
Lesiones y neoplasias del tracto genital femenino relacionadas con la infección por el virus del papiloma humano.

Impacto previsible de la vacunación profiláctica

P. Miranda Serrano^a, G. Vaquero Arguello^b, S. Alonso García^b, M. Salvador Osuna^b
^aJefe de Servicio. ^bAdjunto. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Fuenlabrada.
Servicio Madrileño de Salud, Área 9. Fuenlabrada. Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9 Supl 3:S43-62
Pilar Miranda Serrano, pmiranda.hflr@salud.madrid.org

Resumen

"El descubrimiento de que el cáncer de cérvix es la rara consecuencia de una infección frecuente ha sido tan impactante para la salud pública como la demostración de la asociación existente entre el tabaco y el cáncer de pulmón."

Si bien la infección por virus del papiloma humano (VPH) desaparece espontáneamente la mayoría de las veces, desde el año 1999 sabemos que es el factor etiológico causante del cáncer de cérvix; posteriormente se ha demostrado su asociación no sólo con las lesiones precursoras de este tumor sino también con otras neoplasias y sus precursores de vulva, vagina, ano, pene y orofaringe. Asimismo está demostrado que determinados tipos de VPH son los causantes de procesos no neoplásicos como los condilomas genitales y la papilomatosis respiratoria recurrente. En la presente revisión se analizan todos estos procesos, el papel etiopatogénico de los diferentes tipos de VPH, su incidencia, impacto sanitario y mortalidad, así como los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que conllevan.

Mientras las lesiones neoplásicas se asocian fundamentalmente a la presencia de los llamados VPH de alto riesgo basándose en su potencial carcinogénico (tipos más frecuentes: 16 y 18), las lesiones no neoplásicas lo hacen a los VPH de bajo riesgo (tipos 6 y 11).

La reciente aprobación de una vacuna tetravalente eficaz frente a estos cuatro tipos de virus (6, 11, 16 y 18) hace previsible un importante impacto a medio plazo sobre la incidencia y, por tanto, sobre la mortalidad asociada a ellos.

Palabras clave: *Cáncer cervical, Cáncer vulvar, Neoplasia cervical intraepitelial, Neoplasia vulvar intraepitelial, Cáncer anal, Neoplasia anal intraepitelial, Verrugas genitales, Vacuna contra el virus del papiloma humano.*

Los firmantes no mantienen ninguna vinculación contractual con las empresas farmacéuticas implicadas en la investigación o comercialización de los productos referidos. La Dra. Miranda ha realizado algunas actividades formativas subvencionadas por Sanofi-Pasteur MSD.

Abstract

"The discovery that cervical cancer is a rare consequence of a common infection is as momentous for public health as the demonstration of the association between cigarette smoking and lung cancer."

Most of the times the human papillomavirus (HPV) infection is cleared spontaneously, but since 1999 we know that it is the etiological factor for the cervical uterine cancer.

Its association with cervical intraepithelial lesions and with other neoplasms and its precursors: vulvar, vaginal, penis, anal and nasopharyngeal carcinomas, has been demonstrated later. The relationship between HPV and other non-cancerous conditions as anogenital warts and recurrent respiratory papillomatosis has also been demonstrated. In the present article we review the burden, management and mortality of all these conditions and the etiological role of different types of HPV.

The cancerous conditions usually are associated with High Risk HPV Genotypes in relation to their carcinogenetic potential (the most frequent are 16 y 18) whereas the non cancerous ones are associated with low risk HPV (6, 11).

The tetravalent HPV vaccine with proved efficacy against HPV types 6, 11, 16 and 18, has been approved recently with an important expected impact on its morbidity and mortality.

Key words: *Cervical cancer, Vulvar cancer, Cervical intraepithelial neoplasia, Vulvar intraepithelial neoplasia, Anal cancer, Anal intraepithelial neoplasia, Genital warts, HPV vaccines.*

"El descubrimiento de que el cáncer de cérvix es la rara consecuencia de una infección frecuente ha sido tan impactante para la salud pública como la demostración de la asociación existente entre el tabaco y el cáncer de pulmón."¹

La historia natural de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) muestra que la mayoría de las veces desaparece gracias a la respuesta del sistema inmunitario del huésped sin ningún tipo de consecuencias. Sin embargo, el cáncer de cérvix es el segundo tumor más frecuente de todos los diagnosticados en la mujer después del cáncer de mama; es más frecuente que el de colon, y su incidencia no ha variado en los 20 últimos años².

Según datos recientes³ el número de cánceres de cérvix diagnosticados en el mundo en 2002 fue de 493.000, el de muertes por esta causa de 273.000, y más del 80% de ellos en países en vías de desarrollo. En Europa en 2002 murieron casi 30.000 mujeres por esta causa y se estima que cada día fallecen en este continente y por este tumor unas 40 mujeres.

Según informe del Globocam⁴ el número de cánceres de cérvix diagnosticados varía mucho de unos países a otros, oscilando entre 10 por 100.000 mujeres (Europa y EE.UU.) y 60 (Sudamérica y algunas regiones de Asia); estas diferencias dependen de muchos factores.

En el año 1975 surgió la hipótesis de una posible asociación etiológica entre este tumor y el VPH, hipótesis que se confirmó en 1999⁵. Múltiples estudios han demostrado de forma inequívoca que el ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH está presente en un 99,7% de todos los carcinomas de cérvix; se considera que desempeña una función causal en la génesis de este tumor y determinados tipos de VPH⁶, los considerados de alto riesgo (AR), se identifican hoy día como causa necesaria de éste.

