

Otras patologías asociadas a la infección por el virus del papiloma humano

J.A. Vidart^a y R. Comino^b

^aDirector del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la UCM. Jefe de Servicio del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

^bCatedrático de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina de Cádiz. Jefe de Servicio del Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una infección de campo, esto quiere decir que cuando aparece una lesión en cualquier parte del tracto genital inferior debe estudiarse todo, pues de lo contrario pueden quedar lesiones sin diagnosticar, de modo que el tratamiento no será adecuado.

El cáncer de vulva representa el 4% de todos los cánceres ginecológicos; aproximadamente el 40% está producido por el VPH.

Para simplificar, estandarizar y unificar los numerosos términos que se utilizaban para describir las lesiones intraepiteliales escamosas (enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat, distrofia hiperplásica atípica, carcinoma *in situ*, etc.) la *International Society for the Study of vulvar diseases* (ISSVD) introduce en 1986 el concepto de anomalías neoplásicas no invasivas de la vulva¹. Este grupo que abarca todas las anomalías premalignas de la vulva se subdivide en lesiones escamosas (neoplasia vulvar intraepitelial [VIN]) y no escamosas (enfermedad de Paget y melanoma *in situ*).

La VIN queda definida y clasificada de manera similar a la neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN). Se caracteriza por la pérdida de la maduración de las células epiteliales, con hiperchromasia y pleomorfismo nucleares, mitosis anormales y amontonamiento celular. Se clasifica en VIN 1, 2 y 3 según la altura afectada del epitelio². Más recientemente la ISSVD la ha clasificado³ en:

1. VIN tipo usual, que a su vez se divide en: a) VIN condilomatosa; b) VIN basaloide y c) VIN condilomatosa-basaloide (indiferenciada, asociada a VPH).

2. VIN tipo diferenciado (simple, no asociada a VPH), asociada a lesiones como el liquen escleroso. En esta nueva clasificación se elimina la VIN 1 y el 2 y 3 se agrupan en una sola.

La VIN relacionada con el VPH (condilomatosa, basaloide o mixto), suele ser multifocal, aparece en mujeres que se encuentran en la primera mitad de la vida y progresa muy raramente a cáncer invasor no queratinizante.

La VIN no relacionada con el VPH (diferenciada) es unifocal, aparece en vulvas distróficas (liquen escleroso) de mujeres en la segunda mitad de la vida y progresa fácilmente a cáncer invasor queratinizante.

La prevalencia de la VIN es desconocida, no hay registros poblacionales que anoten este diagnóstico y las cifras publicadas recogen poblaciones sesgadas.

Los aumentos comunicados (Puig-Tintoré, 2000)⁴ probablemente sean fruto de una mayor búsqueda y capacidad diagnóstica, aunque la incidencia real se ha incrementado en los últimos años y se diagnostica con mayor frecuencia en la mujer joven, especialmente en menores de 35 años, cuya incidencia se ha triplicado en las últimas dos décadas⁵ (tablas 1 y 2).

FORMAS ANATOMOCLÍNICAS DE LA INFECCIÓN VULVAR

Existen diferencias en el diagnóstico de la infección por el VPH y las lesiones asociadas de la vulva con respecto a las lesiones del cérvix, debido a que el epitelio vulvar tiene queratina en cantidad variable y, además, las lesiones histológicas son producidas por virus de tipo distinto, los condilomas se asocian al VPH 6, 11 y 42 y las lesiones intraepiteliales se asocian a VPH 16.

Tabla 1. Incremento de la incidencia de la neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) en las últimas tres décadas, fundamentalmente en población joven (menos de 40 años). Causas de incremento

1. Protocolo de estudio de enfermedad de la vulva con biopsia de áreas anormales
2. Incremento de infección por el virus del papiloma humano
3. Cambio de conducta sexual
4. Tabaco

Correspondencia: J.A. Vidart.
Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Clínico San Carlos.
c/ Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jvidarta@sego.es

Tabla 2. Incremento de la incidencia de la neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) en las últimas tres décadas, fundamentalmente en población joven (menos de 40 años). Proporción dentro de las neoplasias escamosas vulvares

Autor	Antes de 1.970	Después de 1.970
Japaze et al 1977	18%	47%
Creasman et al 1997	21%	49%
Java et al 2000		39,2%
Puig Tintoré 2002	13%	43,5%
Hillemanns et al 2006		44%
Judson et al 2006		41%
Total	17%	44%

El diagnóstico diferencial de las lesiones del VPH asociadas en la vulva es más complejo, ya que otros gérmenes pueden producir lesiones similares. Mientras que las biopsias cervicales se realizan generalmente para descartar el cáncer, las biopsias vulvares nos permiten un diagnóstico diferencial con otros procesos.

