utilizaron pruebas rápidas treponémicas y los positivos se sometieron a pruebas confirmatorias,

siguiendo el algoritmo de prueba inversa de sífilis. Se utilizaron pruebas de amplificación de ácido nucleico en orina e hisopados (rectales y faríngeos) para detectar CT/NG en tres sitios anatómicos. La prevalencia de infecciones de transmisión sexual fue del 39,6 % en general, pero mayor en los participantes VIH positivos recién diagnosticados (55,7%), que en los participantes VIH negativos (28,2%) ($p < 0,0001$). Entre los participantes VIH positivos recién diagnosticados, la prevalencia de sífilis fue del 35,2% (31/88), la infección por CT fue del 27,3% (24/88; nueve uretrales; 16 rectales; cuatro faríngeos) y la infección por NG fue del 26,1% (23/ 88; seis uretrales; 19 rectales; nueve faríngeos). Entre los participantes VIH negativos, la prevalencia de sífilis fue del 12,1% (15/124), la infección por CT fue del 13,7% (17/124; siete uretrales; nueve rectales; dos faríngeos) y la infección por NG fue del 9,7% (12/124; tres uretrales; siete rectales; siete faríngeos). Más del 60% de todas las infecciones por CT (25/41) y NG (26/35) en la muestra completa se produjeron de forma extragenital, en ausencia de infecciones uretrales, y más del 80% de las infecciones rectales (30/37) y faríngeas (16/18). Las infecciones por CT fueron asintomáticas en su totalidad. La alta prevalencia de infecciones por sífilis, CT y NG entre HSH y mujeres TRANS en Tijuana sugiere que la detección de ITS que incluye pruebas extragenitales, particularmente en el momento del diagnóstico del VIH, puede ayudar a frenar la transmisión del VIH y las ITS (249).

IV.3. Frecuencia de infecciones de transmisión sexual en la población estudiada de acuerdo a la provincia de residencia

La prevalencia e incidencia de las ITS puede variar de acuerdo a la región geográfica, principalmente porque estas infecciones están relacionadas con el nivel económico, social y cultural de las poblaciones. En la figura 5 se muestra la positividad a los diferentes agentes causantes de ITS en poblaciones clave en las diferentes provincias estudiadas en el periodo febrero a diciembre de 2023.

Como se observa La Habana presentó el porcentaje mayor de infección, con un 57,6%, y Santiago de Cuba fue la provincia con menor positividad, para un 22,7%. Se obtuvieron diferencias significativas en la prevalencia de las ITS entre dichas provincias, pues la positividad en La Habana fue significativamente mayor que en Villa Clara y Santiago de Cuba ($p=0,000$). Así mismo, la positividad en Matanzas fue significativamente mayor, cuando se comparó con Villa Clara y Santiago de Cuba ($p=0,018$). Se obtuvo un valor de Chi cuadrado igual a 41,7 cuando se realizó la regresión logística binaria y se comparó el efecto de la provincia de residencia sobre la positividad a alguna de la ITS investigadas. Estos resultados indican la influencia de factores sociodemográficos y socioeconómicos en la prevalencia de las ITS. El tema es objeto de estudio en varias investigaciones

que demuestran las diferencias conductuales de acuerdo a nivel económico, cultural y la idiosincrasia de cada región, aspectos que influyen en estilos de vida y prácticas sexuales.

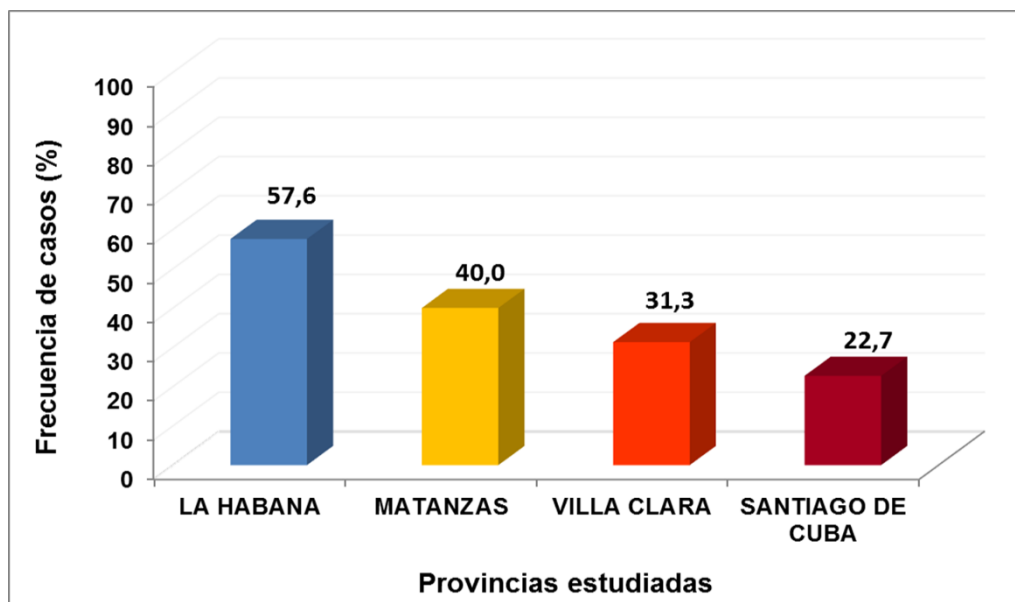


Figura 5. Positividad a los diferentes agentes causantes de infecciones de transmisión sexual en poblaciones clave en las diferentes provincias estudiadas. Periodo febrero a diciembre de 2023.

Una investigación realizada en Georgia, EE.UU, en 2023, tuvo como objetivo investigar la correlación entre las condiciones socioeconómicas y la prevalencia de infecciones de transmisión sexual entre personas homosexuales (HSH). El estudio se realizó en cinco ciudades principales de diferentes regiones de Georgia. Durante 2015 a 2019, trabajadores sociales, la comunidad LGBTQ+ y organizaciones no gubernamentales realizaron pruebas de detección de ITS en HSH, lo que se logró mediante la difusión de la información requerida a través de medios electrónicos e impresos y resultó en la máxima participación de HSH en los programas de detección de ITS hasta la fecha. El cuestionario fue diseñado especialmente para investigar las correlaciones entre los siguientes parámetros: edad, nivel educativo, ingresos económicos, conciencia sobre las ITS, fuentes de información, tipo de residencia (urbana/rural); frecuencia de sexo seguro (uso de condones durante los últimos seis meses), número de parejas sexuales (>3), entre otras variables. Las prevalencias de ITS entre la población de HSH en Georgia durante el período 2015-2019 fueron las siguientes: para la sífilis fue del 25,76%; para la gonorrea del 18,63%, y para la clamidia del 21,98%. Los resultados del estudio indicaron que los niveles de ingresos bajos y el nivel educativo bajo son los factores de riesgo socioeconómicos clave que conducen a altas tasas de prevalencia de ITS entre HSH. Por el contrario, las tasas de ITS se correlacionaron inversamente con un nivel alto de educación en la

población estudiada. La sífilis fue 1,18 veces más frecuente ($p=0,023$) en los grupos de bajos ingresos; la gonorrea lo fue 1,32 veces ($p=0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos para la infección por CT ($p=0,118$). La probabilidad para casos de sífilis entre los grupos rural/urbano fue $OR=1,60$ ($p=0,002$); para gonorrea el valor de $OR=1,74$ ($p<0,001$); y para clamidiosis el valor de OR fue de 1,80 ($p<0,001$), entre los mismos grupos. Los bajos niveles de ingresos económicos y el bajo nivel educativo se consideraron los principales factores de riesgo socioeconómicos para la alta prevalencia de ITS observada entre los HSH. Los trabajadores de la salud y las parejas sexuales son vistos como las fuentes principales y confiables de información sobre salud sexual en el grupo de HSH. Aunque los hallazgos obtenidos necesitan más investigación y confirmación, los resultados preliminares muestran que los programas de detección y prevención, junto con una amplia difusión de información sobre salud sexual, pueden disminuir la prevalencia de ITS entre HSH. Estos resultados indican diferencias marcadas entre regiones donde las condiciones sociales, el nivel educacional y el acceso a la información pueden hacer la diferencia (250).

En 2022 se realizó un estudio en diferentes regiones rurales y urbanas de EE.UU donde la incidencia de cáncer de orofaringe y anal relacionado con el VPH ha aumentado significativamente en los últimos 30 años, especialmente entre los hombres. La investigación buscó comprender mejor el nivel de conocimiento sobre las enfermedades relacionadas con el VPH en la comunidad LGBTQ+ y servir como método para aumentar la conciencia sobre la vacunación contra el VPH como un método seguro y eficaz para la prevención del cáncer. Se utilizaron aplicaciones móviles de citas y redes sociales para HSH. Todos los usuarios de las aplicaciones que se encontraban en EE.UU en el momento del estudio fueron invitados a participar en una encuesta sobre conocimientos sobre el VPH, la vacuna contra el VPH y el estado de vacunación. Se utilizó la prueba de Pearson para identificar posibles asociaciones. La mitad de los encuestados elegibles para la vacuna contra el VPH informaron haber recibido al menos una dosis de la vacuna contra el VPH, mientras que solo el 37,9% de las personas entre nueve y 26 años informaron haber sido vacunadas contra el virus. Entre los no vacunados, el 63,3% afirmó estar interesado en una futura vacunación o en aprender más al respecto. Se observaron diferencias significativas con respecto al estado de vacunación y al conocimiento del VPH entre los encuestados de zonas rurales y urbanas. Los encuestados del Sur eran los que menos conocían sobre el cáncer y las verrugas genitales causadas por el VPH (79,4%, $p<0,01$) y tenían la tasa de vacunación más baja en comparación con otras regiones (18,5%, $p<0,01$). Los hallazgos de este estudio identifican grupos demográficos y áreas geográficas donde las

campañas preventivas para el VPH serían más necesarias. El estudio revela oportunidades para cerrar brechas en la atención y el conocimiento, y señala direcciones futuras para la investigación y el desarrollo de intervenciones efectivas (251).

En el 2022 se publicaron datos de la difusión en China sobre el efecto protector de la vacuna contra el VPH tanto en mujeres como en hombres, así como su impacto para el control del cáncer anal (CA). El objetivo fue investigar la aceptación de la vacuna contra el VPH para reducir la incidencia de CA entre HSH en 31 regiones de China. En mayo de 2017 se llevó a cabo una encuesta transversal en línea entre la población adulta de HSH. La información sobre características demográficas, comportamientos sexuales, antecedentes de infección por VIH y VPH, conocimiento de las vacunas contra el VPH, su aceptación y las intenciones conductuales de vacunación se recogieron mediante un cuestionario auto-administrado. En total se analizaron 902 cuestionarios, y en los individuos encuestados la prevalencia de CA fue del 13,3% (120/902), la tasa de positividad al VIH fue del 15,1% (136/902) y la tasa de coinfección de VIH/VPH fue del 3,9% (35/902). En la población de HSH, el conocimiento sobre las vacunas era pobre, pero la tasa de aceptación de la vacuna fue alta (85,1%, 768/902). Los datos indicaron que entre los HSH encuestados, los que tenían antecedentes de coito anal (OR=1,9), habían oído hablar del CA (OR=2,9), conocían los tratamientos para el CA (OR=2,0), habían oído hablar de las vacunas contra el VPH (OR=1,9) y recibieron educación sobre el CA (OR=1,9), se asociaron con la intención de utilizar vacunas contra el VPH. Los niveles de concientización sobre las vacunas contra el VPH fueron diferentes entre las regiones de China. En las regiones rurales el conocimiento y aceptación fue significativamente menor ($p<0,005$). Por tal motivo se debe poner más énfasis en mejorar la educación y otras intervenciones conductuales para poblaciones de alto riesgo, como los HSH en China (252).

IV.4. Distribución por provincia de las infecciones de transmisión sexual estudiadas en poblaciones clave de Cuba

Las diferencias en la prevalencia de las ITS y de otras infecciones están determinadas por factores sociodemográficos y por comportamientos relacionados con el nivel cultural, el acceso a la información y a la educación sexual. En la figura 6 se muestra la distribución de las tres ITS investigadas en poblaciones clave de Cuba, según la provincia de residencia, durante el periodo de estudio. Como se aprecia, el VPH fue el más frecuente en todas las provincias, particularmente en La Habana y Matanzas; aunque en la capital la infección fue notablemente superior al detectarse en más del 50% de los individuos. La infección por CT fue más frecuente en La Habana y Villa Clara,

mientras que el VHS fue más común en Matanzas. En dicha provincia se identificaron frecuencias elevadas de dos de las ITS investigadas (VPH y VHS). Las coinfecciones con más de un agente causante de ITS fueron más comunes en los individuos de La Habana.

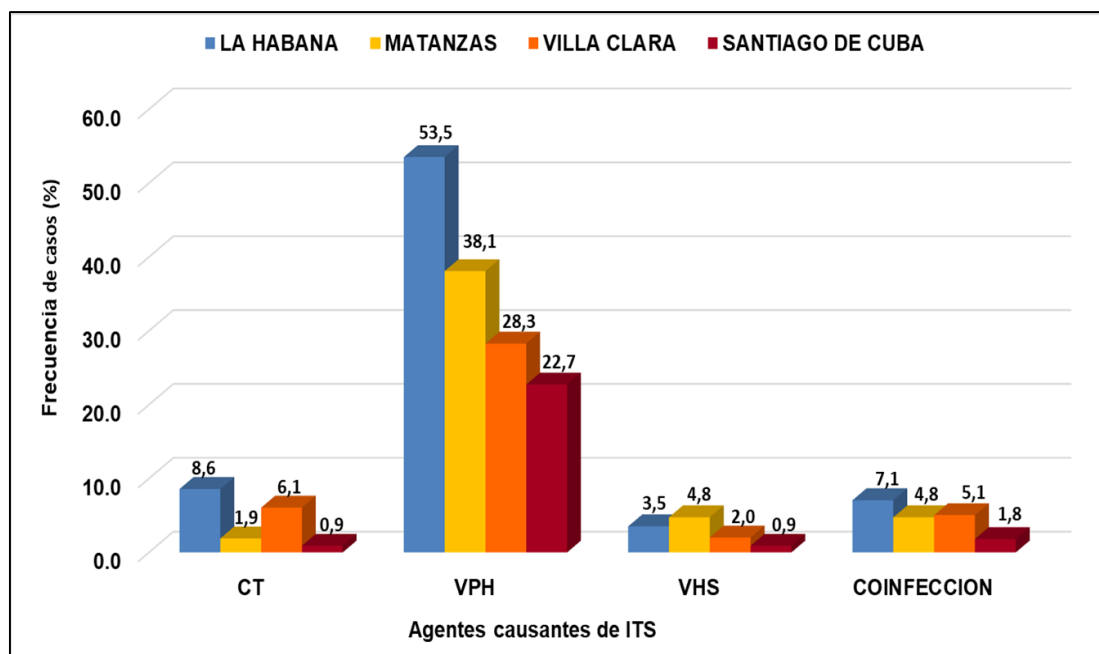


Figura 6. Distribución de las infecciones de transmisión sexual en poblaciones clave de acuerdo a la provincia de residencia. Periodo febrero a diciembre de 2023. **Abreviaturas:** **CT:** *Chlamydia trachomatis*; **VPH:** virus del papiloma humano; **VHS:** virus del herpes simple.