Pero sabemos también que este virus es el causante de otros tumores tanto en el varón como la mujer⁷: tumores de vulva, vagina, orofaringe, piel, pene y ano, así como de otros procesos no neoplásicos entre los que se encuentran las verrugas genitales y la papilomatosis laríngea recurrente, menos frecuente pero de graves consecuencias. Además, muchos de estos tumores van precedidos de un espectro de lesiones precursoras, bien conocidas, que precisan cuando menos un correcto diagnóstico y seguimiento, y en ciertos casos opciones terapéuticas que, si bien no son tan radicales y agresivas como en el caso de los cánceres infiltrantes, no son tampoco absolutamente inocuas ni carentes de secuelas.

“En la mayoría de los países no desarrollados el cáncer de cérvix es la neo-

plasia más recurrente en la mujer, y la causa más frecuente de muerte en mujeres de edad media. En los países desarrollados con programas de diagnóstico precoz, el cáncer de cérvix es poco frecuente, pero las lesiones precursoras y los resultados citológicos dudosos constituyen una carga sanitaria importante, consumiendo recursos humanos, estructurales y económicos, y generando además inquietud en las pacientes”¹.

Cáncer de cérvix

Los factores de riesgo asociados al carcinoma infiltrante de cérvix y sus lesiones precursoras se conocen hace mucho tiempo y han sido demostrados en numerosos estudios⁸. Desde siempre este tumor se ha relacionado con la actividad sexual, siendo prácticamente inexistente la incidencia en mujeres que no hayan mantenido relaciones sexuales. Hoy sabemos que son factores de riesgo:

- El inicio precoz de dichas relaciones.
- Número de compañeros sexuales a lo largo de la vida.
- Número de parejas de los compañeros sexuales.
- Historia de enfermedades de transmisión sexual (ETS).
- Inmunodepresión.
- Otros factores que valoraremos más adelante.

En líneas generales es una patología que participa de variables propias del bajo nivel socioeconómico. Su incidencia ha disminuido de forma paralela a la introducción de los programas de cribado citológico (diagnóstico precoz o prevención secundaria), lo que explica en parte la disparidad en las cifras de incidencia de unos países y continentes a otros ya comentadas previamente.

Lo cierto es que en el momento actual sabemos que la infección por un VPH de AR es causa necesaria pero no suficiente para desarrollar un cáncer de cérvix o una lesión precursora⁹. Por motivos desconocidos el virus tiende a actuar en las llamadas zonas de transformación del tejido epitelial; éstas son zonas donde por ejemplo el epidermoide contacta y reemplaza el glandular siendo posible este paso gracias al proceso conocido como metaplasia. Estas zonas están localizadas en: el cérvix uterino (siendo su localización y actividad variable a lo largo de la vida de la mujer, más intensa en la pubertad, por ejemplo), el ano y la orofaringe (amígdalas). Todo ello explicaría en parte el papel que representa no sólo la actividad sexual, sino la edad de inicio y el tipo de relaciones¹⁰.

La capacidad carcinogénica de la infección por el VPH depende de varios cofactores asociados a ella: tipo de VPH (el que ha demostrado mayor capacidad

es el 16), persistencia de la infección, coinfección por varios tipos de virus, tabaco, inmunodepresión (iatrogénica o adquirida), utilización de anticonceptivos orales (ACO) –asociación no demostrada en todos los estudios–, y posible papel de infecciones asociadas, *Clamidia trachomatis* fundamentalmente.

Hay varios tipos histológicos de cáncer cervical; el más frecuente es la forma o tipo epidermoide, que supone un 80% del total, seguido del adenocarcinoma; a este último probablemente se asocie como cofactor la utilización de ACO estando fuera de duda que el VPH actúa también como factor etiológico en esta forma anatomopatológica¹¹.

Lesiones precursoras o preinvasoras

Gracias a la introducción de la citología vaginal como método de diagnóstico precoz hace más de 50 años, conocemos la historia natural de este tumor.

Este espectro de anomalías epiteliales precursoras o preinvasoras, consideradas como progresivas, han sido denominadas de varias maneras a lo largo de los años, si bien conceptualmente las diferencias son mínimas. Inicialmente fueron llamadas por Reagan (1950-69) Displasias. Posteriormente en los años setenta se las conoció gracias a Richart como CIN (neoplasia intraepitelial cervical) y

desde 1989-90, tras la introducción de la nueva clasificación histológica de Bethesda, en ocasiones se las llama SIL (lesiones escamosas intraepiteliales)¹². Podríamos definir las como: lesiones preinvasoras cuyas alteraciones citológicas afectan al grado de diferenciación de las células epiteliales y que dependiendo de su gravedad se manifiestan con aumento y granulación nuclear, presencia de coilocitos, alteración de la relación nucleocitoplasmática y en las formas más graves incremento del número de mitosis. En la tabla I se exponen de forma comparativa las diferentes nomenclaturas utilizadas a lo largo del tiempo así como la definición de cada una de ellas.

En líneas generales podemos hablar de dos tipos:

- Lesiones de bajo grado (displasias leves o CIN I), actualmente consideradas como transitorias y sólo susceptibles de control y seguimiento.

- Lesiones de alto grado (displasias moderadas o graves, CIN II-III o cáncer intraepitelial) que requieren una aproximación terapéutica.

Resulta difícil establecer su incidencia/prevalencia. Según Hunter⁹, en EE. UU. se diagnosticarían anualmente unos 3,5 millones de citologías patológicas, lo que supondría un 5-7% de las realizadas, de las que unos 2 millones serían células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS), y el resto correspondería a lesiones de alto o bajo grado.