En mujeres jóvenes, el riesgo de progresión a cáncer de las lesiones intraepiteliales es mucho menor que en el cérvix. Ello es debido a que el epitelio es más estable. La progresión es, sin embargo, frecuente en mujeres mayores.

Condilomas en la vulva

Aparecen habitualmente como masas blancas, excrecentes, si se encuentran en la piel suelen ser exofíticos, pediculados y papilares. Si se encuentran en la mucosa, son tumores de color rosado, sésiles y vascularizadas, a veces proliferativas finas y digitiformes. Pueden desaparecer espontáneamente, permanecer de forma indefinida o extenderse progresivamente formando grandes placas que incluso pueden desfigurar la anatomía de la región donde se encuentran (condilomatosis gigante)⁶.

Las zonas más frecuentemente afectadas son la parte posterior del introito, el labio menor adyacente, el vestíbulo y cualquier parte de la piel vulvar (más en las zonas de mayor roce durante el coito).

Debe realizarse un diagnóstico diferencial con la micro-papilomatosis vestibular, que es una variación de la normalidad y no está relacionada con la infección por el VPH. Son papilas pequeñas, no confluyentes, con vaso central regular, mientras que los condilomas son confluyentes y tienen vasos irregulares de forma y dirección⁷.

Condiloma gigante o tumor de Buschke-Löwenstein

Se presenta en la vulva, la vagina y el ano. Se caracteriza por un crecimiento simultáneo endofítico y exofítico, con penetración profunda en los tejidos simulando invasión. Se asocia principalmente al VPH 6. La mayoría de los estudios indican que puede malignizarse, aunque podría tratarse de confusiones con casos de carcinoma verrucoso. El tratamiento de elección es quirúrgico. Su naturaleza pseudoinfiltrativa y recidivante hace difícil su manejo. Para su tratamiento se ha descrito también la crioterapia, la bleomicina y el interferón alfa. La radioterapia, que está contraindicada, puede facilitar su malignización.

Infección subclínica por el virus del papiloma humano en la vulva

Como en otras localizaciones, las lesiones subclínicas de la vulva precisan para su diagnóstico métodos ópticos e histológicos. La visualización simple no es suficiente, y siempre que se sospeche infección por el VPH se deberá practicar un test de ácido acético y una colposcopia según las técnicas anteriormente explicadas.

Las lesiones producidas por la VIN tienen una historia natural totalmente distinta a las lesiones de la CIN. Existen dos tipos de lesiones VIN, el tipo condilomatoso o basaloide que se da en pacientes jóvenes, menores de 40 años, con lesiones multifocales, y polimorfas relacionadas con la infección por el VPH, y lesiones intraepiteliales en otras localizaciones del tracto genital inferior y con un bajo riesgo de desarrollar un cáncer. El tipo diferenciado aparece en las mujeres mayores como una lesión única, raramente relacionada con el VPH, asociada a trastornos epiteliales no neoplásicos o distrofias de la vulva, y con un alto riesgo de progresar a un cáncer invasor. La gradación de la VIN ha desaparecido de la nomenclatura y ahora se clasifica como una respuesta aguda histológica a la presencia del VPH (equivalente al antiguo VIN 1) y la atipia, que debe ser referenciada como VIN.

La relación de la VIN con el carcinoma invasivo se establece entre un 2-20% para la forma condilomatosa-basaloide y hasta un 90% en las formas diferenciadas. La edad y el estado de inmunodepresión suelen ser los factores más importantes para el riesgo de progresión.