Un estudio realizado en Italia en el 2021 se llevó a cabo para describir la vulnerabilidad a las ITS de minorías sexuales específicas, la influencia de factores sociodemográficos y los determinantes del comportamiento. Este estudio retrospectivo describe el perfil sociodemográfico y las principales conductas sexuales como predictores de riesgo de ITS en pacientes que acudieron a un hospital de Palermo (Sicilia, Italia) desde enero de 2018 hasta marzo de 2019. Los pacientes se dividieron en subgrupos: HSH, hombres heterosexuales, y hombres y mujeres bisexuales. Los datos se obtuvieron a través de un cuestionario anónimo. Los participantes fueron examinados para detectar CT, sífilis, MG, herpes genital e infección por VPH. Fueron estudiados 294 sujetos con ITS (relación hombre/mujer aproximadamente 2:1). Del total de la muestra, los HSH representaron el 34,3%, los hombres heterosexuales el 29,6%, los hombres bisexuales el 5,8% y las mujeres el 30,3%. Un total de 44,5% de los pacientes tenían un nivel educativo alto, el 42,5% refirió uso irregular del condón, el 20,7% refirió haber tenido entre cinco y 10 parejas en los seis meses anteriores al estudio y el 32,9% eran VIH positivos. La infección por VPH y la sífilis fueron las ITS más prevalentes. El perfil más frecuente de pacientes incluidos era la de un hombre adulto, italiano, con nivel educativo

alto, mal uso del condón y un elevado número de parejas sexuales. Los HSH tenían el mayor riesgo de ITS relacionado con el comportamiento sexual. Además, los resultados sugieren que se deben implementar temas de asesoramiento sobre educación y salud sexual, para así promover enfoques y programas educativos (253). Estos resultados indican que aunque el nivel educacional sea alto, la educación sexual y la percepción de riesgo para las ITS son limitadas, aun en regiones urbanas con un elevado desarrollo económico, social y cultural.

Contrariamente, un estudio realizado en el 2023 en Nairobi, capital de Kenia, incluyó un total de 404 participantes con una edad media de $25,2 \pm 6,4$ años. La mayoría eran solteros (80,4%) y cristianos (84,2%). Todos los participantes tenían alguna educación formal, que iba desde primaria hasta universitaria; la mayoría (92,3%) tenía educación secundaria o más. La mayor proporción (64,0%) tenía empleos estables y sus ingresos mensuales oscilaban entre 50 y 150 USD. De los 404 participantes, el 90,6% se autoidentificaron como hombres. En los últimos 12 meses, el 55,4% de los individuos incluidos en el estudio informaron haber tenido relaciones sexuales únicamente con hombres y el 88,6% informó haber tenido múltiples parejas sexuales. La investigación reveló que los participantes que tenían educación terciaria, mayores ingresos y practicaban sexo vaginal tuvieron probabilidades significativamente mayores de alto conocimiento sobre las ITS y mayor percepción de riesgo (239).

La mayoría de los estudios realizados en poblaciones clave, particularmente en HSH y mujeres TRANS identifican las infecciones por VPH, CT y NG como las más frecuentes. En China, a pesar del alto riesgo de infección por el VPH entre los HSH, se recogen datos epidemiológicos de que pocos HSH se hayan realizado, al menos, una prueba molecular para la detección de este agente viral. El automuestreo suele ser un método efectivo para la pesquisa del VPH. Un estudio realizado en el 2023 tuvo como objetivo evaluar la viabilidad y precisión del automuestreo del VPH entre HSH chinos, con el propósito de medir la viabilidad del método como una alternativa en escenarios de prueba. Los participantes elegibles fueron aquellos asignados como varones al nacer, de 18 años o más, que tuvieron relaciones sexuales con hombres en el último año y que nunca habían recibido la vacuna contra el VPH. Los participantes siguieron las instrucciones para tomar muestras por sí mismos y también fueron tomadas por un médico de los mismos sitios anatómicos (fluido oral, pene y recto). Todas las muestras se procesaron mediante un ensayo de PCR múltiple. En total, se reclutaron 211 HSH y la edad media fue 31 años. Sólo el 3% de los participantes buscó ayuda de proveedores de atención médica durante el automuestreo. La prevalencia del VPH fue del 49% (103 de 211). El muestreo de médicos detectó 91 de 103 HSH infectados con VPH, con una sensibilidad

del 88,3% (IC del 95%: 80,2-93,6) y una especificidad del 100,0% (IC del 95%: 95,7-100,0). El automuestreo detectó 81 de 103 HSH infectados con VPH, con una sensibilidad del 78,6% (IC del 95%: 69,2-85,9) y una especificidad del 100,0% (IC del 95%: 95,7-100,0). Las pruebas de VPH de muestreo propio demostraron una precisión y consistencia comparables a las del muestreo clínico entre HSH en China. El automuestreo tiene el potencial de complementar los servicios de salud sexual, especialmente entre las poblaciones clave. La investigación demuestra la factibilidad de pruebas sencillas y fácil colecta de muestras en HSH para detectar precozmente la infección por VPH como causa de lesiones precursoras de cáncer (254).

La infección anal por VPH es considerablemente más común en HSH que viven con VIH. En 288 sujetos italianos se investigó la infección anal por VPH. Los participantes fueron HSH que iniciaron profilaxis previa a la exposición al VIH, en los que además se investigaron los factores asociados con la infección anal por genotipos que estarían cubiertos por la vacunación nonavalente. El hisopado anal resultó positivo en el 87,2% de los casos, el 79,2% de los sujetos tenían al menos un genotipo de alto riesgo (principalmente VPH 16), mientras que el 67,4% tenían un genotipo cubierto por la vacuna nonavalente. La práctica sexual anorreceptiva fue el único factor asociado con la infección anal por VPH. El uso de drogas recreativas y el diagnóstico de dos o más ITS se correlacionaron con la presencia de genotipos que habrían sido cubiertos por la vacuna, mientras que la vacunación previa tuvo un papel protector. Los HSH seropositivos al VIH incluidos en la investigación mostraron una alta prevalencia de infección anal por VPH, especialmente debida a genotipos oncogénicos, aspecto que resalta el riesgo de los HSH que viven con VIH para desarrollar lesiones anales asociadas a VPH. Estos hallazgos indican el papel protector de la vacunación en esta población clave (255).

Hay datos limitados sobre las ITS bacterianas en poblaciones de HSH en África subsahariana. Se desarrolló una investigación en esta población clave donde se realizaron pruebas de PCR en muestras de orina y recto para detectar NG y CT cada seis meses y la serología para sífilis se realizó en el mes cero y posteriormente cada 12 meses. Se calculó la prevalencia de ITS hasta los 24 meses de seguimiento. El ensayo inscribió a 183 participantes que se identificaron como hombres o mujeres transgénero y de orientación homosexual o bisexual, la mediana de edad fue de 23 años. En el mes cero, la prevalencia de CT fue similar en HSH y mujeres (26,0% *versus* 23,0%, $p=0,492$), pero fue más prevalente en HSH en comparación con hombres heterosexuales (26,0% *versus* 14,3%, $p=0,001$). La CT fue la ITS más prevalente entre los HSH en los meses cero y seis, pero disminuyó del mes cero al mes seis (26,0% *versus* 17,1%, $p=0,023$). Por el contrario, la NG no disminuyó

significativamente en los HSH entre los meses cero y seis (8,1% *versus* 7,1%, $p=0,680$). La prevalencia de sífilis tampoco disminuyó sustancialmente entre los meses cero y 12 (5,2% *versus* 3,8%, $p=0,588$). La carga de las ITS bacterianas es mayor en los HSH en comparación con los hombres heterosexuales y CT es la ITS bacteriana más prevalente entre los HSH. El estudio concluyó que puede ser útil desarrollar vacunas preventivas contra las ITS, especialmente contra CT (256).

Los HSH se ven afectados de manera desproporcionada por múltiples ITS. Los patrones de coinfecciones de transmisión sexual y los factores asociados con una mayor adquisición de ITS entre HSH constituyen aspectos de interés para lograr una mejor salud sexual en estas poblaciones clave. En Shenyang, China, se estudiaron 177 HSH mediante pruebas de detección de cuatro ITS: VPH, CT, NG y *Treponema pallidum* (TP). Los datos sobre las características demográficas y de comportamiento de los participantes se recopilaron mediante un cuestionario digital. La prevalencia de coinfecciones por ITS fue del 23,7%, entre las cuales la coinfección por VPH/CT (47,1%) y VPH/CT/NG (50,0%) fueron las predominantes entre los participantes con infecciones duales y múltiples, respectivamente. Los participantes que tenían un nivel educativo más bajo y tenían antecedentes de ITS tuvieron una mayor probabilidad de adquisición de más de una ITS. El estudio pudo concluir que los HSH en Shenyang tienen una carga sustancial de coinfecciones de transmisión sexual, por lo que la percepción del riesgo es insuficiente. Se justifica una estrategia optimizada de integración de múltiples ITS dirigida a la prevención, la vigilancia, la detección y el tratamiento para reducir la prevalencia de las coinfecciones de transmisión sexual, especialmente en HSH con menor nivel educativo (257).

Las muestras proporcionadas de sitios urogenitales, rectales y faríngeos aportan una mayor información para detectar coinfecciones de transmisión sexual en poblaciones clave. La prevalencia de CT/NG, global y por sitio anatómico, es esencial para no desestimar casos positivos. Entre 1 177 HSH, TRANS y bisexuales canadienses, la prevalencia de infecciones rectales, urogenitales, faríngeas y generales fueron del 2,4%, 0,4%, 0,4% y 2,8%, respectivamente para las infecciones por CT, y del 3,1%, 0,4%, 3,5% y 5,6%, respectivamente para las infecciones por NG. Si las pruebas se hubieran limitado al sitio urogenital, se habrían pasado por alto el 80% y el 94% de las infecciones por CT y NG, respectivamente. Este estudio muestra que la prevalencia de CT fue aproximadamente la mitad de la observada para NG. Una gran parte de las coinfecciones por CT/NG afectaba sólo a los sitios extragenitales, lo que destaca la necesidad de realizar un cribado sistemático en múltiples sitios anatómicos, independientemente de los síntomas. Se podría considerar priorizar las pruebas de

CT/NG rectales y faríngeas sobre las pruebas urogenitales en poblaciones clave asintomáticas (258). Esta investigación aporta información sobre las limitaciones de ciertos estudios realizados en población clave asintomática donde la infección extragenital por CT y NG es crucial en el diagnóstico certero de estas ITS. En el presente trabajo se detectaron las ITS en muestras mezcladas obtenidas de la región urogenital y anal, lo que aumenta la probabilidad de detección de los agentes. Valdría la pena analizar también la frecuencia de estas infecciones en otros sitios extragenitales, como la cavidad orofaríngea.

El África subsahariana es una región con una alta incidencia tanto del VIH como de cáncer anal. El primer estudio nacional en Togo para evaluar la prevalencia VPH, del VIH y de otras ITS entre HSH se realizó en cuatro ciudades togolesas en un total de 207 HSH. Se recogieron hisopos anales para analizar el VPH, el VHS, entre otras ITS. La prevalencia general del VIH y del VPH de alto riesgo (VPH-AR) fue del 26,1% y del 44,9%, respectivamente. La frecuencia de infecciones por VPH-AR y por múltiples tipos de VPH fue mayor entre los HSH infectados por el VIH que entre los HSH no infectados por el VIH (85,2% versus 30,7%) y (85,2% versus 28,7%), respectivamente. Otras ITS, también fueron más prevalentes entre los HSH infectados por el VIH (HSV-2, $p=0,001$ y CT, $p=0,04$). Se demostró una alta carga de ITS en la mucosa anal de los HSH estudiados, con una distribución inusualmente elevada de VPH-AR en los seropositivos al VIH, destacando la necesidad crítica de implementar una estrategia nacional con respecto a la prevención de las ITS y la vacunación contra el VPH (259). Estas evidencias indican a los HSH seropositivos al VIH como grupos de riesgo elevado para desarrollar cáncer anal.

Las investigaciones realizadas en poblaciones clave en varias regiones del mundo indican la necesidad de estudios e intervenciones en estos grupos de riesgo. La influencia de variables sociodemográficas y clínicoepidemiológicas puede modular las tasas de prevalencia elevadas para las ITS virales, bacterianas y parasitarias. Las infecciones por VPH, CT y VHS se detectan con frecuencia en estos grupos de individuos que generalmente cursan de manera asintomática aunque tienen índices elevados de transmisión.

IV.5. Genotipos del virus del papiloma humano identificados en poblaciones clave de Cuba

El cáncer anal es una neoplasia que se incrementa en las poblaciones clave, fundamentalmente en los HSH seropositivos al VIH. La vacunación es una estrategia segura para la prevención del cáncer anal, de ahí la necesidad de investigar los genotipos de VPH-AR que circulan en estas poblaciones, para estimar el impacto de la vacunación en la reducción de dicha neoplasia. En el presente trabajo

se identificaron los genotipos de VPH más frecuentes en las poblaciones clave de La Habana, Matanzas, Villa Clara y Santiago de Cuba en el periodo de estudio (Figura 7).

Como se muestra en la figura 7, el genotipo más frecuente fue el VPH 31 (28,1%; 56/199), mientras que otros VPH-AR como 16 y 18, se detectaron en menor proporción (18,6%; 37/199). La mayoría de los otros genotipos virales estudiados se identificaron en frecuencias similares y las infecciones múltiples superaron el 37% (75/199). De los VPH de bajo riesgo (VPH-BR), el más común fue el genotipo 6 (18,6%; 37/199).

Es de destacar que el VPH16 no fue el más frecuente, como se reporta en la mayor parte de las investigaciones realizadas en diferentes países. Incluso en un estudio anterior, realizado en Cuba, en 56 HSH seropositivos al VIH, el VPH 16 fue el más frecuente, al detectarse en el 52% de los casos. Sin embargo, solo se investigaron individuos de La Habana, aspecto que pudo influir en los resultados (55).

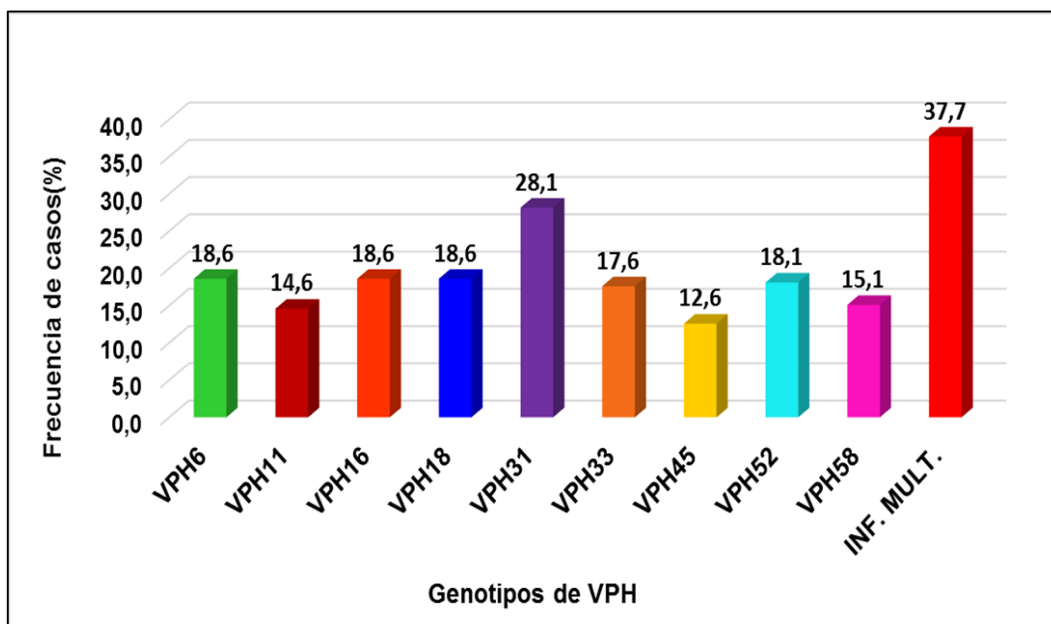


Figura 7. Genotipos del virus del papiloma humano, identificados en poblaciones clave. Periodo febrero a diciembre de 2023. **Abreviatura: VPH:** virus del papiloma humano.

Estudios realizados en varias regiones del mundo tienen como objetivo identificar los genotipos más frecuentes en poblaciones clave, para elaborar protocolos de diagnóstico molecular del VPH y estimar el impacto de la vacunación contra este agente viral en poblaciones de alto riesgo de cáncer anal, como los HSH y TRANS.