No existen datos globales en España; según una encuesta sobre cobertura del cribado¹³ las estimaciones las sitúan alrededor del 71% con diferencias importantes entre comunidades, por lo que cualquier cálculo sobre incidencia de lesiones preinvasoras sería estimativo y no obtenido a través de registros establecidos y fiables. En esta misma encuesta los resultados patológicos obtenidos sobre

Tabla I. Lesiones cervicales preinvasoras

Años 1950-69 Reagan	Años 1970-89 Richard	1990 Bethesda	Concepto
Displasia leve	CIN I	SIL de bajo grado	Alteración celular limitada al tercio basal del epitelio
Displasia moderada	CIN II	SIL de alto grado	Alteración celular limitada a los 2/3 basales del epitelio
Displasia grave	CIN III		Alteración celular superior a los 2/3 del epitelio
Carcinoma <i>in situ</i> (intraepitelial)			
CIN: neoplasia cervical intraepitelial; SIL: lesión escamosa intraepitelial.			

un total de 331.855 citologías realizadas son los siguientes:

- ASCUS: 2,42%.
- SIL de bajo grado: 1,32%.
- SIL de alto grado: 0,31%.

Conocemos mejor las posibilidades evolutivas relacionadas con la gravedad de la lesión; así:

- Las lesiones de bajo grado o CIN-I remiten en un 60%, persisten en un 30% y progresan a lesión de alto grado en un 10% y sólo el 1% lo hace a cáncer infiltrante.
- La progresión se asocia a presencia y persistencia de los tipos de VPH de AR, fundamentalmente el 16.
- Las lesiones de alto grado pueden permanecer estables durante mucho tiempo estimándose que un 12% evoluciona a cáncer infiltrante sin que se hayan podido establecer factores de riesgo que permitan predecir la capacidad evolutiva.

Lo que sí conocemos es que el tiempo estimado entre la infección por el VPH y el desarrollo de una lesión de alto grado es de 7-15 años y entre ésta y el desarrollo de un cáncer infiltrante pueden transcurrir hasta 10 o más.

Diagnóstico de lesiones preinvasoras

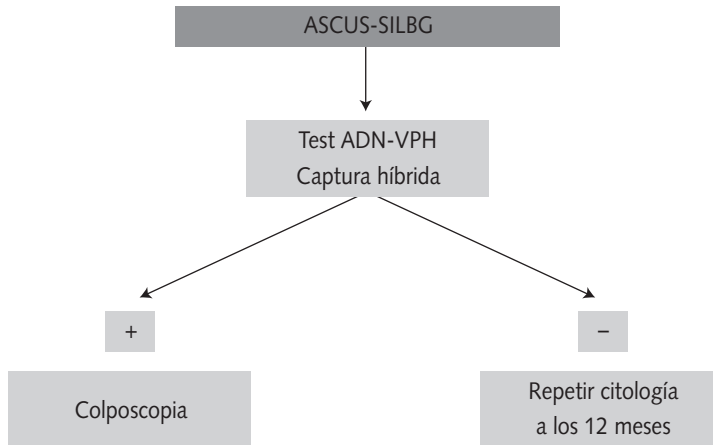
Recibido un informe citológico patológico, resultado que actualmente se ade-

cua a las normas y clasificación citológica de Bethesda⁹, el protocolo diagnóstico varía según los centros. No es admisible iniciar alguna opción terapéutica sin disponer de un diagnóstico anatomopatológico, muestra que habitualmente se obtiene mediante el examen colposcópico. En las figuras 1 y 2 se expone el algoritmo diagnóstico según el resultado citológico inicial. En caso de no disponer de la posibilidad de realizar un test de ADN del VPH, ante un resultado de ASCUS o SIL de bajo grado, independientemente de la edad de la paciente, se procederá a realizar una colposcopia o bien, en caso de ASCUS, se repetirá la citología en un período de seis meses.

Tratamiento de las lesiones preinvasoras

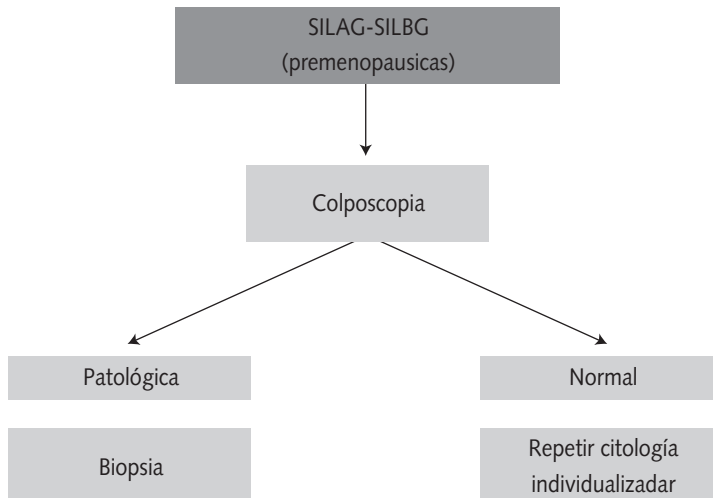
Actualmente los casos de CIN-I confirmados histológicamente, y tras practicar una colposcopia que haya sido satisfactoria, se controlan periódicamente con citología y colposcopia cada seis meses durante dos años. En caso de no negativizarse (normalizarse) el resultado citológico o bien que la colposcopia no sea satisfactoria, se aconseja realizar si es posible un test de ADN de VPH; en caso contrario se debe individualizar y revisar el caso según la edad y las características de la paciente.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en casos de resultado citológico de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (SILBG) en pacientes tras la menopausia.



ASCUS: células escamosas atípicas de significado incierto; SILBG: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; ADN: ácido desoxirribonucleico; VPH: virus del papiloma humano.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico en casos de resultado citológico de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (SILBG) o de alto grado (SILAG) en pacientes antes de la menopausia.



SILBG: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; SILAG: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado.

En caso de CIN II-III o de discordancia entre los resultados de las diferentes pruebas realizadas, se debe optar por el tratamiento más adecuado según la disponibilidad de cada centro. Los métodos terapéuticos disponibles y los criterios de selección para cada uno de ellos se muestran en las tablas II y III.