Tratamiento

Objetivos

Los objetivos del tratamiento son fundamentalmente los siguientes:

- 1) Reducir la incidencia del carcinoma invasor de la vulva.
- 2) Eliminar o paliar los síntomas, presentes en un 60% de las pacientes.
- 3) Reducir las recurrencias.
- 4) Conservar la anatomía y funcionalidad vulvar.

Factores a considerar

También existen unos cuantos factores que debemos considerar como son:

- 1) La localización en área pilosa o no pilosa. En las primeras sólo es preciso extirpar o destruir hasta 1 mm de profundidad, mientras en las segundas es preciso llegar a 2,5 mm.
- 2) La edad. El tratamiento debe ser más conservador y estético cuanto más joven sea la paciente (en razón obvia de los objetivos).
- 3) La extensión. Se debe diagnosticar y tratar toda la zona afectada.
- 4) Comprobar la uni o multifocalidad.
- 5) Es fundamental descartar la microinvasión.

Opciones terapéuticas

Tratamiento expectante

Las lesiones de bajo grado no precisan tratamiento, es suficiente con una observación y vigilancia. El 80% son al-

Tabla 3. Vaporización láser CO₂. Estudio de recurrencias tras tratamiento

Autor	n	Seguimiento (meses)	Recurrencia
Hoffman et al 1992	18	40	37%
Herod et al 1996	30	58	67%
Küppers et al 1997	41	40	37%
Sideri et al 2000	14	27	13%
Hillemanns et al 2006	93	53,7	40,4%
Hospital Clínico San Carlos 2006	150	42	17,7%
Total	346	43,5	35,5%

teraciones que pasan desapercibidas y no se diagnostican, con una tasa de regresión muy alta.

Las lesiones de alto grado, por el contrario, sí deben tratarse, ya que el riesgo de progresión es del 10-15%, y el riesgo de invasión oculta de un 11-20%, sin olvidar que el riesgo de recurrencia es elevado (43%).

No obstante, teniendo en cuenta que la posibilidad de regresión espontánea es de un 6% aproximadamente, en casos de mujeres jóvenes (menos de 30 años), asintomáticas, disciplinadas, sin inmunodeficiencias o gestante, puede mantenerse un control estricto de hasta 6-12 meses, antes de realizar algún tipo de tratamiento.

Tratamientos escisionales⁸

1) Extirpación local amplia (bordes libres). Está indicada en lesiones unifocales o multifocales aisladas, y pueden realizarse con bisturí convencional o con láser de CO₂, siempre que se obtenga un margen libre de al menos 0,5 cm y una profundidad de 1-4 mm, dependiendo de que la zona sea o no pilosa⁹.

Los resultados estéticos son excelentes en labios mayores y peores en la región perineal y perianal, debido a la elasticidad de la zona. Las recurrencias son altas, hasta un 47%, fundamentalmente debido a la afectación de los márgenes y a la multifocalidad¹⁰.

2) Vulvectomía amplia cutánea con o sin injerto. Aplicable en lesiones extensas o multifocales que afectan a zonas amplias de la vulva. Se extirpa todo el grosor de la piel con los folículos pilosos y anejos cutáneos, respetando el tejido subcutáneo. Se conserva el clítoris. Si es posible, se realiza el cierre primario, si no, se realiza una movilización de tejido para cubrir la zona, o incluso se realiza un injerto con piel de la cara interna del muslo. Los resultados estéticos son aceptables y el riesgo de recidiva variable, hasta un 22%.

3) Vulvectomía simple. Es un procedimiento mutilante, excesivo para una lesión intraepitelial, que no mejora sensiblemente las tasas de recurrencias y por el contrario se asocia con frecuencia a trastornos psicoafectivos. Sólo está indicada en pacientes ancianas con VIN extensa y sintomática. A pesar de la cirugía extensa y mutilante se producen múltiples recurrencias.

Tratamientos destructivos o ablativos

1) Vaporización con láser de CO₂. Obtiene buenos resultados estéticos y funcionales. Ahora bien, teniendo en cuenta que no se obtiene una muestra de tejido para su estudio histopatológico, se precisa una buena valoración

previa, con colposcopia y biopsias, con el fin de descartar zonas de posible invasión. Puede llegarse a una profundidad de 1,5 mm sin dejar secuelas. Profundidades superiores dejan cicatrices y deben tratarse con otros medios. Por eso puede ser un buen tratamiento para las zonas multifocales no pilosas, mientras que en las zonas pilosas, donde es preciso profundizar más, hay que combinarlo con técnicas escisionales (tabla 3 y figura 1).