En Lima, Perú, durante el año 2024 se evaluaron 214 HSH seropositivos al VIH. La prevalencia general de la infección anal por VPH fue del 70% (150/214). Los genotipos de alto riesgo

oncogénico se detectaron en el 86% (129/150), de ellos el 79% (102/129) tuvieron dos o más genotipos virales. Los VPH-AR más frecuentes fueron: VPH 16, 31% (46/150); VPH 52, 22% (33/150); VPH 33, 21% (31/150); VPH 58, 21% (31/150) y VPH 31, 20% (30/150). El VPH 18 alcanzó el 7% (10/150). Los genotipos de bajo riesgo oncogénico más frecuentes fueron: VPH 6, 30% (45/150) y VPH 11, 29% (44/150). La prevalencia de la infección anal por VPH en HSH seropositivos al VIH en Lima es muy alta, sobre todo por genotipos de alto riesgo oncogénico. El VPH16 fue el VPH-AR más frecuente (260).

Los datos de una revisión sistemática y de un metanálisis para aclarar la prevalencia del VPH entre HSH residentes en sitios específicos de China informaron que la prevalencia estimada del virus en la región anal fue del 85,1 % (para VIH positivos), 53,6 % (para VIH negativos) y 59,2 % (para aquellos con estado de VIH desconocido), predominando los genotipos VPH 6, 11, 16, 18, 52 y 58. Cualquier VPH y los VPH-AR fueron más comunes en el norte de China, mientras que los VPH-BR fueron más comunes en el sur de China. La prevalencia del VPH aumentó con la edad, del 40,5% (edad < 20 años) al 57,2% (edad ≥ 40 años). Se encontró que los HSH más jóvenes tenían una menor prevalencia del VPH por lo que las vacunas contra el VPH habrían prevenido la mayoría de las infecciones si se hubieran administrado antes del inicio de las relaciones sexuales. Esto fue posible constatarlo ya que los genotipos más frecuentes en esa población clave están incluidos en la vacuna nonavalente contra el VPH (261).

En Baja Silesia, Polonia, se estudió la prevalencia, la distribución de genotipos de VPH y los factores de riesgo para la infección entre HSH. Participaron en el estudio un total de 54 HSH seropositivos al VIH y 28 VIH seronegativos. Se realizó PCR para detectar el VPH en hisopos orales y anales. Las tasas de prevalencia de infección oral y anal por VPH fueron mayores en HSH infectados por VIH que en HSH seronegativos al VIH. El análisis estadístico mostró que la prevalencia de genotipos altamente oncogénicos, VPH 16 y VPH 18, en el sitio anal fue significativamente mayor en pacientes con recuentos de células CD4 más bajos; además, la infección por VPH 18 fue significativamente más frecuente en pacientes con niveles más altos de ARN del VIH. Por otra parte, el VPH 33 y el VPH 52 en el sitio anal fueron significativamente más comunes en pacientes con niveles de CD4 más bajos. Los resultados muestran que la inmunodeficiencia relacionada con el VIH se asocia con una mayor prevalencia de infecciones por VPH de alto riesgo; por lo tanto, la detección temprana de la infección por VIH y el inicio de la terapia antirretroviral podrían reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con el VPH (262).

La infección anal por los genotipos de alto riesgo 16 y 18 del VPH y el cáncer anal se incrementa en los HSH en Australia. En ese país se investigó la prevalencia del VPH en HSH jóvenes antes y después de la implementación de un programa escolar de vacunación tetravalente contra el VPH (genotipos 6, 11, 16 y 18) para niños de Australia en 2013. En este estudio se reclutó a HSH de entre 16 y 20 años de dos cohortes de nacimiento sucesivas a través de clínicas de salud sexual de la comunidad de Melbourne. La primera cohorte fue antes de la implementación de la vacunación y la segunda fue la cohorte posterior a la vacunación. Se inscribieron hombres que se identificaron a sí mismos como atraídos por el mismo sexo. Los procedimientos del estudio se realizaron en el centro de salud sexual de Melbourne. Se analizaron hisopados anales recolectados por un médico y un hisopo de pene y un enjuague bucal recolectados por el propio médico para detectar 28 genotipos de VPH, y se recopilaron datos sobre demografía y prácticas sexuales mediante cuestionarios. Se comparó la prevalencia específica del sitio anatómico para los genotipos de VPH entre cohortes, calculando la tasa de prevalencia, ajustando por edad y circuncisión. También se evaluó la protección de rebaño calculando las tasas de prevalencia ajustadas por estado de vacunación. Se incluyeron en el estudio 400 HSH, 200 por cohorte. En ambas cohortes, la mediana del número de parejas masculinas a lo largo de toda la vida fue de 10. La prevalencia de cualquier genotipo del VPH anal prevenible con vacuna tetravalente fue mayor en la cohorte previa a la vacunación que en la cohorte posterior a la vacunación, dependiendo en gran medida por disminuciones en el VPH 6, seguido de los VPH 11, 16 y 18. Sin embargo, también hubo una reducción significativa en los VPH 16 y 18 anales en el período posterior a la vacunación. La prevalencia en el pene de cualquier genotipo de VPH prevenible con vacuna tetravalente también fue mayor en la cohorte previa a la vacunación que en la cohorte posterior a la vacunación, impulsado por disminuciones en los VPH 6 y 11, pero no para VPH 16 y 18. La prevalencia de cualquier genotipo oral de VPH prevenible con vacuna tetravalente fue mayor en la cohorte previa a la vacunación que en la cohorte post vacunación; no se detectaron casos con infección oral por VPH 6 y 11. La comparación de la cohorte previa a la vacunación con los 149 hombres vacunados mostró una reducción en cualquier genotipo de VPH prevenible con vacuna tetravalente para la infección anal y del pene pero no para la infección oral. La disminución en la prevalencia de los genotipos 16 y 18 en la región anal puede conducir a una reducción en la incidencia de cáncer anal, aspecto que justifica el uso de la vacuna tetravalente en esta población clave de HSH en Australia (263). Estos resultados difieren de los obtenidos en el presente trabajo, donde el genotipo más común en las poblaciones clave estudiadas en Cuba fue el VPH 31 que no está presente en la formulación vacunal tetravalente, aspecto que desestimaría esta vacuna para una reducción efectiva de la infección en la población investigada.

En el África subsahariana, específicamente en Bamako, se estudiaron 50 HSH para determinar la infección anal por VPH. Los participantes tenían una media para la edad de 24,2 años y de ellos el 32,0% estaba infectado con VIH-1. La prevalencia general de infección anal por VPH de cualquier genotipo fue del 70,0% (35/50) con un 80,0% (28/35) de hisopados positivos para VPH-AR. El genotipo 58 fue el genotipo más detectado [13/35 (37,1%)], seguido por VPH 16 y los genotipos de bajo riesgo VPH 6 [12/35 (34,2%)], VPH 40 [10/35 (28,6%)] y VPH 11 [9/35 (25,7%)]. Más de la mitad [27/50 (54,0%)] de los hisopados estaban infectados por al menos uno de los genotipos de VPH incluidos en la vacuna Gardasil-9®. Estas observaciones indican que la comunidad de HSH que vive en Bamako tiene un alto riesgo de infecciones anales por VPH-AR, con un perfil epidemiológico único de genotipos de VPH y una alta prevalencia de VPH anal cubierto por la vacuna Gardasil-9®. Se debe priorizar urgentemente la ampliación de las estrategias de prevención contra la infección por VPH en esta comunidad de HSH altamente vulnerables (166). Los resultados de la presente investigación se corresponden con los hallazgos del estudio descrito, por el hecho de que el VPH 16 no fue el más frecuente, sin embargo, la vacuna nonavalente pudiera ser muy útil en la prevención de la infección anal por los VPH-AR contenidos en la vacuna.

IV.6. Patrón de circulación de genotipos del virus del papiloma humano en poblaciones clave de Cuba de acuerdo a la provincia de residencia

En el presente trabajo la alta frecuencia de VPH 31 llama la atención pues el VPH 16 se ha identificado como el más frecuente en investigaciones realizadas en otras regiones geográficas y en Cuba, en poblaciones similares. Es importante analizar la contribución de cada provincia estudiada a la positividad para cada genotipo de forma particular. En la figura 8 se muestran las frecuencias de positividad a cada genotipo por provincia, en las poblaciones clave analizadas.

Como se evidencia, el VPH 6 fue más común en Santiago de Cuba, el VPH 11 en La Habana, los genotipos 16, 18 y 33 también predominaron en La Habana, mientras que los tipos 52 y 58 fueron más comunes en Santiago de Cuba. El VPH 45 tuvo una frecuencia similar en La Habana y Santiago de Cuba. A pesar de que el VPH 31 tuvo una prevalencia alta en todas las provincias, la de mayor positividad fue Matanzas, donde se identificó este agente en el 37,5% de los individuos estudiados. Esto demuestra que existe un patrón de circulación diferente para los genotipos detectados en las poblaciones clave de cada provincia del país.

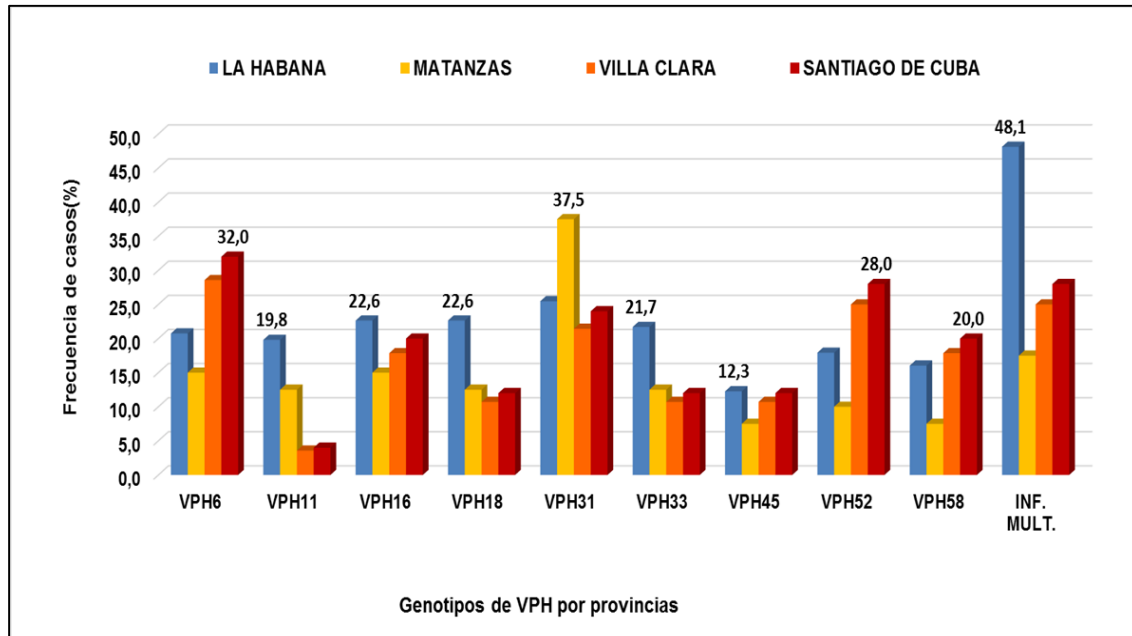


Figura 8. Genotipos del virus del papiloma humano, identificados en poblaciones clave de acuerdo a la provincia de residencia. Periodo febrero a diciembre de 2023. **Abreviatura: VPH:** virus del papiloma humano.

El estudio sobre la circulación de patrones de genotipos de VPH para algunas provincias de Cuba solo se ha analizado en mujeres asintomáticas de La Habana, Villa y Holguín, y los resultados fueron publicados por Guilarte y Soto., en 2020. En dicho estudio el virus se detectó en el 14,8% (74/500) de las mujeres. De los 29 genotipos identificados, el 79,7% (59/74) fueron tipos de alto riesgo oncogénico. El tipo 16 fue el más frecuentemente identificado (23%; 17/74), seguido del tipo 31 (10,8%; 8/74) y luego los tipos 33, 53, 61 y 66 en proporciones iguales (8,1%; 6/74). La frecuencia de infección fue mayor en mujeres ≤ 25 años (38,8%; 31/80), estudiantes (46,7% 7/15), solteras (23,0%; 40/174) y entre las que informaron tener más de tres parejas sexuales en los últimos dos años (41,5%; 17/41). Se encontraron diferencias entre provincias para los genotipos circulantes y las variables relacionadas con la infección. Lo más relevante fue que el VPH 16 resultó el más común en las tres provincias, pero los patrones de circulación no eran iguales y se relacionaron con variables sociodemográficas específicas de la población de cada región del país (54). Aunque la población analizada difiere entre ambos estudios realizados en varias provincias de Cuba, se puede apreciar como los patrones de genotipos que circulan en cada provincia son particulares y dependen no solo del grupo de riesgo que se estudie sino de las características de la población general de cada región.

En un estudio realizado en Rusia en HSH, los genotipos de VPH-AR más prevalentes fueron VPH 18, VPH 16, VPH 56 y VPH 33 para los participantes positivos al VIH. Sin embargo, para los HSH seronegativos al VIH predominaron los VPH-AR 56, 51, 66 y 16, en ese orden. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el estatus VIH+ de los HSH y cinco tipos de VPH: VPH 16 ($p=0,028$), VPH 18 ($p=0,000$), VPH 58 ($p= 0,003$), VPH 33 ($p= 0,019$) y VPH 39 ($p=0,026$). Se detectaron múltiples genotipos de VPH con una frecuencia significativamente mayor que las infecciones por un solo genotipo. Según estos datos, el 25% de los HSH positivos al VIH tenía VPH 39. Este es el único de los cinco tipos de VPH-AR (16, 18, 58, 33 y 39) asociados a este grupo de HSH que aún no han sido incluido en las vacunas contra VPH disponibles en el mercado (264). En la investigación descrita no solo se observa un patrón de circulación diferente al del presente trabajo, sino que además se identificaron diferencias en los genotipos más frecuentes de acuerdo al estatus VIH+, aspecto que se debe tener en cuenta en el manejo de las poblaciones clave y la introducción de la vacunación.

Como se ha demostrado, la prevalencia del VPH varía según la población. Un estudio multicéntrico investigó la infección anal por VPH y el tipo viral por país, en HSH y mujeres TRANS. Se inscribieron HSH y TRANS sexualmente activos no infectados por VIH-1 en ocho sitios: cuatro en EE.UU, dos en Tailandia, uno en Perú y uno en Sudáfrica. Se recogieron hisopados anales para detección de ADN de VPH y se realizó la tipificación viral. En 182 participantes con resultados disponibles, la infección anal por VPH fue altamente frecuente y se identificó en 169 participantes (92,9%). Con VPH 16 se detectaron 66 participantes (36%). Los participantes de EE.UU tuvieron una prevalencia mayor de VPH 16 (56%, $p=0,004$) y VPH 6 (69%, $p<0,001$) en comparación con los de otras regiones. El VPH anal es altamente prevalente en esta población de HSH y TRANS de cuatro países, y el VPH 16 el tipo más comúnmente detectado. La vacuna nonavalente contra el VPH tiene el potencial de brindar una protección significativa si se administra antes de la exposición (265). Este estudio demostró que en los países investigados el VPH 16 fue el más frecuente, por lo que los resultados obtenidos en la presente investigación difieren, esto ratifica la necesidad de estudios particulares en grupos de riesgo específicos para cada región geográfica.

IV.7. Frecuencia de infección por virus del herpes simple en poblaciones clave de Cuba de acuerdo a la provincia de residencia

Además del VPH, otros virus de transmisión sexual constituyen un problema de salud en determinados grupos de riesgo. Las poblaciones clave, como los HSH y TRANS, mayormente aquellos individuos coinfectados con el VIH, constituyen los grupos de riesgo más vulnerables para

adquirir la infección por VHS, en los que se estima una prevalencia de excreción activa de un 14,3%. A nivel mundial se reportan pocos estudios en estas poblaciones de riesgo, lo cual constituye un reto para los sistemas de salud, ya que en la actualidad este virus es uno de los agentes más frecuentes transmitidos por vía sexual (44).