Los métodos destructivos, fundamentalmente la criocoagulación, ya que el resto son poco utilizados actualmente, aportan ventajas, como su fácil aplicación en consulta, que son indoloros y económicos; pero asocian inconvenientes, el principal es que no se dispone de muestra o pieza para la confirmación histológica y se carece de seguridad, por

tanto, en cuanto a la correcta destrucción de márgenes y profundidad de la lesión. La vaporización con láser es eficaz, aporta seguridad en cuanto a márgenes y profundidad, así como preservación de la integridad genésica de la paciente pero asocia un elevado coste y mayores dificultades de aprendizaje no permitiendo tampoco confirmación anatomopatológica.

En cuanto a los métodos de escisión, la conización con bisturí frío prácticamente no se realiza salvo en caso de adenocarcinoma *in situ*. Las opciones más utilizadas actualmente son la conización con asa de diatermia o láser; la primera es de más fácil manejo y más bajo coste. Los

Tabla II. Opciones terapéuticas

Destructivos	Con escisión
Electrocoagulación	Conización con bisturí
Termocoagulación	Conización con asa Diatermia
Críocoagulación	Conización con láser
Vaporización con láser	Histerectomía

Tabla III. Criterios de selección para un tratamiento destructivo

Correcta visión de la unión escamocolumnar
Descartar lesión glandular
Descartar carcinoma invasor
No existe discordancia de métodos diagnósticos
Paciente disciplinada/seguimiento

resultados y los porcentajes de recidiva o persistencia (2,5-3%) son similares para ambas.

En cuanto a la histerectomía no estaría indicada como tratamiento primario salvo en casos excepcionales: patología orgánica asociada que justifique su realización (mioma por ejemplo) en pacientes que hayan completado su deseo genésico o cono con bordes afectos en paciente que no deseen más gestaciones o cuyo seguimiento se suponga imposible o difícil.

El seguimiento tras la conización se debe realizar periódicamente cada seis meses mediante citología y colposcopia, y es aconsejable la realización de un test de ADN de VPH postoperatorio; su negativización asocia un alto valor pronóstico. En caso de ADN negativo el porcentaje de recidivas es de 1,6% frente a un 49% en caso positivo.

En cuanto a los posibles riesgos de estas técnicas sobre la evolución de posteriores gestaciones, la conización con bisturí frío asocia un mayor riesgo de parto pretérmino. En una publicación reciente se analizan los efectos de la conización con asa, observándose que, aun corregidas otras variables asociadas, el riesgo de parto pretérmino para estas pacientes es del 14,5% frente al 5% en el grupo control.

Podríamos concluir diciendo que:

- Las lesiones preinvasoras de cuello uterino afectan a un porcentaje importante de pacientes muy superior al de portadoras de carcinoma infiltrante.
- Su diagnóstico, tratamiento, seguimiento y secuelas consumen un volumen importante de recursos y generan inquietud y angustia en la paciente.
- Las opciones terapéuticas, si bien conservadoras y limitadas a las lesiones de alto grado (CIN-II/III), no son inocuas ni exentas de secuelas aunque no sean graves.
- Si bien las tasas de curación son elevadas y las recidivas escasas, y desde luego susceptibles de una segunda y/o tercera opción terapéutica, el tratamiento inicial no exime de un control y seguimiento periódicos.

Carcinoma infiltrante de cérvix

La edad de diagnóstico de este tumor se sitúa entre los 45 y los 50 años. Sus formas anatomopatológicas son muchas pero básicamente podemos diferenciar los carcinomas epidermoides que asientan en el epitelio pavimentoso estratificado que recubre el cérvix y el adenocarcinoma que asienta en el epitelio glandular del endocérvix.

Este tumor se propaga a través del sistema linfático desde los ganglios de la cadena ilíaca interna y externa hasta el nivel preaórtico y niveles superiores si no se trata y a los tejidos y órganos vecinos: parametrios, vagina, vejiga y recto en los estadios más avanzados.

La clasificación evolutiva utilizada es la clasificación por estadios de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) basada en la forma de diseminación del tumor. Se diferencian cuatro estadios.

- Estadio I: limitado al cérvix.
- Estadio II: supone la invasión del tercio superior de la vagina y/o el tercio interno del parametrio.
- Estadio III: invasión de la vagina en sus tercios medio o inferior y/o parametrio hasta la pared pélvica y/o hidronefrosis obstructiva.
- Estadio IV: invasión de vejiga y/o recto y/o metástasis a distancia.

El tratamiento y la supervivencia se relacionan con el estadio en el diagnóstico inicial.

Diagnóstico. En esta fase el tumor puede ser un hallazgo casual: por un diagnóstico citológico durante un programa de cribado o por presentar síntomas clínicos; los más frecuentes son: metrorragia irregular no asociada a la menstruación, y coitorragia; dolor localizado en hipogas-

trio o irradiado a miembro inferior o región lumbar, esto en estadios más avanzados; y edema de miembros inferiores (compresión venosa).

El diagnóstico es clínico o colposcópico y, por supuesto, debe confirmarse con estudio anatomopatológico. Una vez establecido éste se procederá a un protocolo de estudio de extensión para establecer el estadio del proceso y decidir la opción terapéutica más adecuada.