2) Terapia fotodinámica. Basada en la destrucción selectiva de las células atípicas previamente expuestas a un fotosensibilizador (5-aminolevulínico). Produce un daño irreversible en las células seleccionadas. Se obtienen buenos resultados estéticos, preservando la anatomía vulvar. Está indicada en lesiones uni-bifocales ya que se obtienen malos resultados en las lesiones multifocales, pigmentadas o hiperqueratósicas. Podemos decir que todavía no es una técnica extendida.

Tratamiento médico

El imiquimod en aplicación local es eficaz en las verrugas anogenitales y en el carcinoma basocelular¹¹. Su mecanismo de acción es un modulador de la respuesta inmunológica y un potente inductor de interferón (INF) y de la interleucina (IL) 12. Produce un efecto antianangiogénico por efecto de la IL-18 y un aumento de la actividad antiviral 2'5'-oligoadenil sintetasa. Con este tratamiento la curación se obtiene en un 50-60% de los casos y en un 29% se produce una disminución del tamaño lesional. Suele aplicarse 3 veces por semana durante un máximo de 16 semanas.

El 5 fluoracilo está en desuso debido al dolor y ulceración que produce, así como por sus altas tasas de fracaso.

El INF no ha respondido a las expectativas despertadas, se obtienen buenos resultados utilizándolo como complemento al láser.

Por último, el zidovir, un antivírico activo frente al VPH, mejora los resultados tras la exéresis de condilomas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹². Es posible que sea eficaz en el tratamiento de la VIN¹³.

En resumen, podemos concluir señalando que no existe una terapia óptima para el tratamiento de las lesiones preneoplásicas de la vulva. Puede seguirse una conducta expectante en las lesiones de bajo grado y tratar las de alto grado. De cualquier forma, se observa una elevada tasa de recurrencias, independientemente del tratamiento realizado.

Esquema de tratamiento


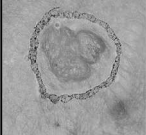

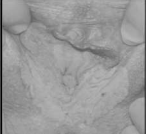
Mujeres jóvenes muy seleccionadas y embarazadas	Abstención terapéutica y control	
Lesiones unifocales o multifocales aisladas	Exéresis local ¿Imiquimod? ¿PDT?	
Lesiones multifocales confluentes o extensas	Técnica combinada: exéresis + láser Vulvect. parcial cutánea	
Lesiones muy extensas	Vulvectomy cutánea	

Figura 1. Esquema de tratamiento de la VIN. Fuente: Puig Tintore et al.

Prevención primaria

- 1) Evitar el contagio por el VPH.
- 2) Prescribir vacunas profilácticas para las formas del VPH dependientes y para los condilomas.
- 3) Tratar adecuadamente el liquen escleroso.
- 4) Vulvodinia. Recientes evidencias indican que la vulvodinia puede estar causada, al menos en algunos casos, por la infección VPH, así como su asociación a papilomatosis escamosa y condilomas acuminados¹⁴.

INFECCIÓN VAGINAL PRODUCIDA POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los cánceres vaginales son los menos frecuentes de los tumores malignos ginecológicos (1-4% del total). Aproximadamente el 95% de los cánceres vaginales son de origen escamoso y el resto son adenocarcinomas de células claras o de otros tipos, sarcomas o melanomas.

La mayor parte de los carcinomas escamosos vaginales (80-90%) son producidos por el VPH, un 5% son adenocarcinomas sin infección por el VPH, generalmente secundarios a la exposición al dietilestilbestrol (DES). Se desconoce el origen de los carcinomas que no presentan infección por el VPH. El tabaco no parece tener influencia en la oncogénesis vaginal.

La historia natural de la neoplasia vaginal intraepitelial (VAIN) no es bien conocida, pero la mayoría de las VAIN 1 y 2 regresan espontáneamente. La VAIN 3 parece ser una auténtica precursora del cáncer. Se ha descrito una progresión de un 20% de pacientes con VAIN 3 no tratadas y un 4% de los casos tratados. De cualquier forma la progresión de VAIN a cáncer es inferior a la CIN.