En la figura 9 se observa la frecuencia de infección por virus del herpes simple, por provincia de residencia, para las poblaciones clave incluidas en la presente investigación. Los resultados se refieren a la positividad para excreción activa en una población asintomática, aspecto que se refleja en una prevalencia general de 2,9% (15/512). En cuanto a los serotipos del VHS, para VHS-1 se detectaron solo dos individuos positivos (2/15), residentes en la provincia de Matanzas, que no tuvo casos positivos para VHS-2. El resto de los casos positivos por PCR en el momento del estudio fueron VHS-2 (13/15). La distribución de los 15 casos positivos por provincias evidencia que La Habana y Matanzas se detectaron las mayores frecuencias de infección activa.

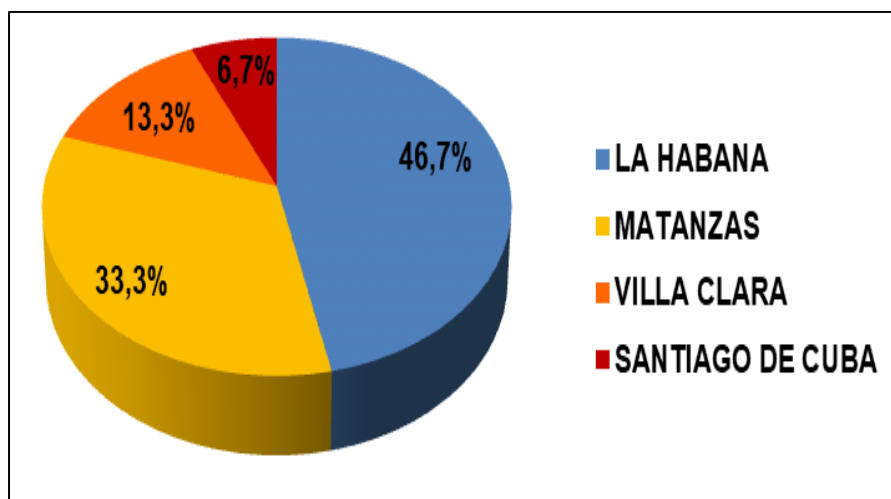


Figura 9. Frecuencia del virus del herpes simple en poblaciones clave de acuerdo a la provincia de residencia. Periodo febrero 2023 a diciembre 2023.

Un estudio de seroprevalencia realizado en HSH de Uagadugú, Burkina Faso, África occidental, para detectar anticuerpos contra HSV-2 demostró que la seroprevalencia de infección por HSV-2 entre HSH fue elevada, con disparidades según edad y ocupación. La seroprevalencia de HSV-2 fue alta entre los HSH seropositivos para VIH, al compararse con los seronegativos (40% *versus* 13,9%). Las asociaciones positivas de otras infecciones de transmisión sexual con el VHS-2, incluido el VIH, sugieren que la prevención de la infección por el VHS-2 debe fortalecerse mediante programas de control de la transmisión del VIH (44). La investigación en Burkina Faso revela el

papel de la coinfección VHS/VIH como un posible marcador para el control de las ITS en poblaciones clave.

La excreción activa del VHS-2 en la mucosa anal de individuos asintomáticos puede variar de acuerdo a la población estudiada. En población HSH en Hanoi, Vietnam, el HSV-2 presentó excreción activa en el 4% de los participantes, según un estudio publicado en el 2022 (247). Aunque se plantea que en esta localización anatómica es más frecuente el VHS-2 que el VHS-1, en Australia se pudo identificar el VHS-1 en la región anal de HSH en el 10,1% de los individuos estudiados y el VHS-2 en el 7,2%. Sin embargo, los positivos a VHS-2 fueron más comunes en pacientes con proctitis (266).

En un grupo de HSH residentes en Rusia se evaluó la frecuencia de infecciones por HSV-1 y HSV-2 de acuerdo al estatus de seropositividad al VIH. Para los HSH seropositivos al VIH, el VHS-1 se identificó en el 1,7% y el VHS-2 en el 10%. Sin embargo en el grupo de HSH VIH negativos la excreción activa por VHS-1 fue del 5% y para VHS-2 fue de 6,7%. Los resultados de dicho estudio indican que pueden existir diferencias en la frecuencia de casos con excreción activa en la mucosa anal para los serotipos 1 y 2 del VHS, de acuerdo al estatus de seropositividad al VIH en poblaciones clave como los HSH (267). Los hallazgos de la presente investigación coinciden con los resultados antes mencionados para HSH rusos seropositivos al VIH, donde el VHS-1 fue notablemente menos frecuente que el VHS-2.

Además de la seropositividad al VIH existen otros factores que pudieran estar relacionados con la alta frecuencia de las ITS en poblaciones clave como los HSH y TRANS. Estos factores son particulares para cada población y dependen en gran medida de variables sociodemográficas y clínicoepidemiológicas.

IV.8. Asociación entre las infecciones de transmisión sexual estudiadas y las variables sociodemográficas y clínicoepidemiológicas

En la tabla 6 se observa la asociación entre la infección por CT y las variables sociodemográficas y clínicoepidemiológicas analizadas en la presente investigación. Como se aprecia, la infección por CT fue tres veces más frecuente en los individuos de La Habana y en aquellos con nivel de escolaridad de secundaria básica. Fue casi cinco veces más probable en los individuos desempleados, y casi tres veces más común en los que iniciaron las relaciones sexuales antes de los 13 años. Los participantes con más de 20 parejas sexuales durante toda la vida sexualmente activa tuvieron una probabilidad casi cuatro veces superior de estar infectados por CT. Así mismo, los

individuos TRANS, seropositivos al VIH y coinfectados con VPH tuvieron frecuencias de infección por CT significativamente mayores.

Tabla 6. Asociación entre la infección por *Chlamydia trachomatis* y las variables sociodemográficas y clínicoepidemiológicas.

Variables	Rangos	N=512 n (%)	Positivo a CT N=26 n (%)	Valor de p	OR (IC95%)
<i>Provincia de residencia</i>	La Habana	198 (38,7)	17 (8,6)	0,004	3,19 (1,40-7,29)
	Matanzas	105 (20,6)	2 (1,9)	0,070	0,32(0,08-1,33)
	Villa Clara	99 (19,3)	6 (6,1)	0,038	1,27 (0,50-3,25)
	Santiago de Cuba	110 (21,4)	1 (0,9)	0,013	0,14 (0,02-1,04)
<i>Escolaridad</i>	Primaria	4 (0,8)	0 (0,0)	0,081	0,95 (0,94-0,97)
	Secundaria	129 (25,1)	13 (10,1)	0,005	3,20 (1,44-7,07)
	Pre-Univ./Téc. Med.	245 (47,9)	10 (4,1)	0,218	0,67 (0,30-1,51)
	Universitaria	134 (26,2)	3 (2,2)	0,058	0,36 (0,10-1,20)
<i>Situación laboral</i>	Desempleado	192 (37,6)	19 (9,9)	0,000	4,92 (2,02-11,91)
	Cuentapropista	62 (12,1)	2 (3,2)	0,369	0,60 (0,14-0,37)
	Obrero	105 (20,5)	3 (2,9)	0,182	0,50 (0,15-1,67)
	Técnico	48 (9,3)	1 (2,1)	0,278	0,38 (0,50-2,83)
	Profesional	105 (20,5)	1 (1,0)	0,018	0,15 (0,02-1,09)
<i>Edad de comienzo de las relaciones sexuales</i> <i>Mediana =15</i>	<13	100 (19,6)	9 (9,0)	0,047	2,29 (1,01-5,32)
	13-15	222 (43,3)	9 (4,1)	0,237	0,68 (0,30-1,56)
	16-18	145 (28,4)	10 (4,1)	0,243	0,70 (0,31-1,56)
	>19	45 (8,7)	1 (2,1)	0,313	0,41 (0,15-3,03)
<i>Número de parejas sexuales durante toda la vida sexualmente activa</i>	1-5	102 (20,0)	2 (2,0)	0,080	0,33 (0,08-1,39)
	6-10	99 (19,4)	3 (3,0)	0,224	0,54 (0,16-1,80)
	11-20	109 (21,2)	3 (2,8)	0,158	0,47 (0,14-1,59)
	>20	202 (39,4)	18 (8,9)	0,002	3,69 (1,58-8,66)
<i>Identidad de género</i>	Transexual	232 (45,3)	21 (9,1)	0,000	5,48 (2,03-14,75)
	No binario	4 (0,7)	0 (0,0)	0,811	0,95 (0,94-0,97)
	Hombre	276 (54,0)	5 (1,8)	0,000	0,18 (0,07-0,51)
<i>Seropositivo al VIH</i>	SI	300 (58,6)	20 (6,7)	0,038	2,46 (1,02-6,22)
	NO	212 (41,4)	6 (2,8)		Referencia
<i>Infección con VPH</i>	SI	199 (38,9)	17 (8,5)	0,005	3,16 (1,38-7,23)
	NO	313 (61,1)	9 (2,9)		Referencia

Fuente: Resultados de la investigación. **Abreviaturas:** Pre-Univ.: Preuniversitario; Téc. Med: Técnico medio **HSH:** hombres que tienen sexo con hombres; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **VPH:** virus del papiloma humano **ITS:** infecciones de transmisión sexual.

En una investigación realizada en HSH que viven con VIH, los individuos tuvieron seguimiento en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital San Raffaele de Milán, Italia entre julio de 2016 y febrero de 2021. La encuesta sobre conductas sexuales de alto riesgo con respecto a número medio de parejas sexuales por mes, porcentaje estimado de uso de condón y tipo de relación sexual más frecuente durante 2016-2021 demostró que el riesgo de infección por CT fue menor entre

personas con ≤ 5 parejas y entre aquellos que usaban condones con más frecuencia. La infección por CT se asoció más probablemente con conductas sexuales de alto riesgo que la sífilis y el VPH anal entre los HSH que viven con el VIH en Italia (268).

En varias investigaciones se aportan evidencias de que la frecuencia de infección por CT anogenital en HSH y TRANS es significativamente superior en los individuos más jóvenes (261, 267), cercanos al debut sexual, como ocurre en el caso de la población femenina heterosexual (52). Además, esta ITS está relacionada con el inicio cada vez más temprano de las relaciones sexuales y se presenta muchas veces coinfectando con otros agentes bacterianos y virales, como VPH y VHS, debido a prácticas sexuales desprotegidas con múltiples parejas. Estas ITS son mucho más frecuentes en individuos jóvenes seropositivos al VIH (261, 267, 268).

En la tabla 7 se muestra la asociación entre la infección por VPH y las variables analizadas, donde se puede observar que los individuos de La Habana tuvieron una probabilidad casi tres veces mayor de estar infectados.

Tabla 7. Asociación entre la infección por el virus del papiloma humano y las variables sociodemográficas y clínicoepidemiológicas.

Variables	Rangos	N=512 n (%)	Positivo a VPH N=199 n (%)	Valor de p	OR (IC95%)
<i>Provincia de residencia</i>	La Habana	198 (38,7)	106 (53,5)	0,000	2,74 (1,90-3,97)
	Matanzas	105 (20,6)	40 (38,1)	0,474	0,97 (0,62-1,50)
	Villa Clara	99 (19,3)	28 (28,3)	0,010	0,56 (0,35-0,90)
	Santiago de Cuba	110 (21,4)	25 (22,7)	0,000	0,39 (0,24-0,63)
<i>Estado civil</i>	Soltero	374 (73,0)	155 (41,4)	0,030	1,52 (1,01-2,83)
	Casado	54 (10,6)	14 (25,9)	0,026	0,52 (0,28-0,98)
	Unión consensual	73 (14,3)	27 (37,0)	0,413	0,92 (0,55-1,53)
	Divorciado	11 (2,1)	3 (27,3)	0,322	0,59 (0,16-2,23)
<i>Identidad de género</i>	Transexual	232 (45,3)	102 (44,0)	0,020	1,48 (1,03-2,12)
	No binario	4 (0,7)	1 (25,0)	0,495	0,53 (0,05-5,05)
	Hombre	276 (54,0)	96 (38,4)	0,025	0,69 (0,49-0,99)
<i>Seropositivo al VIH</i>	SI	300 (58,6)	140 (46,7)	0,000	2,27 (1,56-3,31)
	NO	212 (41,4)	59 (27,8)		Referencia
<i>Antecedentes de ITS</i>	SI	362 (70,8)	156 (43,1)	0,001	1,89 (1,26-2,85)
	NO	150 (29,2)	43 (28,7)		Referencia
<i>Infección con CT</i>	SI	26 (5,1)	17 (65,4)	0,005	3,16 (1,38-7,23)
	NO	486 (94,9)	182 (37,4)		Referencia

Fuente: Resultados de la investigación. **Abreviaturas:** **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **ITS:** Infecciones de transmisión sexual **CT:** *Chlamydia trachomatis*.

Se pudo comprobar además, que en los participantes solteros, TRANS y con antecedentes de ITS, la infección por VPH fue casi dos veces más común y en los seropositivos al VIH la frecuencia de

infección viral fue casi tres veces mayor. La detección del virus fue superior al triple en aquellos sujetos que también estaban infectados por CT.

En un estudio realizado en HSH jóvenes de Benín, en África occidental, la frecuencia elevada de VPH anogenital también se vio asociada a la presencia de infección sintomática por CT en este sitio anatómico. El valor de p para las coinfecciones fue $<0,05$. Además, el hecho de ser seropositivos al VIH incrementó el riesgo de coinfección VPH/CT en esta población clave (269).

Por otra parte, se ha demostrado que en HSH de China, la prevalencia elevada del VPH-AR anal es significativamente superior en los sujetos seropositivos al VIH, ya que según una investigación publicada por Zhou y cols., en 2021, esta población clave del país asiático tenía un riesgo desproporcionado de contraer la infección viral (261).

En el presente estudio, la infección con VHS solo se asoció a la coinfección con otras ITS estudiadas, en este caso los participantes coinfectados con *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* o *Mycoplasma genitalium* al momento del estudio, tuvieron una probabilidad muy elevada de ser positivos a VHS-1 o VHS-2 [OR=60,13; IC 95% (18,42-196,35); $p=0,000$]. El hecho de estar infectado con varias ITS bacterianas es un factor de alto riesgo para contraer otras infecciones virales. Es conocido que las ITS comparten una ruta común de transmisión y la presencia de alguna de ellas compromete la integridad de las mucosas y la respuesta inmune local en el sitio anatómico (54).

Existe una gran cantidad de literatura interesada en las actitudes de divulgación relacionadas con las infecciones de transmisión sexual entre los HSH, sin embargo, relativamente pocos estudios los han examinado en relación con el herpes genital. Un estudio transversal examinó las actitudes sobre la divulgación de información relacionada con el herpes entre los HSH de Houston. Se realizó un muestreo por conveniencia en lugares y eventos para HSH con sede en Houston, de diciembre de 2018 a enero de 2019, resultando con 302 participantes reclutados. Se preguntó a los participantes si una persona con herpes genital debería revelar a otros si tenían herpes genital. Los factores asociados con una menor creencia de que alguien debería revelar una infección por herpes genital a otros fueron tener antecedentes de herpes genital y tener más de tres parejas sexuales en el último año. Dichos resultados indican que la intención de revelar la infección por herpes genital constituye un tabú en HSH en EE.UU, lo cual se incrementa en individuos con conductas sexuales de riesgo y antecedentes de esta ITS (270).

La presente investigación es la primera realizada en varias provincias de Cuba para el estudio de ITS en población de HSH y TRANS. Las características sociodemográficas y clínicoepidemiológicas de las poblaciones clave estudiadas demuestran que los individuos incluidos en la investigación, fundamentalmente de La Habana, seropositivos al VIH, se exponen a prácticas sexuales desprotegidas, con varias parejas sexuales, y a ITS desde edades tempranas con el inicio precoz de las relaciones sexuales.

La frecuencia elevada de infección por VPH y CT se relacionó con conductas sexuales de riesgo, lo que también conduce a que esta población muestre elevados porcentajes de coinfecciones, fundamentalmente en los sujetos seropositivos al VIH.