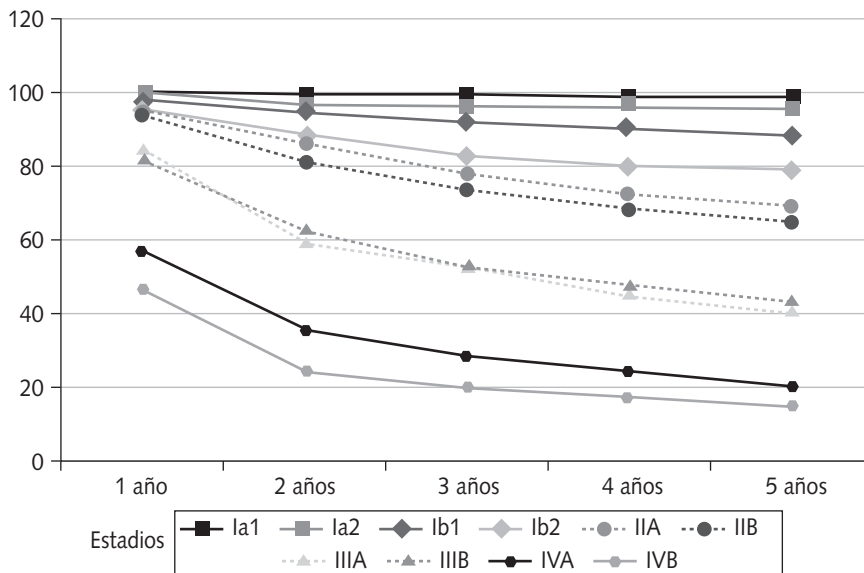
Tratamiento. Basado fundamentalmente en: estadio tumoral, edad de la paciente y patología asociada. En líneas generales contempla: cirugía (histerectomía radical más linfadenectomía pélvica) asociada en ocasiones a radioterapia y quimioterapia antes y después de la cirugía. En estadios II-III la quimiorradioterapia es la única opción terapéutica y en algunos casos de afectación vesical o digestiva se puede optar por cirugías radicales más complejas.

Supervivencia. Las posibilidades de supervivencia que se exponen en la figura 3¹⁴ dependen fundamentalmente del estadio y oscilan entre un 90% para el I y cifras inferiores al 10% para los más avanzados.

Cáncer de vulva

El cáncer de vulva constituye el 3% de todos los cánceres ginecológicos³; en el

Figura 3. Supervivencia del carcinoma infiltrante de cérvix. Annual Report 2003^{14,16}.



año 2002 se diagnosticaron en el mundo unos 26.800 casos, con una incidencia estimada en los países desarrollados del 1,5/100.000; un 50% se diagnostica en mujeres de alrededor de 70 años. Actualmente se estima que la incidencia de los carcinomas de vulva (infiltrantes e intraepiteliales) se incrementa en un 2,5% al año. En una reciente revisión¹⁶ se objetiva que entre 1973 y 2000 la incidencia del carcinoma intraepitelial se incrementó en un 411% y la del infiltrante en un 20%.

La edad media de diagnóstico se sitúa para la forma no invasora antes de los 50 años, 39 en las revisiones más recientes. Respecto a la asociación entre este tumor

y el VPH¹⁷ se detectó asociación en un 92% de los casos de lesión intraepitelial de los que un 72% eran de AR; en el caso de la forma infiltrante la asociación se comprobó en un 60% de los casos, especialmente en mujeres de menos de 50 años.

La mayoría de los carcinomas de vulva son epidermoides; hay dos formas de características epidemiológicas, clínicas y evolutivas diferentes¹⁸. Las diferencias están expuestas en la tabla IV.

Lesiones preinvasoras de vulva

La terminología utilizada en estas lesiones ha sido más compleja que la de

las lesiones cervicales¹⁹; en la tabla V quedan reflejadas las diversas nomenclaturas utilizadas. El término VIN (neoplasia intraepitelial vulvar) se introdujo en la terminología médica en 1981²⁰, su diagnóstico es anatomopatológico y se basa en aumento de tamaño nuclear, pleomorfismo, hiperchromasia y mitosis aneuploídica. Al igual que ocurre con los carcinomas infiltrantes, actualmente se distinguen dos tipos de lesiones preinvasoras de vulva o VIN:

- VIN diferenciado, asociado a liquen escleroso, no asociado a VPH, y de aparición en mujeres mayores.
- VIN basaloide o verrugoso asociado a VPH, no asociado a liquen y de aparición en pacientes más jóvenes.

La historia natural de estas lesiones es menos conocida que la de las de cérvix. Recientemente se han publicado algunas revisiones que aportan información que hasta ahora no había sido contrastada^{21,22}.

- La edad media de aparición muestra una tendencia descendente situándose en los 39 años para la forma verrugosa basaloide.
- Un 82% son sintomáticos, siendo el prurito el síntoma más frecuente.
- Las características clínicas están expuestas en la tabla VI. Las lesiones pueden ser uni- o multifocales, se localizan en la región vulvar propiamente dicha, periné y región peria-

Tabla IV. Tipos de carcinoma de vulva

Basaloide-verrugoso	Diferenciado-queratinizante
Asociado a VPH (tipos 16, 18 y 33)	No asociado a VPH. Asociado a distrofasias
Mujeres más jóvenes	Tras la menopausia
VPH: virus del papiloma humano.	

Tabla V. Nomenclatura de las lesiones preinvasoras de la vulva

ISSVD 1986	BETHESDA 1990	ISSVD 2004
VIN 1	LGVILS	Inflamación
VIN 2	HGVILS	VIN
VIN 3	HGVILS	VIN
VIN: neoplasia intraepitelial vulvar		

Tabla VI. Clínica de las lesiones preinvasoras de la vulva²²

Focalidad (n/%)	Unifocalidad 209/56%	Multifocalidad 162/44%	Desconocida 34/-		
Color (n/%)	Blanco 121/38%	Pigmentado 87/27%	Rojo 55/17%	Mixto 54/17%	Desconocido 88/-
Tamaño (n/%)	< 2 cm 157/49%	2-5 cm 102/32%	> 5 cm 63/20%	Desconocido 83/-	

nal; con frecuencia se localizan en las zonas no pilosas de la vulva, adoptan forma verrugosa, plana o ulcerada, y en cuanto al color en ocasiones son rojas, otras son blancas y otras, pardas.

- Entre los antecedentes figuran para los tipos basaloideos: los condilomas genitales, otras ETS, el CIN II-III o el carcinoma infiltrante de cérvix.
- El 1-10% de los VIN III regresan; la regresión es más frecuente en la forma basaloide-verruginosa. Según Jones²¹ en algunas formas clínicas y edades más jóvenes es más frecuente la regresión espontánea.
- El diagnóstico siempre debe ser realizado mediante biopsia directa o bajo control vulvoscópico.
- El tratamiento puede ser quirúrgico (con escisión) y va desde la vulvectomía simple a la escisión de las lesiones. Se acepta la ablación mediante láser o el tratamiento tópi-

co con imiquimod o 5-fluorouracilo (o fluoracilo).

- Las recidivas oscilan entre el 17-47% y están relacionadas fundamentalmente con la presencia de márgenes de resección libre en el momento del tratamiento inicial.
- El tratamiento con escisión ofrece la ventaja de la obtención de muestras para estudio histológico, lo cual se justificaría al estimar que en un 3,2% de los casos en la pieza quirúrgica se encuentra un carcinoma infiltrante no diagnosticado inicialmente.
- Un 3,3% evoluciona a formas infiltrantes en períodos más o menos largos de tiempo.

Cáncer infiltrante de vulva

Supone sólo un 5% de los cánceres ginecológicos, pero la mortalidad supone un 20% de los casos diagnosticados.

Independientemente de la forma histológica, los signos y síntomas son simi-

lares; difieren, sin embargo, los factores de riesgo, el tratamiento y el pronóstico¹⁸.

- Los síntomas son: prurito, hemorragia o percepción subjetiva de lesión (úlceras o tumoración), con menor frecuencia se refiere disuria y dolor.
- Puede manifestarse en forma de placas, úlceras o lesiones verrugosas. Puede ser uni- o multifocal (5% casos).
- Se disemina por vía linfática (región inguinal y pélvica profunda) y a órganos y zonas cutáneas próximas (uretra, periné, vagina).
- El tratamiento²⁶ es preferentemente quirúrgico: vulvectomía total o parcial en casos de mínima infiltración y menor tamaño, asociado a linfadenectomía inguinal y pélvica (según estadio). La técnica del ganglio centinela no está totalmente establecida para este tumor.
- La radioterapia ocasionalmente asociada a quimioterapia está indicada en forma postoperatoria o paliativa excepto para el carcinoma verrugoso.
- La supervivencia depende del estadio.
- Hasta un 10% recidiva hasta 25 años después del diagnóstico inicial.

Carcinoma de ano

El cérvix uterino y el canal y margen anal comparten una misma estructura embriológica. Ambas proceden de la membrana cloacal, son zonas de fusión del endo- y exodermo o, lo que es igual, forman parte de una zona de unión escamocolumnar, están sometidas de forma habitual a fenómenos de metaplasia y pueden desarrollar fenómenos displásicos en caso de infección por el VPH^{26,27}.

El cáncer de ano supone un 1,6% de los carcinomas digestivos con unos 4.660 casos diagnosticados en EE.UU. en 2006. Se observa una tendencia creciente en su incidencia desde hace 30 años y los factores de riesgo son similares a los descritos para el cáncer de cérvix y las lesiones preinvasoras. Una población particularmente susceptible es la población de varones homosexuales especialmente los portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con bajos niveles de CD4+.

Un 50% de los varones homosexuales y un 30% de mujeres diagnosticados de cáncer de ano refieren antecedentes de condilomas anorrectales.

Se estima que hasta un 90% de los carcinomas anales se asocia al VPH de AR con una distribución de tipos muy similar al descrito para las lesiones cervicales.

Se describe un espectro de lesiones preinvasoras: denominadas neoplasia anal intraepitelial o lesión anal intraepitelial escamosa.

- En muchas ocasiones las lesiones preinvasoras son asintomáticas destacando como factores de riesgo los ya descritos (especialmente las relaciones sexuales anales); cuando aparecen, los síntomas asociados a estas lesiones son: dolor, prurito, secreción, tenesmo o hemorragia.
- El diagnóstico se basa en la citología, la exploración digital y la anuscopia.
- No hay datos para recomendar el cribado sistemático.
- El tratamiento consiste en la resección tisular alcanzando margen libre.
- En cuanto a la forma infiltrante, el síntoma más frecuente es la hemorragia; el tratamiento consiste en cirugía y radioterapia asociadas a quimioterapia.
- La supervivencia para el cáncer infiltrante se situaba en un 40-70% a los 5 años; actualmente los regímenes que asocian quimiorradioterapia han conseguido supervivencias entre el 72-89%.

Condilomas genitales

Las verrugas o condilomas genitales afectan a los dos sexos si bien en menor porcentaje a los varones (20-29%). Cerca del 100% se asocian a los VPH tipos 6 y 11, si bien hasta un 20-50% muestran coinfecciones por otros tipos y en un pequeño porcentaje se ha detectado la presencia del 16²⁸; el pico de incidencia se sitúa entre los 15-24 años, coincidiendo con el inicio de las relaciones sexuales, y se observa una tendencia ascendente de ésta. Así, en el Reino Unido se detectaron en 2004 unos 80.000 casos, un 32% más que en 1995. En Estados Unidos en el mismo año se diagnosticaron y trataron unos 316.000 casos.

Se acepta la vía de transmisión sexual como la más frecuente, aunque también es posible que se transmita por contacto manual. El período de incubación oscila entre las tres semanas y los ocho meses⁵.

Clínica

Ocasionalmente son asintomáticos. En caso de aparecer síntomas, estos varían dependiendo de la localización y el tamaño de las lesiones. Los pacientes refieren: prurito o escozor, sensación de bulto o tumoración, leucorrea, sangrado, disuria (en caso de afectación de la

mucosa uretral o de lesión próxima ella); dispareunia, y molestias durante la defecación.