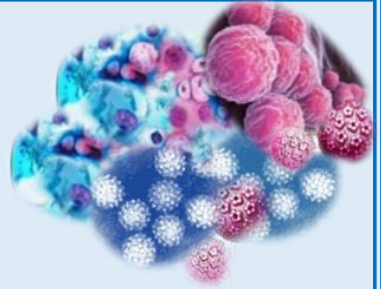
Los resultados indican que los genotipos de VPH identificados muestran un patrón de circulación característico de cada provincia, independientemente de la población estudiada y de las conductas sexuales de riesgo, aspecto que ya había sido constatado en población femenina asintomática de varias regiones del país. El predominio de genotipos oncogénicos del VPH en la mucosa anal de los individuos estudiados constituye un hallazgo que pudiera representar un riesgo incrementado para desarrollar lesiones intraepiteliales anogenitales. Este aspecto demuestra la necesidad de intervenciones en estas poblaciones clave, como la incorporación de la pesquisa activa para detección viral y la triada citología/anoscopia/estudio histológico, en este grupo para la detección precoz de lesiones precursoras y cáncer anal.

Se confirma que en la población clave estudiada, el virus del herpes simple fue poco frecuente, como se describe en estudios similares. El VHS tipo 2 fue el más común y su detección está relacionada con la infección anogenital por este agente con excreción viral activa, pues se detecta mediante técnicas moleculares para la amplificación del ADN viral. Los estudios de seroprevalencia aportarían datos más precisos acerca de infecciones latentes en los sujetos analizados, lo cual incrementa la probabilidad de recurrencias y de transmisión.

Los individuos TRANS, seropositivos al VIH se identificaron como un grupo vulnerable para las ITS investigadas, lo que implica la necesidad de reforzar las campañas de educación para una mejor salud sexual de estas poblaciones clave.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

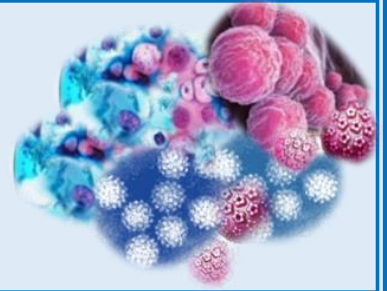


V. CONCLUSIONES

- ✓ Las características sociodemográficas y clínicoepidemiológicas de las poblaciones clave estudiadas demuestran que los individuos TRANS y HSH, fundamentalmente de La Habana, seropositivos al VIH, se exponen a prácticas sexuales desprotegidas y a ITS desde edades tempranas con el inicio precoz de las relaciones sexuales.
- ✓ La elevada frecuencia de infección por virus del papiloma humano y *Chlamydia trachomatis* pudiera estar relacionada con las conductas sexuales de riesgo.
- ✓ El predominio de genotipos oncogénicos del virus del papiloma humano pudiera representar un riesgo para desarrollar lesiones intraepiteliales anogenitales en población HSH-TRANS cubana, lo que demuestra la necesidad de incorporar la pesquisa activa en este grupo.
- ✓ Los resultados indican que los genotipos de VPH muestran un patrón de circulación característico de cada provincia, independientemente de la población estudiada y de las conductas sexuales de riesgo.
- ✓ Se confirma que en la población estudiada el virus del herpes simple tipo 2 está relacionado con la infección anogenital por este agente.
- ✓ Los individuos TRANS y seropositivos al VIH se identifican como un grupo vulnerable para las ITS investigadas, lo que implica la necesidad de reforzar las campañas de educación para una mejor salud sexual de estas poblaciones clave.

CAPÍTULO VI

RECOMENDACIONES

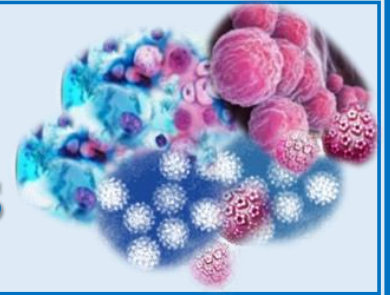


VI. RECOMENDACIONES

- ✓ Extender el estudio a poblaciones clave de otras provincias de Cuba, incluyendo áreas rurales y urbanas, para obtener información representativa de todo el país.
- ✓ Investigar los genovares de *Chlamydia trachomatis* que circulan en las poblaciones clave en Cuba para demostrar su asociación con diferentes cuadros clínicos y su patogenicidad.

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*. 2020;98(5):315.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Unemo M, Lahra MM, Escher M, Eremin S, Cole MJ, Galarza P, et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017–18: a retrospective observational study. *The Lancet Microbe*. 2021;2(11):e627-e36.
4. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS el VIH/SIDA y las Hepatitis 2019-2023. Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2019.
5. Reisner SL, Poteat T, Keatley J, Cabral M, Mothopeng T, Dunham E, et al. Global health burden and needs of transgender populations: a review. *Lancet*. 2016;388(10042):412-36.
6. Pitasi MA, Kerani RP, Kohn R, Murphy RD, Pathela P, Schumacher CM, et al. Chlamydia, Gonorrhea, and Human Immunodeficiency Virus Infection Among Transgender Women and Transgender Men Attending Clinics that Provide Sexually Transmitted Disease Services in Six US Cities: Results From the Sexually Transmitted Disease Surveillance Network. *Sex Transm Dis*. 2019;46(2):112-7.
7. Organization WH. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. 2021.
8. Chlamydial diseases. 2010. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases [Internet]. Elsevier. Seventh Edition.
9. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(8):e235-e79.
10. Prevention CfDCA. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2020. Division of STD Prevention, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. 2021.
11. Karim S, Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Cervical Cancer Induction Enhancement Potential of Chlamydia Trachomatis: A Systematic Review. *Current microbiology*. 2018.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018. Atlanta: US Department of Health and Human Services. 2019; DOI: 10. 15620/cdc. 79370.
13. Cardona-Arias JA VL. Revisión sistemática de la prevalencia de Chlamydia trachomatis en hombres que tienen sexo con hombres 1980-2018. *Hechos Microbiol*. 2020;12(1):30-40.

14. Herbst JH, Jacobs ED, Finlayson TJ, McKleroy VS, Neumann MS, Crepaz N, et al. Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States: a systematic review. *AIDS and Behavior*. 2008;12:1-17.
15. Prevention UDoHaHSCfDCa. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021.
16. Navarro Castro JCSN, Ana Cecilia. Meta-análisis sobre la prevalencia de Chlamydia trachomatis entre hombres jóvenes de 15 a 25 años. *Universidad Internacional SEK*. 2022.
17. de Vries HJC, Pannekoek Y, Dean D, Bavoil PM, Borel N, Greub G, et al. Call for consensus in Chlamydia trachomatis nomenclature: moving from biovars, serovars, and serotypes to genovariants and genotypes. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2022;28(6):761-3.
18. Abdelsamed H, Peters J, Byrne GI. Genetic variation in Chlamydia trachomatis and their hosts: impact on disease severity and tissue tropism. *Future microbiology*. 2013;8(9):1129-46.
19. Tsai CS, Chen PL, Lee NY, Tsai HP, Huang SH, Chen SY, et al. Characteristics of rectal chlamydia among men who have sex with men in southern Taiwan, 2020-2022: An emerging threat of rectal lymphogranuloma venereum L2b. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2023.
20. Seth-Smith HMB, Bénard A, Bruisten SM, Versteeg B, Herrmann B, Kok J, et al. Ongoing evolution of Chlamydia trachomatis lymphogranuloma venereum: exploring the genomic diversity of circulating strains. *Microbial genomics*. 2021;7(6).
21. Joan Àngel JMC. Chancroide y linfogranuloma venéreo. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2020;27(3):56-62.
22. Bejarano Rengifo J, Cañadas Garrido R. Proctitis infecciosa transmitida sexualmente: reto diagnóstico y recomendaciones de tratamiento. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2020;40:336-41.
23. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260-5.
24. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(2):198-206.
25. Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt B):1-441.
26. Albuquerque A, Cappello C, Stirrup O. High-risk human papilloma virus, precancerous lesions and cancer in anal condylomas. *Aids*. 2021;35(12):1939-48.
27. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70.

28. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021;148(1):38-47.
29. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):924-38.
30. Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, Kreimer AR, Engels EA. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(20):1591-8.
31. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, Xia N, Giuliano AR, Hawes SE, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *The lancet HIV*. 2021;8(9):e531-e43.
32. Adedimeji A, Sinayobye JdA, Asiimwe-Kateera B, Chaudhry J, Buzinge L, Gitembagara A, et al. Social contexts as mediator of risk behaviors in Rwandan men who have sex with men (MSM): implications for HIV and STI transmission. *PloS one*. 2019;14(1):e0211099.
33. Ntale RS, Rutayisire G, Mujoyarugamba P, Shema E, Greatorex J, Frost SDW, et al. HIV seroprevalence, self-reported STIs and associated risk factors among men who have sex with men: a cross-sectional study in Rwanda, 2015. *Sexually transmitted infections*. 2019;95(1):71-4.
34. Chapman J, Koleros A, Delmont Y, Pegurri E, Gahire R, Binagwaho A. High HIV risk behavior among men who have sex with men in Kigali, Rwanda: making the case for supportive prevention policy. *AIDS care*. 2011;23(4):449-55.
35. Looker KJ, Ronn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, Mayaud P, et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(6):e25110.
36. Huber MA. Herpes simplex type-1 virus infection. *Quintessence international* (Berlin, Germany : 1985). 2003;34(6):453-67.
37. Marques AR, Straus SE. Herpes simplex type 2 infections--an update. *Disease-a-month : DM*. 2000;46(5):325-59.
38. Alareeki A, Osman AMM, Khandakji MN, Looker KJ, Harfouche M, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Europe: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *The Lancet regional health Europe*. 2023;25:100558.
39. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*. 2020;98(5):315-29.
40. Prevention C. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. 17th Edit. Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis,

STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA. 2021.

41. Péré H, Rascanu A, LeGoff J, Matta M, Bois F, Lortholary O, et al. Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) genital shedding in HSV-2-/HIV-1-co-infected women receiving effective combination antiretroviral therapy. *International journal of STD & AIDS*. 2016;27(3):178-85.
42. Van Wagoner N, Geisler WM, Bachmann LH, Hook EW. The effect of valacyclovir on HIV and HSV-2 in HIV-infected persons on antiretroviral therapy with previously unrecognised HSV-2. *International journal of STD & AIDS*. 2015;26(8):574-81.
43. Munawwar A, Gupta S, Sharma SK, Singh S. Seroprevalence of HSV-1 and 2 in HIV-infected males with and without GUD: Study from a tertiary care setting of India. *Journal of laboratory physicians*. 2018;10(3):326-31.
44. Ouedraogo HG, Zida S, Sagna T, Zoure AA, Compaore RT, Soubeiga ST, et al. Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) and its association with HIV, HCV, HBV, HTLV-1&2 and syphilis among men who have sex with men in Burkina Faso. *Indian journal of medical microbiology*. 2023;42:59-64.
45. Rodriguez-Granger J ELoB, Cobo F, Blasco Morente, G SMA, Tercedor S ´anchez J, Aliaga -Martinez L, Padilla-Malo de Molina A,, J N-Mi. Actualización en el diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual. *Actas dermo-sifilograficas*. 2020;111(9): 711-24.
46. Kouri V, Cartaya J, Rodriguez ME, Mune M, Soto Y, Resik S, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis in human immunodeficiency virus-infected women in Cuba. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2002;97(8):1073-7.
47. Montenegro A. Diagnóstico de infecciones genitales por Chlamydia trachomatis: utilidad de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) y el aislamiento en cultivos celulares. [Tesis para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Microbiología]. Ciudad de la Habana. IPK1993.
48. Noda AA, Blanco O, Correa C, Pérez L, Kourí V, Rodríguez I. Etiology of Genital Ulcer Disease in Male Patients Attending a Sexually Transmitted Diseases Clinic: First Assessment in Cuba. *Sexually transmitted diseases*. 2016;43(8):494-7.
49. Rivero-Figueroa D, Kourí-Cardellá V, Correa-Sierra C, Martínez-Motas I, Gala A, García E. Normalización de dos ensayos de reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de Chlamydia trachomatis. *Panorama Cuba y Salud* 2014;8(1):28-35.
50. Rivero-Figueroa D, Kourí-Cardellá V, Correa-Sierra C. Detección de *Chlamydia trachomatis* en muestras de exudado endocervical mediante una prueba de diagnóstico rápido y dos técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. *Rev Cub Obstet Ginecol*. 2014;40(1):48-57
51. Guilarte-García E, Soto-Brito Y, Kourí-Cardellá V, Limia-León CM, Sánchez-Alvarez ML, Rodríguez-Díaz AE, et al. Circulation of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis in Cuban Women. *MEDICC review*. 2020;22(1):17-27.

52. Soto Brito Y, Fonseca Castro DA, Guilarte Garcia E, Kouri Cardellá V, Ramirez Cardentey C, Mondeja Rodriguez BA, et al. Chlamydia trachomatis infection in Cuban adolescent and young populations. International journal of STD & AIDS. 2023;34(14):1024-33.
53. Soto Y, Torres G, Kouri V, Limia CM, Goicolea A, Capo V, et al. Molecular Epidemiology of Human Papillomavirus Infections in Cervical Samples From Cuban Women Older Than 30 Years. J Low Genit Tract Dis. 2014;18(3):210-17.
54. Guilarte-García E, Soto-Brito Y, Kourí-Cardellá V, Limia-León CM, Sánchez-Alvarez ML, Rodríguez-Díaz AE, et al. Circulation of Human Papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* in Cuban Women. MEDICC Review. 2020;22(1):17-27.
55. Limia CM, Soto Y, Garcia Y, Blanco O, Kouri V, Lopez MV, et al. Human papillomavirus infection in anal intraepithelial lesions from HIV infected Cuban men. Infect Agent Cancer. 2017;12:5.
56. Peeling RW, Brunham RC. Chlamydiae as pathogens: new species and new issues. Emerging infectious diseases. 1996;2(4):307-19.
57. Cartaya J. Detección y tipificación de *Chlamydia trachomatis* en muestras endocervicales, mediante el uso de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP). La Habana, Cuba.1997.
58. Beagley KW, Timms P. Chlamydia trachomatis infection: incidence, health costs and prospects for vaccine development. Journal of reproductive immunology. 2000;48(1):47-68.
59. Murray PR RK, Pfaller MA. Microbiología médica. 5ª. ed ed. Madrid: Elsevier; 2006.
60. Martínez MA DA, Kogan R, Borie C. Taxonomía e importancia clínica de las nuevas familias del orden Chlamydiales. Rev Chil Infect. 2001;18(3):203-11.
61. Mpiga P, Ravaoarinaro M. Chlamydia trachomatis persistence: an update. Microbiological research. 2006;161(1):9-19.
62. Walder G, Meusburger H, Hotzel H, Oehme A, Neunteufel W, Dierich MP, et al. Chlamydia abortus pelvic inflammatory disease. Emerging infectious diseases. 2003;9(12):1642-4.
63. Corsaro D, Greub G. Pathogenic Potential of Novel Chlamydiae and Diagnostic Approaches to Infections Due to These Obligate Intracellular Bacteria. Clinical microbiology reviews. 2006;19(2):283-97.
64. Frikha-Gargouri O, Znazen A, Gdoura R, Gargouri B, Arab NB, Jemaa MB, et al. Usefulness of enzyme linked immunosorbent assays species specific in the detection of Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae IgG antibodies in patients with genital infections or respiratory tract infections. Pathologie-biologie. 2008;56(3):143-7.
65. Sadi CF OR, Von Poser B, Cantarelli VV, Rossetti ML. Diagnóstico laboratorial da infecção pela Chlamydia trachomatis: vantagens e desvantagens das técnicas. J Bras Patol Med Lab. 2002;38(2):125-33.