Diagnóstico

Es clínico. Las lesiones se pueden localizar en todo el área genital: vulva, periné, ano y región perianal, así como en mucosas, introito y región uretral y parauretral. Las lesiones pueden ser: únicas o múltiples, sobreelevadas, planas, verrugosas o pedunculadas, queratinizadas o no; en cuanto al color, pueden ser pardas, rojizas, blanquecinas o del color de la piel; ocasionalmente sólo son visibles si se aplica previamente ácido acético, tras lo cual adquieren color blanquecino.

No siempre es necesario realizar exploraciones complementarias. La biopsia está indicada en caso de duda, paciente portadora de VIH o falta de respuesta al tratamiento. En paciente sintomática puede estar indicado completar el diagnóstico mediante: vulvoscopia, colposcopia, anoscopia o, incluso, sigmoidoscopia o cistoscopia. La citología vaginal está indicada dada la asociación con lesiones de cérvix o vagina. Siempre es aconsejable descartar otras ETS.

Tumor de Buschke-Lovenstein³¹

Es una entidad clínica poco conocida y poco frecuente. Se trata de una forma de condiloma extenso de aspecto verrugoso que para algunos es una lesión borderline o con posible potencial de malignización. En cualquier caso, esta lesión siempre es susceptible de resección quirúrgica y posterior vigilancia y control.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas son múltiples. Lo cierto es que recidivan en un porcentaje alto y que regresan espontáneamente en un 60-70%³⁰⁻³³. En la tabla VII se exponen los diferentes métodos, sus tasas de regresión y el coste en dólares estimado para EE.UU.³⁰. Básicamente los tratamientos se pueden dividir en cuatro grupos: resección quirúrgica ya sea convencional mediante electrocirugía o láser; tratamientos destructivos, crioterapia o fotodinamia; agentes antiproliferativos como podofilino, podofilotoxina, 5-fluoracilo (o fluorouracilo) o ácido acético; inmunomoduladores, ya sea interferón, cidovir o imiquimod. Algunos de estos tratamientos se realizan en un solo procedimiento, otros requieren varias aplicaciones. Asimismo, algunos pueden ser administrados por la propia paciente y otros no.

En la gestación se pueden practicar resecciones quirúrgicas; en cuanto a los

Tabla VII. Tratamiento de los condilomas genitales

Método	Aplicación	Regresión	Recidiva	Coste en dólares
Con escisión	Única	35-70%	20%	210-318
Cirugía	Única	25-50%	5-50%	197-535
Láser				
Ablativo	Única	60-90%	20-40%	268-415
Láser	Única			
Crioterapia				
Electrocirugía				
Citodest.	Múltiple	45-80%	5-30%	200-334
Podofilino	Múltiple	30-80%	20-65%	385-1.449
Podofilotoxina	Múltiple	50-80%	35%	513-996
Ácido acético	Múltiple			
Fluoracilo				
Inmunomod	Múltiple	30-50%	15%	607-649
Imiquimod	Múltiple	20-60%		2.774-5.803
Interferón	Ensayos			
Cidovir				

agentes farmacológicos, sólo está indicado el ácido tricloroacético.

El tratamiento debe individualizarse, dependiendo de la situación de las lesiones, el tamaño, la disponibilidad de la paciente y, en cualquier caso, sólo deben tratarse las lesiones sintomáticas; no se aconseja tratar las lesiones subclínicas.

Es recomendable en cualquier caso el uso de preservativo; no evita por completo la transmisión, pero la disminuye y mejora la evolución de las lesiones.

Papilomatosis respiratoria recurrente

Se trata de una patología de la mucosa de las vías respiratorias causada por el VPH tipos 6 y 11; sólo un 5% de los casos estaría causado por el tipo 16.

En EE.UU. afecta a 8/100.000 habitantes, preferentemente niños de edades entre 1-4 años. Los adultos afectados lo son entre los 20 y 40 años. Los niños suelen adquirirla en el canal del parto en caso de madres afectadas o por infección intrauterina ascendente. En el caso de los adultos, el contacto se piensa que es orogenital.

Se localiza en la faringe, pero puede asentar también en la laringe, la tráquea o los bronquios.

El tratamiento es quirúrgico y la tendencia es recidivante. Los tratamientos adyuvantes han tenido escaso éxito y la radiación está contraindicada ya que asocia tasas de malignización de hasta el 20%.

Impacto previsible de la vacuna tetravalente

La vacuna tetravalente comercializada incluye protección de los tipos 6, 11, 16 y 18 y está pendiente de confirmarse la posible inmunidad/protección cruzada frente a otros tipos de virus. Asimismo, está demostrada su eficacia frente a lesiones preinvasoras de alto y bajo grado de cérvix, vagina y vulva así como a condilomas genitales, asociados a los tipos víricos incluidos en ésta, con las cifras expuestas en la tabla VIII³⁵.

De lo expuesto hasta aquí en esta revisión podemos concluir que:

- El 70% de los carcinomas de cérvix se asocian al VPH tipos 16 y 18.
- Un 40% de carcinomas de vulva se asocia también a estos virus.
- Los condilomas genitales están causados por los tipos 6 y 11.

En líneas generales, y basándose en los datos extrapolados de los ensayos clínicos finalizados, se estima que la vacuna tetravalente es segura y eficaz en la prevención de los carcinomas de cérvix, vulva y lesiones preinvasoras de alto y bajo grado asociados a los tipos de VPH incluidos en la vacuna, así como frente a los condilomas vulgares asociados a los tipos 6 y 11 del VPH. Este impacto no es previsible a corto plazo, y ello basándose en la edad prevista de vacunación y en la edad de aparición de las patologías a las que nos hemos referido.

Queda por establecer el impacto sobre el cribado del cáncer de cérvix, estrategias y formas de realizarlo.

Lo complicado de este proceso es que la edad de vacunación y, por tanto, el desarrollo y la realización del programa afectan a un grupo de especialistas que

Tabla VIII. Datos de la eficacia de la vacuna tetravalente³⁵

Resultado	Vacuna		Placebo		Eficacia
	N.º total	N.º de casos	N.º total	N.º de casos	Porcentaje
CIN 2/3-AIS VPH 16 y 18	8.748	0	8.460	53	100
CIN1/2/3-AIS VPH 6, 11, 16 y 18	7.858	4	7.861	53	95.2
VPH 6, 11, 16 y 18 Condilomas	7.897	1	7.899	91	98.9

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; **AIS:** adenocarcinoma *in situ*; **VPH:** virus del papiloma humano.

no están implicados ni familiarizados con el diagnóstico y tratamiento de las pato-

logías causadas por los virus incluidos en estas vacunas.

Bibliografía

1. Bosch FX, Sanjosé S, Castellsagué X. Understanding the origin of cervical cancer. In: Prendiville W, Davies P. The Health Professional's HPV Handbook. 1: human papillomavirus and cervical cancer. London: Taylor & Francis Group; 2004.
2. Boyle P, León ME, Maisonneuve P, Autier P. Cancer control in women. Update 2003. *Int J Obstet & Gynec.* 2003;83:179-202.
3. Sankaranayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Practice & Res Clin Obstet & Gynaecol.* 2006;20:207-25.
4. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005. Vol. 10.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189:3-13.
6. Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med.* 2003; 348:512-27.
7. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancer in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006; 118:3030-44.
8. Hunter MI, Holschneider CH. Cervical intraepithelial neoplasia: etiology, diagnosis, and natural history. *UpToDate* 2006 [actualizado el 29/08/2006] [consultado el 05/05/2007]. Disponible en www.uptodate.com
9. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación del virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49 (Supl 2):5-6.
10. Moscicki B, Schiffman S, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 (Suppl 3):S42-51.
11. Castellsagué X, Díaz M, Sanjosé S. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *JNCI.* 2006;98:303-15.
12. Galcerán J, Marcos-Grajera R, Izquierdo A, Borrás J. Carcinoma invasor y lesiones premalignas del cuello uterino en los registros poblacionales: utilidad y limitaciones. En: Sanjosé S, García A. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. N.º 4. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología; 2006. p. 15-27.
13. Puig-Tintoré LM, Sanjosé S, Méndez C. Prevención secundaria: situación actual del cribado del cáncer de cuello uterino en España. En: Sanjosé S, García A. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. N.º 4. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología; 2006. p. 131-8.
14. Hunter MI, Holschneider CH. Cervical intraepithelial neoplasia: management. *UpToDate* 2006 [actualizado el 29/08/2006] [consultado el 05/05/2007]. Disponible en www.uptodate.com
15. Beller V, Maisonneuve P, Benedt JL. Carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol & Obstet.* 2003; 83:7-26.
16. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1018-22.
17. Hampf M. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:1361-68.

18. Elkas J, Berek JS. Clinical manifestations, diagnosis, pathology, and staging of vulvar cancer. UpToDate 2006 [actualizado el 29/08/2006] [consultado el 05/05/2007]. Disponible en www.uptodate.com
19. Maclean AB. Vulvar cancer: prevention and screening: Best Practice & Res Clin Obstet & Gynaeco. 2006;20:379-95.
20. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. J Lower Genital Tract Dis. 2006;10:161-9.
21. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia. Aspects of the natural history and outcome in 405 women. Obstet Gynecol. 2005;106:1319-26.
22. Van Seters M, Beurden M, Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3,322 published patients. Gynecol Oncol. 2005;97:645-51.
23. McNally OM, Mulvany NJ, Pagano R, Quinn MA, Rome RM. VIN 3: a clinicopathological review. Int J Gynecol Cancer. 2002;12:490-5.
24. Holschneider CH, Berek JS. Vulvar intraepithelial neoplasia. UpToDate 2006 [actualizado el 29/08/2006] [consultado el 05/05/2007]. Disponible en www.uptodate.com
25. Elkas JC, Berek JS. Treatment and prognosis of vulvar cancer. UpToDate 2006 [actualizado el 29/08/2006] [consultado el 05/05/2007]. Disponible en www.uptodate.com
26. Palefsky J, Cranston RD. Anal squamous intraepithelial lesions (ASIL): diagnosis, screening and treatment. UpToDate 2006 [actualizado el 29/08/2006] [consultado el 05/05/2007]. Disponible en www.uptodate.com
27. Ryan DP, Willett CG. Clinical features, staging, and treatment of anal cancer. UpToDate 2006 [actualizado el 29/08/2006] [consultado el 05/05/2007]. Disponible en www.uptodate.com
28. Lancey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6-11 disease. Vaccine. 2006;24 (Suppl 3):S35-41.
29. Breen E, Bleday R. Condylomata acuminata (anogenital warts). UpToDate 2006 [actualizado el 29/08/2006] [consultado el 05/05/2007]. Disponible en www.uptodate.com
30. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. Am Fam Physician. 2004;70:2335-42.
31. Dupin N. Genital warts. Clinics in Dermatology. 2004;22:481-6.
32. Lancey CJN. Review: therapy for genital human papillomavirus-related disease. J Clin Virol. 2005;32 (Suppl):S82-90.
33. Carusi DA, Earner EI. Treatment of vulvar and vaginal condylomata acuminata. UpToDate 2006 [actualizado el 29/08/2006] [consultado el 05/05/2007]. Disponible en www.uptodate.com
34. Steinberg B. Papilomatosis respiratoria recurrente: aspectos clínicos y moleculares. HPV Today. Febrero/2007. [Consultado el 05/05/2007]. Disponible en www.hpvtoday.com
35. Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic vaccine trials. Vaccine. 2006;24 (Suppl 3):S114-21.