66. Swanson KA, Taylor LD, Frank SD, Sturdevant GL, Fischer ER, Carlson JH, et al. Chlamydia trachomatis polymorphic membrane protein D is an oligomeric autotransporter with a higher-order structure. *Infection and immunity*. 2009;77(1):508-16.
67. Nicholson TL, Olinger L, Chong K, Schoolnik G, Stephens RS. Global stage-specific gene regulation during the developmental cycle of Chlamydia trachomatis. *Journal of bacteriology*. 2003;185(10):3179-89.
68. Stamm W, Jones R, Batteiger B. Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL BJ, Dolin R., editor. Washington:Churchill Livingstone2005. 2239-51 p.
69. Huston WM, Theodoropoulos C, Mathews SA, Timms P. Chlamydia trachomatis responds to heat shock, penicillin induced persistence, and IFN-gamma persistence by altering levels of the extracytoplasmic stress response protease HtrA. *BMC microbiology*. 2008;8:190.
70. Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse A. Medical Microbiology Jawetz, Melnick and Aldelberg's 24 ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
71. Fredlund H, Falk L, Jurstrand M, Unemo M. Molecular genetic methods for diagnosis and characterisation of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: impact on epidemiological surveillance and interventions. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2004;112(11-12):771-84.
72. Frikha-Gargouri O, Gdoura R, Znazen A, Gargouri B, Gargouri J, Rebai A, et al. Evaluation of an in silico predicted specific and immunogenic antigen from the OmcB protein for the serodiagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *BMC microbiology*. 2008;8:217.
73. Heinz E, Tischler P, Rattei T, Myers G, Wagner M, Horn M. Comprehensive in silico prediction and analysis of chlamydial outer membrane proteins reflects evolution and life style of the Chlamydiae. *BMC genomics*. 2009;10:634.
74. Debattista J, Timms P, Allan J, Allan J. Immunopathogenesis of chlamydia trachomatis infections in women. *Fertility and sterility*. 2003;79(6):1273-87.
75. Gomes JP, Bruno WJ, Borrego MJ, Dean D. Recombination in the genome of Chlamydia trachomatis involving the polymorphic membrane protein C gene relative to ompA and evidence for horizontal gene transfer. *Journal of bacteriology*. 2004;186(13):4295-306.
76. Findlay HE, McClafferty H, Ashley RH. Surface expression, single-channel analysis and membrane topology of recombinant Chlamydia trachomatis Major Outer Membrane Protein. *BMC microbiology*. 2005;5:5.
77. Gao X, Chen XS, Yin YP, Zhong MY, Shi MQ, Wei WH, et al. Distribution study of Chlamydia trachomatis serovars among high-risk women in China performed using PCR-restriction fragment length polymorphism genotyping. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(4):1185-9.
78. Kari L, Whitmire WM, Crane DD, Reveneau N, Carlson JH, Goheen MM, et al. Chlamydia trachomatis native major outer membrane protein induces partial protection in nonhuman primates: implication for a trachoma transmission-blocking vaccine. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2009;182(12):8063-70.

79. Lesiak-Markowicz I, Schötta AM, Stockinger H, Stanek G, Markowicz M. Chlamydia trachomatis serovars in urogenital and ocular samples collected 2014-2017 from Austrian patients. *Scientific reports*. 2019;9(1):18327.
80. Thapa J, Watanabe T, Isoba M, Okubo T, Abe K, Minami K, et al. Chlamydia trachomatis isolated from cervicovaginal samples in Sapporo, Japan, reveals the circulation of genetically diverse strains. *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):53.
81. Sun G, Pal S, Sarcon AK, Kim S, Sugawara E, Nikaido H, et al. Structural and functional analyses of the major outer membrane protein of Chlamydia trachomatis. *Journal of bacteriology*. 2007;189(17):6222-35.
82. Nunes A, Borrego MJ, Nunes B, Florindo C, Gomes JP. Evolutionary dynamics of ompA, the gene encoding the Chlamydia trachomatis key antigen. *Journal of bacteriology*. 2009;191(23):7182-92.
83. Dutta R, Jha R, Salhan S, Mittal A. Chlamydia trachomatis-specific heat shock proteins 60 antibodies can serve as prognostic marker in secondary infertile women. *Infection*. 2008;36(4):374-8.
84. Refaat B, Al-Azemi M, Geary I, Eley A, Ledger W. Role of activins and inducible nitric oxide in the pathogenesis of ectopic pregnancy in patients with or without Chlamydia trachomatis infection. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2009;16(10):1493-503.
85. Nunes A, Gomes JP, Mead S, Florindo C, Correia H, Borrego MJ, et al. Comparative expression profiling of the Chlamydia trachomatis pmp gene family for clinical and reference strains. *PloS one*. 2007;2(9):e878.
86. Braun PR A-YH, Gussmann J, Klein J, Schneider E, Meyer TF. Competitive Inhibition of Amino Acid Uptake Suppresses Growth: Involvement of the Chlamydial Amino Transporter *Journal of bacteriology*. 2008;190(2):1822-30.
87. Hocking JS, Geisler WM, Kong FYS. Update on the Epidemiology, Screening, and Management of Chlamydia trachomatis Infection. *Infectious disease clinics of North America*. 2023;37(2):267-88.
88. Marangoni A, Foschi C, Tartari F, Gaspari V, Re MC. Lymphogranuloma venereum genovariants in men having sex with men in Italy. *Sexually transmitted infections*. 2020.
89. Barrientos-Durán A, de Salazar A, Alvarez-Estévez M, Fuentes-López A, Espadafor B, Garcia F. Detection of sexually transmitted disease-causing pathogens from direct clinical specimens with the multiplex PCR-based STD Direct Flow Chip Kit. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2020;39(2):235-41.
90. Unemo M, Seth-Smith HM, Cutcliffe LT, Skilton RJ, Barlow D, Goulding D, et al. The Swedish new variant of Chlamydia trachomatis: genome sequence, morphology, cell tropism and phenotypic characterization. *Microbiology (Reading, England)*. 2010;156(Pt 5):1394-404.

91. Escobedo-Guerra MR, Katoku-Herrera M, Lopez-Hurtado M, Villagrana-Zesati JR, de Haro-Cruz MJ, Guerra-Infante FM. Identification of a new variant of *Chlamydia trachomatis* in Mexico. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2019;37(2):93-9.
92. Zhao J, Shui J, Luo L, Ao C, Lin H, Liang Y, et al. Identification and characterization of mixed infections of *Chlamydia trachomatis* via high-throughput sequencing. *Frontiers in microbiology*. 2022;13:1041789.
93. Shroff S. Infectious Vaginitis, Cervicitis, and Pelvic Inflammatory Disease. *The Medical clinics of North America*. 2023;107(2):299-315.
94. Bansal S, Bhargava A, Verma P, Khunger N, Panchal P, Joshi N. Etiology of cervicitis: Are there new agents in play? *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*. 2022;43(2):174-8.
95. Nuradilova D, Kaliyeva L, Vaitkiene D, Kalimoldayeva S, Issenova S. UROGENITAL MIXED INFECTIONS IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN WITH PELVIC INFLAMMATORY DISEASE. *Georgian medical news*. 2021(312):114-8.
96. Vallejo-Ortega MT, Gaitán Duarte H, Mello MB, Caffè S, Perez F. A systematic review of the prevalence of selected sexually transmitted infections in young people in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e73.
97. Young A, Toncar A, Wray AA. Urethritis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
98. Rowlinson E, Hughes JP, Chambers LC, Lowens MS, Morgan JL, Robinson TS, et al. Incidence of Nongonococcal Urethritis in Men Who Have Sex With Women and Associated Risk Factors. *Sexually transmitted diseases*. 2021;48(5):341-6.
99. Plummer EL, Ratten LK, Vodstrcil LA, Murray GL, Danielewski JA, Fairley CK, et al. The Urethral Microbiota of Men with and without Idiopathic Urethritis. *mBio*. 2022;13(5):e0221322.
100. Bejarano Rengifo J, Cañadas Garrido R. [Sexually transmitted infectious proctitis: diagnostic challenge and treatment recommendations]. *Revista de gastroenterología del Perú : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú*. 2020;40(4):336-41.
101. Buder S, Schöfer H, Meyer T, Bremer V, Kohl PK, Skaletz-Rorowski A, et al. Bacterial sexually transmitted infections. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2019;17(3):287-315.
102. Jalal H, Stephen H, Alexander S, Carne C, Sonnex C. Development of real-time PCR assays for genotyping of *Chlamydia trachomatis*. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(8):2649-53.
103. Thomson NR, Holden MT, Carder C, Lennard N, Lockey SJ, Marsh P, et al. *Chlamydia trachomatis*: genome sequence analysis of lymphogranuloma venereum isolates. *Genome research*. 2008;18(1):161-71.

104. van Aar F, Kroone MM, de Vries HJ, Götz HM, van Benthem BH. Increasing trends of lymphogranuloma venereum among HIV-negative and asymptomatic men who have sex with men, the Netherlands, 2011 to 2017. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2020;25(14).
105. Hughes Y, Chen MY, Fairley CK, Hocking JS, Williamson D, Ong JJ, et al. Universal lymphogranuloma venereum (LGV) testing of rectal chlamydia in men who have sex with men and detection of asymptomatic LGV. *Sexually transmitted infections*. 2022;98(8):582-5.
106. Bonito F, Alves J, Lodhia Z, Cordeiro D, Borges V, Azevedo J, et al. Clinical and Epidemiological Characterization of Lymphogranuloma Venereum in a Sexually Transmitted Diseases Clinic in Lisbon, 2001 to 2020. *Sexually transmitted diseases*. 2022;49(11):786-9.
107. Waters KM, Cox BK, Wong MT, Guindi M, Kim SA, Larson BK, et al. Lymphogranuloma venereum (LGV) of the anorectum: evaluation of clinicopathological associations and the utility of a novel RNA in-situ hybridisation stain. *Histopathology*. 2021;78(3):392-400.
108. Vázquez F OL, Ordás J, Junquera ML, Varela JA. Actualización en infecciones de transmisión sexual: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2004;22:392-411.
109. Joseph SJ, Bommana S, Ziklo N, Kama M, Dean D, Read TD. Patterns of within-host spread of *Chlamydia trachomatis* between vagina, endocervix and rectum revealed by comparative genomic analysis. *bioRxiv : the preprint server for biology*. 2023.
110. Toraño Peraza GT IZM, Hernández Álvarez HM, Ribas Antúnez MA. Obtención, transporte y conservación de muestras clínicas: Editorial Ciencias Medicas; 2020.
111. Sy F, Greuel M, Winkler V, Bussmann H, Bärnighausen T, Deckert A. Accuracy of HPV testing on self-collected and clinician-collected samples for different screening strategies in African settings: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2022;166(2):358-68.
112. Vázquez F LJ, Otero L, Blanco MA, Aznar J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2008;26(1):32-7.
113. Arraiz RN, Ginestre PM, Perozo MA, Castellano GM, Urdaneta B, Garcia GM. [Molecular diagnosis and *Chlamydia trachomatis* infections prevalence in symptomatic and asymptomatic patients of a population of the Zulia State, Venezuela]. *Revista chilena de infectología : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2007;24(1):48-52.
114. MA M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual (ITS). *Rev Chil Infect*. 2009;26(6):529-39.
115. Carder C, Mercey D, Benn P. *Chlamydia trachomatis*. *Sexually transmitted infections*. 2006;82 Suppl 4:iv10-2.
116. Martín JA, Galán MAB, Jiménez JAL, Guerra LO, Valdés FV. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales. *Procedimientos en Microbiología Clínica: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*; 2007.

117. Organization WH. Regional Office for the Western Pacific. STI/HIV. Laboratory tests for the detection of reproductive tract infections. Geneva 1999.
118. Chernesky MA. The laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale. 2005;16(1):39-44.
119. Bandea CI, Koumans EH, Sawyer MK, Dover J, O'Connor A, Papp JR, et al. Evaluation of the rapid BioStar optical immunoassay for detection of Chlamydia trachomatis in adolescent women. Journal of clinical microbiology. 2009;47(1):215-6.
120. Sanz M MA. Atypical pelvic inflammatory disease. Diagnostic procedures and screening of Chlamydia trachomatis. Prog Obstet Gynecol. 2006;49(11):679-84.
121. Sabido M, Hernandez G, Gonzalez V, Valles X, Montoliu A, Figuerola J, et al. Clinic-based evaluation of a rapid point-of-care test for detection of Chlamydia trachomatis in specimens from sex workers in Escuintla, Guatemala. Journal of clinical microbiology. 2009;47(2):475-6.
122. Ying S, Fischer SF, Pettengill M, Conte D, Paschen SA, Ojcius DM, et al. Characterization of host cell death induced by Chlamydia trachomatis. Infection and immunity. 2006;74(11):6057-66.
123. Schachter J, Hook EW, Martin DH, Willis D, Fine P, Fuller D, et al. Confirming positive results of nucleic acid amplification tests (NAATs) for Chlamydia trachomatis: all NAATs are not created equal. Journal of clinical microbiology. 2005;43(3):1372-3.
124. Moncada J, Schachter J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Evaluation of self-collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by use of nucleic acid amplification tests. Journal of clinical microbiology. 2009;47(6):1657-62.
125. Rockett R, Goire N, Limnios A, Turra M, Higgins G, Lambert SB, et al. Evaluation of the cobas 4800 CT/NG test for detecting Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Sexually transmitted infections. 2010;86(6):470-3.
126. Moller JK, Pedersen LN, Persson K. Comparison of the Abbott RealTime CT new formulation assay with two other commercial assays for detection of wild-type and new variant strains of Chlamydia trachomatis. Journal of clinical microbiology. 2010;48(2):440-3.
127. Farinati A ZT, Bottiglieri M, Gastaldello R, Cuffini C, Cannistraci R, et al. Infecciones asintomáticas por Chlamydia trachomatis: un problema controlable en la población adolescente. Rev Panam Infectol. 2008;10(1):8-12.
128. Yang B, Zheng HP, Feng ZQ, Xue YH, Wu XZ, Huang JM, et al. The prevalence and distribution of Chlamydia trachomatis genotypes among sexually transmitted disease clinic patients in Guangzhou, China, 2005-2008. Japanese journal of infectious diseases. 2010;63(5):342-5.
129. Workowski KA, Bachmann LH. Centers for Disease Control and Prevention's Sexually Transmitted Diseases Infection Guidelines. Clinical Infectious Diseases. 2022;74(Supplement_2):S89-S94.

130. Geisler WM, Hocking JS, Darville T, Batteiger BE, Brunham RC. Diagnosis and Management of Uncomplicated Chlamydia trachomatis Infections in Adolescents and Adults: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;74(Suppl_2):S112-s26.
131. Ciuffo G. Innesso positivo con filtrato di verruca volgare. *Giorn Ital Mal Venereol*. 1907;48:12-7.
132. Pecoraro G, Lee M, Morgan D, Defendi V. Evolution of in vitro transformation and tumorigenesis of HPV16 and HPV18 immortalized primary cervical epithelial cells. *Am J Pathol*. 1991;138(1):1-8.
133. zur Hausen H, de Villiers EM. Human papillomaviruses. *Annu Rev Microbiol*. 1994;48:427-47.
134. Liederbach E, Kyrillos A, Wang CH, Liu JC, Sturgis EM, Bhayani MK. The national landscape of human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2017;140(3):504-12.
135. Maniar KP, Nayar R. HPV-related squamous neoplasia of the lower anogenital tract: an update and review of recent guidelines. *Adv Anat Pathol*. 2014;21(5):341-58.
136. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27.
137. Bernard HU. Taxonomy and phylogeny of papillomaviruses: an overview and recent developments. *Infect Genet Evol*. 2013;18:357-61.
138. Burk RD, Harari A, Chen Z. Human papillomavirus genome variants. *Virology*. 2013;445(1-2):232-43.
139. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
140. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*. 2005;337(1):76-84.
141. Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th Edition: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 2300-54.
142. Favre M, Orth G, Croissant O, Yaniv M. Human papillomavirus DNA: physical map. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(12):4810-4.
143. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci*. 2006;11:2286-302.
144. Doorbar J, Campbell D, Grand RJ, Gallimore PH. Identification of the human papilloma virus-1a E4 gene products. *EMBO J*. 1986;5(2):355-62.

145. Cripe TP, Haugen TH, Turk JP, Tabatabai F, Schmid PG, 3rd, Durst M, et al. Transcriptional regulation of the human papillomavirus-16 E6-E7 promoter by a keratinocyte-dependent enhancer, and by viral E2 trans-activator and repressor gene products: implications for cervical carcinogenesis. *EMBO J.* 1987;6(12):3745-53.
146. Conger KL, Liu JS, Kuo SR, Chow LT, Wang TS. Human papillomavirus DNA replication. Interactions between the viral E1 protein and two subunits of human dna polymerase alpha/primase. *J Biol Chem.* 1999;274(5):2696-705.
147. Knight GL, Turnell AS, Roberts S. Role for Wee1 in inhibition of G2-to-M transition through the cooperation of distinct human papillomavirus type 1 E4 proteins. *J Virol.* 2006;80(15):7416-26.
148. Androphy EJ, Hubbert NL, Schiller JT, Lowy DR. Identification of the HPV-16 E6 protein from transformed mouse cells and human cervical carcinoma cell lines. *EMBO J.* 1987;6(4):989-92.
149. Phelps WC, Yee CL, Munger K, Howley PM. The human papillomavirus type 16 E7 gene encodes transactivation and transformation functions similar to those of adenovirus E1A. *Cell.* 1988;53(4):539-47.
150. Buck CB, Cheng N, Thompson CD, Lowy DR, Steven AC, Schiller JT, et al. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. *J Virol.* 2008;82(11):5190-7.
151. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F55-70.
152. You J, Croyle JL, Nishimura A, Ozato K, Howley PM. Interaction of the bovine papillomavirus E2 protein with Brd4 tethers the viral DNA to host mitotic chromosomes. *Cell.* 2004;117(3):349-60.
153. Ozbun MA. Human papillomavirus type 31b infection of human keratinocytes and the onset of early transcription. *J Virol.* 2002;76(22):11291-300.
154. Van Doorslaer K, Chen D, Chapman S, Khan J, McBride AA. Persistence of an Oncogenic Papillomavirus Genome Requires cis Elements from the Viral Transcriptional Enhancer. *mBio.* 2017;8(6).
155. Hamid NA, Brown C, Gaston K. The regulation of cell proliferation by the papillomavirus early proteins. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(10):1700-17.
156. Florin L, Sapp C, Streeck RE, Sapp M. Assembly and translocation of papillomavirus capsid proteins. *J Virol.* 2002;76(19):10009-14.
157. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;2006 Suppl:40470.
158. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70-9.

159. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013;445(1-2):2-10.
160. Bernard E, Pons-Salort M, Favre M, Heard I, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, et al. Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):373.
161. Howell-Jones R, de Silva N, Akpan M, Oakeshott P, Carder C, Coupland L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infections in sexually active adolescents and young women in England, prior to widespread HPV immunisation. *Vaccine*. 2012;30(26):3867-75.
162. Johnson HC, Elfstrom KM, Edmunds WJ. Inference of type-specific HPV transmissibility, progression and clearance rates: a mathematical modelling approach. *PLoS One*. 2012;7(11):e49614.
163. Yared N, Horvath K, Fashanu O, Zhao R, Baker J, Kulasingam S. OPTIMIZING SCREENING FOR SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN MEN USING SELF-COLLECTED SWABS - A SYSTEMATIC REVIEW. *Sex Transm Dis*. 2017.
164. Bruzzesi E, Galli L, Poli A, Bossolasco S, Cernuschi M, Spagnuolo V, et al. Prevalence and Risk Factors of Anal HPV Infection in MSM Living With HIV: Identifying the Target Groups to Prioritize for Immunization. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2022;91(2):226-31.
165. Fujimoto K, Nyitray AG, Kuo J, Zhao J, Hwang LY, Chiao E, et al. Social networks, high-risk anal HPV and coinfection with HIV in young sexual minority men. *Sex Transm Infect*. 2022;98(8):557-63.
166. Koyalta D, Mboumba Bouassa RS, Maiga AI, Balde A, Bagendabanga JB, Alinity AA, et al. High Prevalence of Anal Oncogenic Human Papillomavirus Infection in Young Men Who Have Sex with Men Living in Bamako, Mali. *Infect Agent Cancer*. 2021;16(1):51.
167. Marra E, Kovaleva A, Bruisten SM, Vermeulen W, Boyd A, Schim van der Loeff MF. Incidence and Clearance of Anal High-risk Human Papillomavirus Infections and Their Determinants Over 5 Years Among Human Immunodeficiency Virus-negative Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2019;68(9):1556-65.
168. Castro FA, Dominguez A, Puschel K, Van De Wyngard V, Snijders PJ, Franceschi S, et al. Serological prevalence and persistence of high-risk human papillomavirus infection among women in Santiago, Chile. *BMC Infect Dis*. 2014;14:361.
169. Abreu AL, Souza RP, Gimenes F, Consolaro ME. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virol J*. 2012;9:262.
170. Villa LL, Denny L. Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *Int J Gyn Obst* 2006, 94:71– 80. *Int J Gyn Obst*. 2006;94:71-80.
171. Bartlett B, Stirling CT. A Short History of the Polymerase Chain Reaction. *Methods Mol Biol*. 2003;226:3-6.

172. de Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol.* 1995;76 (Pt 4):1057-62.
173. Jacobs MV, de Roda Husman AM, van den Brule AJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Walboomers JM. Group-specific differentiation between high- and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol.* 1995;33(4):901-5.
174. Camargo M, Soto-De Leon S, Sanchez R, Munoz M, Vega E, Beltran M, et al. Detection by PCR of human papillomavirus in Colombia: Comparison of GP5+/6+ and MY09/11 primer sets. *J Virol Methods.* 2011;178(1-2):68-74.
175. Sahiner F, Kubar A, Gumral R, Ardic M, Yigit N, Sener K, et al. Efficiency of MY09/11 consensus PCR in the detection of multiple HPV infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80(1):43-9.
176. Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol.* 1998;36(10):3020-7.
177. Prasongdee P, Tippayawat P, Limpai boon T, Leelayuwat C, Wongwattanakul M, Jearanaikoon P. The development of simultaneous measurement of viral load and physical status for human papillomavirus 16 and 18 co-infection using multiplex quantitative polymerase chain reaction. *Oncol Lett.* 2018;16(6):6977-87.
178. Wu MZ, Li WN, Cha N, Tian LX, Zhang YI, Wu X, et al. Diagnostic Utility of HPV16 E6 mRNA or E7 mRNA Quantitative Expression for Cervical Cells of Patients with Dysplasia and Carcinoma. *Cell Transplant.* 2018;27(9):1401-6.
179. Chan PK, Picconi MA, Cheung TH, Giovannelli L, Park JS. Laboratory and clinical aspects of human papillomavirus testing. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2012;49(4):117-36.
180. Day SP, Hudson A, Mast A, Sander T, Curtis M, Olson S, et al. Analytical performance of the Investigational Use Only Cervista HPV HR test as determined by a multi-center study. *J Clin Virol.* 2009;45 Suppl 1:S63-72.
181. Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, van Kemenade F, Melchers WJ, Daalmeijer NF, et al. Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol.* 2011;49(11):3983-5.
182. Poljak M, Oštrbenk A. The Abbott RealTime High Risk HPV test is a clinically validated human papillomavirus assay for triage in the referral population and use in primary cervical cancer screening in women 30 years and older: a review of validation studies. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica.* 2013;22(2):43-7.
183. Aggarwal P. Cervical cancer: Can it be prevented? *World journal of clinical oncology.* 2014;5(4):775-80.

184. Barroso LF. 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*. 2013;1(2):81-92.
185. Kim KS, Park SA, Ko KN, Yi S, Cho YJ. Current status of human papillomavirus vaccines. *Clinical and experimental vaccine research*. 2014;3(2):168-75.
186. Bharadwaj M, Hussain S, Nasare V, Das BC. HPV & HPV vaccination: issues in developing countries. *Indian J Med Res*. 2009;130(3):327-33.
187. Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *Int J Infect Dis*. 2007;11 Suppl 2:S17-25.
188. Crosbie EJ, Kitchener HC. Cervarix--a bivalent L1 virus-like particle vaccine for prevention of human papillomavirus type 16- and 18-associated cervical cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7(3):391-6.
189. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-23.
190. Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer*. 2012;7(1):38.
191. Joura EA, Ault KA, Bosch FX, Brown D, Cuzick J, Ferris D, et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(10):1997-2008.
192. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1576-85.
193. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer WA, 3rd, Read JS, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(2):197-204.
194. Saglam A, Usubatun A, Dolgun A, Mutter GL, Salman MC, Kurtulan O, et al. Diagnostic and Treatment Reproducibility of Cervical Intraepithelial Neoplasia / Squamous Intraepithelial Lesion and Factors Affecting the Diagnosis. *Turk patoloji dergisi*. 2017;1(1):177-91.
195. Li P, Tan Y, Zhu LX, Zhou LN, Zeng P, Liu Q, et al. Prognostic value of HPV DNA status in cervical cancer before treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(39):66352-9.
196. Viera MH, Amini S, Huo R, Konda S, Block S, Berman B. Herpes simplex virus and human papillomavirus genital infections: new and investigational therapeutic options. *Int J Dermatol*. 2010;49(7):733-49.

197. Stanley MA. Genital human papillomavirus infections: current and prospective therapies. *J Gen Virol.* 2012;93(Pt 4):681-91.
198. Damin AP, Agnes G, Tarta C, Contu PC, Ghezzi TL, Kliemann LM, et al. Human papillomavirus detected in a colonic metastasis of cervical adenocarcinoma. *Tech Coloproctol.* 2014;18(5):515-6.
199. Montes L, Andrade CM, Michelin MA, Murta EF. The importance of alpha/beta (alpha/13) interferon receptors and signaling pathways for the treatment of cervical intraepithelial neoplasias. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(4):368-72.
200. David M. Knipe PMH. *Fields Virology S I X T H E D I T I O N 2007.*
201. Santos MPM MM, Fonseca DDD, Faria ABS, Silva IHM,, Carvalho AAT LJ. Herpesvírus humano: tipos, manifestações orais e tratamento. *Odontol Clín-Cient.* 2012(11):191–6.
202. Murray PR RK, Pfaller MA. *Medical microbiology.* Elsevier. 2018;8va edicion 425-6.
203. Arduino PG PS. Herpes simplex virus type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008(37):107–21.
204. Roizman B WR. An inquiry into the molecular basis of HSV latency and reactivation. *Annual review of microbiology.* 2013(67):355–74.
205. Silva S BW. Herpes virus amplicon vectors. *Viruses* 12009. 594–629 p.
206. Di Giovine P SE, Bhargava AK, Luftig MA, Lou H, Cohen, GH ER, Krummenacher C, Carfi A. Structure of herpes simplex virus glycoprotein D bound to the human receptor nectin-1. *PLoS Patog.* 2011(7):1–13.
207. Li L QZ, Yan L, Liang F, Ye H, Cai Y, Guo W, Li Y, Yue J. Theor Biol Med Model. Herpes B virus gD interaction with its human receptor—an in silico analysis approach. 2014(11):1–16.
208. Roizman B. Herpes simplex viruses. *Fields virology.* 2007:2501-602.
209. Cardone G, Heymann JB, Cheng N, Trus BL, Steven AC. Procapsid assembly, maturation, nuclear exit: dynamic steps in the production of infectious herpesvirions. *Viral molecular machines.* 2012:423-39.
210. Roizman B, Whitley RJ. An inquiry into the molecular basis of HSV latency and reactivation. *Annual review of microbiology.* 2013;67:355-74.
211. States VA, Kapp ME. Herpes simplex virus-1 triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with granulomatosis with polyangiitis. *Autopsy & case reports.* 2022;12:e2021395.

212. Shimada T, Tsunemi T, Imura Y, Sugano H, Hattori N. [Reactivation of latent viruses in Neurology]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. 2022;62(9):697-706.
213. Grabowski MK, Mpagazi J, Kiboneka S, Ssekubugu R, Kereba JB, Nakayijja A, et al. The HIV and sexually transmitted infection syndemic following mass scale-up of combination HIV interventions in two communities in southern Uganda: a population-based cross-sectional study. *The Lancet Global health*. 2022;10(12):e1825-e34.
214. Giacobbe DR, Di Bella S, Dettori S, Brucci G, Zerbato V, Pol R, et al. Reactivation of Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Detected on Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF) Samples in Critically Ill COVID-19 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: Preliminary Results from Two Italian Centers. *Microorganisms*. 2022;10(2).
215. Benedyk TH, Connor V, Caroe ER, Shamin M, Svergun DI, Deane JE, et al. Herpes simplex virus 1 protein pUL21 alters ceramide metabolism by activating the interorganelle transport protein CERT. *The Journal of biological chemistry*. 2022;298(11):102589.
216. Mei XX, Lei SS, Xu L, Wu S, Gu HP, Du Y, et al. Herpes simplex virus type I-infected disorders alter the balance between Treg and Th17 cells in recurrent herpes labialis patients. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2020;34:2058738420933099.
217. Li L, Li Y, Li X, Xia Y, Wang E, Gong D, et al. HSV-1 infection and pathogenesis in the tree shrew eye following corneal inoculation. *Journal of neurovirology*. 2020;26(3):391-403.
218. Kato A, Adachi S, Kawano S, Takeshima K, Watanabe M, Kitazume S, et al. Identification of a herpes simplex virus 1 gene encoding neurovirulence factor by chemical proteomics. *Nature communications*. 2020;11(1):4894.
219. Gupta N. Sexually Transmitted Infections: Part I: Genital Bumps and Genital Ulcers. *Pediatr Rev*. 2020;41(9):455-68.
220. Pérez-Pedrero Sánchez-Belmonte MJ, Sánchez-Casado M, Moran Gallego FJ, Piza Pinilla R, Gomez Hernando C, Paredes Borrachero I. Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) over-infection in patients with acute respiratory distress syndrome secondary to COVID-19 pneumonia: Impact on mortality. *Medicina clinica*. 2023;160(2):66-70.
221. Mathew Jr J, Sapra A. Herpes Simplex Type 2. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Amit Sapra declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
222. Looker KJ, Welton NJ, Sabin KM, Dalal S, Vickerman P, Turner KM, et al. Global and regional estimates of the contribution of herpes simplex virus type 2 infection to HIV incidence: a population attributable fraction analysis using published epidemiological data. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(2):240-9.
223. Kanukollu VM, Patel BC. Herpes Simplex Ophthalmicus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

224. López-Muñoz AD, Rastrojo A, Martín R, Alcamí A. Herpes simplex virus 2 (HSV-2) evolves faster in cell culture than HSV-1 by generating greater genetic diversity. *PLoS pathogens*. 2021;17(8):e1009541.
225. Barrozo ER, Nakayama S, Singh P, Neumann DM, Bloom DC. Herpes Simplex Virus 1 MicroRNA miR-H8 Is Dispensable for Latency and Reactivation In Vivo. *Journal of virology*. 2021;95(4).
226. Andreani J, Lupo J, Nemoz B, Truffot A, Larrat S, Morand P, et al. Use of RT-PCR thermocycling program for the quantification of DNA viruses in a single run with RNA viruses: Example of Altona RealStar® HSV or VZV PCR kits. *Infectious diseases now*. 2022;52(8):453-5.
227. Correia AV, Coêlho MR, de Oliveira Mendes Cahú GG, de Almeida Silva JL, da Mota Vasconcelos Brasil C, de Castro JF. Seroprevalence of HSV-1/2 and correlation with aggravation of oral mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck region submitted to antineoplastic treatment. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(7):2105-11.
228. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review. *Jama*. 2022;327(2):161-72.
229. Sánchez JEG, Centelles MLG-L, López FCR, Gil AT. Recogida, transporte y conservación de las muestras. *Procedimientos en Microbiología Clínica Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*; 1993.
230. Nadia R, Vicky C, Ruxana S, Oderay G, Yudira S, Rafael L, et al. Pooling Triple Site Samples to Detect Sexually Transmitted Infections Can Also Be Implemented in Cuba by Using the Sacace Neisseria gonorrhoeae/Chlamydia trachomatis/Mycoplasma genitalium/Trichomonas vaginalis Real-TM Kit. *Open forum infectious diseases*. 2023;10(4):ofad126.
231. Soto Y, Kourí V, Martínez PA, Correa C, Torres G, Goicolea A, et al. Standardization of a real-time based polimerase chain reaction system for the quantification of human papillomavirus of high oncogenic risk. *Vaccimonitor*. 2012;21(1):30-7.
232. Schmitz M, Scheungraber C, Herrmann J, Teller K, Gajda M, Runnebaum IB, et al. Quantitative multiplex PCR assay for the detection of the seven clinically most relevant high-risk HPV types. *J Clin Virol*. 2009;44(4):302-7.
233. Seaman WT, Andrews E, Couch M, Kojic EM, Cu-Uvin S, Palefsky J, et al. Detection and quantitation of HPV in genital and oral tissues and fluids by real time PCR. *Virol J*. 2010;7:194.
234. Howley PM, Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. II. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 1662-700.
235. Benjamin L, Kelly M, Cohen D, Neuhaus F, Galbraith S, Mallewa M, et al. Detection of herpes viruses in the cerebrospinal fluid of adults with suspected viral meningitis in Malawi. *Infection*. 2013;41:27-31.

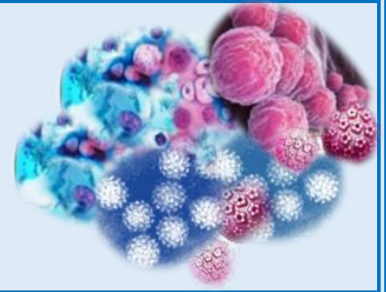
236. Wold-Medical-Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2008.
237. van Delden JJ, van der Graaf R. Revised CIOMS International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans. *Jama*. 2017;317(2):135-6.
238. Zhou Q, Liu J, Li H, Han Y, Yin Y. Increased Risk of Sexually Transmitted Infections in Men Who Have Sex With Men Taking Preexposure Prophylaxis: A Meta-analysis. *Sexually transmitted diseases*. 2022;49(11):733-9.
239. Nyasani DK, Ondora OM, Lunani LL, Ombati GO, Mutisya EM, Mutua GN, et al. Sexually transmitted infection knowledge among men who have sex with men in Nairobi, Kenya. *PloS one*. 2023;18(9):e0281793.
240. García-Martínez CM, Calle-Gómez I, López-Hidalgo J, Gómez-Ronquillo P, Omar-Mohamed Balgahata M, Hidalgo-Tenorio C. Role of Low-Risk HPV PCR Monoinfection in Screening for HSIL and Anal Cancer in Men Who Have Sex with Men Living with HIV. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(6):5642.
241. Singh V, Gratzler B, Gorbach PM, Crosby RA, Panicker G, Steinau M, et al. Transgender women have higher human papillomavirus prevalence than men who have sex with men—two US cities, 2012–2014. *Sexually transmitted diseases*. 2019;46(10):657-62.
242. Isano S, Yohannes T, Igihozo G, Ndatinya GI, Wong R. A qualitative study to explore the healthcare-seeking experiences of men who have sex with men (MSM) and transgender women (TGW) in Rwanda. *BMC health services research*. 2023;23(1):291.
243. Ye Z-H, Chen S, Liu F, Cui S-T, Liu Z-Z, Jiang Y-J, et al. Patterns of sexually transmitted co-infections and associated factors among men who have sex with men: a cross-sectional study in Shenyang, China. *Frontiers in public health*. 2022;10:842644.
244. Noda MF, Marín YR, Varela OLV, Martínez FJV. Infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres cubanas en edad reproductiva. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2006;17(2).
245. Jansen K, Steffen G, Potthoff A, Schuppe A-K, Beer D, Jessen H, et al. STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhoea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. *BMC infectious diseases*. 2020;20:1-14.
246. Luz I, Vinhaes E, Cruz I, Travassos AG, Luz E, Netto EM, et al. High Prevalence of Anal Sexually Transmitted Infections among Men Who Have Sex with Men and Transgender Women Attending a Clinic for Prevention of Anal Cancer in Salvador, Brazil. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2023;12(11).
247. Chen JS, Levintow SN, Tran HV, Sripaipan T, Nguyen MX, Nguyen SM, et al. HIV and STI prevalence and testing history among men who have sex with men in Hanoi, Vietnam. *International journal of STD & AIDS*. 2022;33(2):193-201.
248. Twahirwa Rwema JO, Herbst S, Hamill MM, Liestman B, Nyombayire J, Lyons CE, et al. Cross-sectional assessment of determinants of STIs among men who have sex with men and transgender women in Kigali, Rwanda. *Sexually transmitted infections*. 2021.

249. Bristow CC, Espinosa da Silva C, Vera AH, Gonzalez-Fagoaga JE, Rangel G, Pines HA. Prevalence of bacterial sexually transmitted infections and coinfection with HIV among men who have sex with men and transgender women in Tijuana, Mexico. *International journal of STD & AIDS*. 2021;956462420987757.
250. Kevlishvili S, Kvlividze O, Kvirkvelia V, Tananashvili D, Galdava G. SOCIO-ECONOMIC FEATURES OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AMONG MSM IN GEORGIA. *Georgian medical news*. 2023(338):78-86.
251. Pham D, Shukla A, Welch K, Villa A. Assessing knowledge of human papillomavirus among men who have sex with men (MSM) using targeted dating applications. *Vaccine*. 2022;40(36):5376-83.
252. Ren X, Qiu L, Ke W, Zou H, Liu A, Wu T. Awareness and acceptance of HPV vaccination for condyloma acuminata among men who have sex with men in China. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(6):2115267.
253. Fasciana T, Capra G, Di Carlo P, Calà C, Vella M, Pistone G, et al. Socio-demographic characteristics and sexual behavioral factors of patients with sexually transmitted infections attending a hospital in Southern Italy. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(9):4722.
254. Ni Y, Lu Y, He X, Li Y, Li Y, Guo S, et al. Self-sampled specimens demonstrate comparable accuracy and consistency to clinician-sampled specimens for HPV detection among men who have sex with men in China. *Sex Transm Infect*. 2023;99(2):104-9.
255. Rossotti R, Nava A, Baiguera C, Calzavara D, D'Amico F, Fanti D, et al. High prevalence of anal papillomavirus infection in men who have sex with men PrEP users. *Sex Transm Infect*. 2022.
256. Mashingaidze R, Moodie Z, Allen M, Bekker LG, Grove D, Grunenber N, et al. Sexually transmitted infections amongst men who have sex with men (MSM) in South Africa. *PLOS global public health*. 2023;3(4):e0001782.
257. Ye ZH, Chen S, Liu F, Cui ST, Liu ZZ, Jiang YJ, et al. Patterns of Sexually Transmitted Co-infections and Associated Factors Among Men Who Have Sex With Men: A Cross-Sectional Study in Shenyang, China. *Frontiers in public health*. 2022;10:842644.
258. Harvey-Lavoie S, Apelian H, Labbé AC, Cox J, Messier-Peet M, Moodie E, et al. COMMUNITY-BASED PREVALENCE ESTIMATES OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS AND NEISSERIA GONORRHOEAE INFECTIONS AMONG GAY, BISEXUAL AND OTHER MEN WHO HAVE SEX WITH MEN IN MONTRÉAL, CANADA. *Sexually transmitted diseases*. 2021.
259. Ferré VM, Gbeasor-Komlanvi FA, Collin G, Dagnra AC, Le Hingrat Q, Jaquet A, et al. Prevalence of Human Papillomavirus, Human Immunodeficiency Virus, and Other Sexually Transmitted Infections Among Men Who Have Sex With Men in Togo: A National Cross-sectional Survey. *Clin Infect Dis*. 2019;69(6):1019-26.

260. Collins JA, Soria ML, Ballena JC, Castillo RA. Prevalencia y características genotípicas de la infección anal por papilomavirus en una cohorte de hombres que tienen sexo con hombres VIH-positivos. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2024;44(1):35-40.
261. Zhou Y, Lin YF, Gao L, Dai J, Luo G, Li L, et al. Human papillomavirus prevalence among men who have sex with men in China: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(7):1357-67.
262. Biała M, Zalewska M, Szetela B, Gąsiorowski J, Leszczyszyn J, Ingot M. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among HIV-infected men who have sex with men living in Lower Silesia, Poland. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2022;39(6):1128-33.
263. Chow EPF, Tabrizi SN, Fairley CK, Wigan R, Machalek DA, Garland SM, et al. Prevalence of human papillomavirus in young men who have sex with men after the implementation of gender-neutral HPV vaccination: a repeated cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2021.
264. Beliakov I, Senina M, Tyulenev Y, Novoselova E, Surovtsev V, Guschin A. The Prevalence of High Carcinogenic Risk of HPV Genotypes among HIV-Positive and HIV-Negative MSM from Russia. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021;2021:6641888.
265. Cranston RD, Carballo-Diequez A, Gundacker H, Richardson BA, Giguere R, Dolezal C, et al. Prevalence and determinants of anal human papillomavirus infection in men who have sex with men and transgender women. *Int J STD AIDS*. 2019;30(2):154-62.
266. Chow EPF, Lee D, Bond S, Fairley CK, Maddaford K, Wigan R, et al. Nonclassical Pathogens as Causative Agents of Proctitis in Men who Have Sex With Men. *Open forum infectious diseases*. 2021;8(7):ofab137.
267. Beliakov I, Senina M, Tyulenev Y, Novoselova E, Surovtsev V, Guschin A. The prevalence of high carcinogenic risk of HPV genotypes among HIV-positive and HIV-negative MSM from Russia. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2021;2021(1):6641888.
268. Raccagni AR, Poli A, Galli L, Spagnuolo V, Bruzzesi E, Muccini C, et al. Association of high-risk sexual behaviours with sexually transmitted infections among men who have sex with men living with HIV. *Sex Transm Infect*. 2023;99(2):120-3.
269. Diabaté S, Behanzin L, Guédou F, Olodo M, Goma-Matsetse AE, Aza-Gnandji M, et al. Prevalence and determinants of high-risk human papilloma virus among men who have sex with men in Benin: a cross-sectional study embedded in a demonstration project on pre-exposure prophylaxis against HIV. *BMJ open*. 2023;13(11):e074464.
270. Al Mohajer M, Wermuth PP, Wendt R. Genital Herpes Disclosure Attitudes Among Men Who Have Sex with Men. *Archives of sexual behavior*. 2021;50(7):3323-8.

CAPÍTULO VIII

ANEXOS



VIII. ANEXOS

Anexo 1

Consentimiento Informado

Se me ha explicado que las infecciones de transmisión sexual (ITS), de origen viral o bacteriano, pueden afectar la salud reproductiva e influir en el bienestar psicológico de los pacientes. Estas infecciones pueden ocasionar alteraciones importantes en el aparato genitourinario y de manera general en el tracto genital. Pueden ser asintomáticas o presentar síntomas molestos, además de que implica el contagio a las parejas sexuales. También pueden conducir a complicaciones a mediano o largo plazo como la infertilidad, el cáncer cervicouterino, uretritis crónica, prostatitis, así como facilitar la infección por VIH. Desde el punto de vista clínico es importante realizar el diagnóstico diferencial de estas ITS e indicar el tratamiento adecuado para prevenir complicaciones. Estos agentes son *Chlamydia trachomatis*, virus del herpes simple y virus del papiloma humano.

Se me ha informado que seré incluido(a) en un estudio, me someteré a una toma de muestras clínicas y pruebas de detección de estos agentes infecciosos por parte de personal calificado y entrenado. Igualmente se me ha informado que puedo aceptar o no, incluso retirarme del estudio en el momento que lo desee, sin perjuicio alguno. La información obtenida será del conocimiento de los médicos e investigadores participantes en el ensayo y los datos personales, resultados de laboratorio y la identidad de los pacientes no serán divulgados.

De acuerdo a las informaciones recibidas, se me ha solicitado el consentimiento de participación y se han respondido mis preguntas y aclarado mis dudas, por tanto he aceptado mi inclusión y para que así conste firmo conjuntamente con los investigadores principales en el estudio.

Fecha:...../...../.....

Nombre y Firma del paciente:

Nombre y Firma del tutor (En caso de menores de edad):

Nombre y Firma del Investigador:

Anexo 2

Encuesta clínico-epidemiológica para estudio de ITS.**HOMBRES-TRANS.*****I-Consentimiento informado (explicación oral)***

¿Ud. está de acuerdo en participar en el estudio de detección de agentes de Infección de Transmisión Sexual (ITS)?: No ___ Sí ___

Si responde Sí: (asignar código) **Código:** _____ **Firma (del voluntario):** _____

II-Datos Generales Fecha: _____ Edad: _____

Sexo biológico: _____ Identidad de género: Transexual: _____; Transgénero: _____;

No binario: _____

Preferencia sexual: Bisexual: _____; Homosexual: _____(HSH_____); Heterosexual: _____ Asexual: _____

Municipio donde vive: _____ Provincia: _____

Color de la piel: Blanca _____ Negra _____ Mestiza _____

Escolaridad: Sexto _____ Noveno _____ Pre-univ. o Téc. Med _____ Univ. _____ Ocupación: _____

Estado civil: Soltero _____ Casado _____ Unión consensual _____ Divorciado _____ Viudo _____

III. Información clínica y epidemiológica

Tiene hábito de fumar: No _____ Sí _____

Seropositivo al VIH: No _____ Sí _____ Desde cuándo _____ Carga viral: _____ CD4: _____

Si es VIH (+), tiene indicada TARGA: No _____ Sí _____ ¿Con qué frecuencia la toma?: _____. Cual combinación de medicamentos _____

Edad de comienzo de las relaciones sexuales: _____

Relaciones sexuales con: Hombres _____ Mujeres _____ Hombres y mujeres _____

Si es hombre y tiene sexo con otros hombres, frecuenta sitios de encuentro ("potajeras"): No _____ Sí _____

Practica sexo a cambio de algún producto o beneficio: ¿No _____ Sí _____ Con qué frecuencia? _____

¿Se traslada de su área de residencia en búsqueda de parejas sexuales?: No _____ Sí _____

Ha tenido relación sexual con extranjero(a)s durante el último año: No ___ Sí ___
País _____

Ha tenido relaciones sexuales ocasionales: No ___ Sí ___

Practica o ha practicado sexo en grupo (con dos o más personas): No ___ Sí ___; es "swinger": No ___
Sí ___

Número aproximado de parejas sexuales durante su vida: ___ y en el último año: ___

Tiene actualmente una pareja estable: Sí ___ No: ___ Tiempo: _____

¿Consumes alguna sustancia, medicamento o bebida alcohólica antes o durante la relación sexual?: No ___
Sí ___ ¿cuál? _____

Usa siempre condón en: Si: ___ No: ___ Si su respuesta es **SI** seleccione cual: Sexo vaginal: ___
Sexo anal: ___ Sexo oral: ___ Juegos sexuales: ___

¿Ha tenido ITS anterior? No ___ Sí ___ ¿Cuál y cuándo?

Presenta lesiones visibles: No ___ Sí ___ Qué tiempo lleva con ella(s): _____

Úlcera genital ___ (única ___ múltiple ___) Lesión ulcerada en ano ___

Lesión ulcerada en la boca ___ Verrugas ___ Lesiones en piel ___ en (sitio anatómico):

¿Presenta secreción? Uretral ___ Rectal ___ conjuntival _____

Color de la secreción: Transparente ___ Blanca ___ Amarilla ___ Gris ___ Verdosa: _____

Ha recibido algún tratamiento con antibióticos durante los últimos 15 días: No ___ Sí ___ ¿cuál?
_____ Fecha: _____

Padece de alguna enfermedad crónica: No ___ Sí ___, ¿cuál? _____

Actualmente tiene otra enfermedad aguda: No ___ Sí ___, ¿cuál? _____

Hallazgos al examen físico: _____

IV. Muestras clínicas tomadas

___ sangre/suero ___ orina (primer chorro) ___ exudado anal (autocolectado) ___ exudado de lesión
ulcerada

V. Diagnóstico clínico presuntivo

Investigadores

Investigador del Proyecto

Nombre: _____ Firma: _____

Medico de asistencia

Nombre: _____ Firma: _____