La VAIN es poco frecuente y su incidencia es poco conocida, pero es muy inferior a la CIN. Supone el 0,4% de las neoplasias intraepiteliales del tracto genital inferior y en la mayor parte de los casos coexiste con la CIN, o ha existido una CIN previa, siendo muy rara la VAIN como lesión aislada. Frecuentemente son lesiones multifocales.

Condilomas acuminados en la vagina

La infección se desarrolla en la vagina en al menos un tercio de los casos. Si bien la vagina es un órgano difícil de explorar debido a sus rugosidades, con el uso de un espéculo y con la ayuda del colposcopio se consiguen visualizar incluso las pequeñas lesiones.

La expresión clínica de los condilomas puede presentarse en "cresta de gallo", o en placas densas, sobreelevadas y blanquecinas, cuya situación habitual suele ser el tercio superior, extendiéndose a veces desde el cérvix uterino o en el tercio inferior como extensión de lesiones vulvares. En mujeres embarazadas e inmunosuprimidas estas lesiones pueden ocupar todo el canal vaginal.

Los virus implicados suelen ser los VPH 16 y 18; generalmente la tendencia es a la resolución espontánea.

Infección subclínica en la vagina¹⁵

Se manifiesta con neoplasias vaginales intraepiteliales (VAIN) y generalmente su diagnóstico está relacionado con la presencia de una citología anormal, por lo que es imprescindible la ayuda del colposcopio.

La VAIN es una lesión poco frecuente, que ha aumentado en los últimos años debido a la infección por el VPH, localizándose con mayor frecuencia en el tercio superior de la vagina (80-90%) y con mucha menor frecuencia en el tercio

inferior. Es rara su localización única en el tercio medio.

Se manifiesta como un patrón acetoblanco, grueso irregular, punteado, siendo las zonas yodonegativas.

El 25% de las VAIN se presenta en la cúpula vaginal después de una histerectomía por CIN. A veces son difíciles de visualizar y hay que ayudarse con erinas o torundas para desplegar la cúpula vaginal, en las zonas llamadas "orejas de perro"⁶.

Consideraciones diagnóstico-terapéuticas

Previo al tratamiento es preciso realizar una colposcopia para verificar la extensión completa de la o las lesiones, especialmente en el tercio superior, desplegando progresivamente toda la vagina para hacer un correcto diagnóstico.

La VAIN posthisterectomía presenta dificultades diagnósticas, siendo más fáciles de tratar tanto las lesiones como sus recidivas en pacientes con útero intacto. Por ello es conveniente tener en cuenta no tratar, salvo en casos imprescindibles, la CIN con histerectomía. En caso de necesidad, y previamente a la histerectomía, hay que verificar mediante una colposcopia, y si es preciso mediante una biopsia, los márgenes de la lesión.

Las lesiones de bajo grado no precisan tratamiento, sólo requieren observación y vigilancia.

Las lesiones de alto grado sí requieren tratamiento, y este puede ser: quirúrgico (extirpación con bisturí convencional, extirpación con láser de CO₂ o vaporización con láser de CO₂) o médico (aplicación de ácido tricloroacético, 5 fluoracilo o imiquimod).

La VAIN como extensión de la CIN la tratamos habitualmente con láser, dada la versatilidad del mismo.

Cuando se trata de VAIN en cúpula, después de una histerectomía, puede realizarse una colpectomía parcial, habiéndose descrito la existencia de invasiones ocultas. En nuestro departamento, una vez descartada con la colposcopia y la biopsia la invasión, los 10 casos que hemos tenido han sido tratados con láser de CO₂ y posteriormente se ha procedido a la aplicación en cúpula de 5 fluoracilo por personal sanitario, produciéndose la curación en todas las pacientes.

Otras lesiones asociadas al virus del papiloma humano¹⁶

El 90% de los cánceres de ano y hasta el 80-90% de los cánceres de pene son producidos por VPH.

Aunque son lesiones benignas, pero con comportamiento recidivante y grave, las lesiones respiratorias recurrentes infantiles o juveniles son producidas por genotipos del VPH de bajo riesgo.

En la actualidad se están describiendo de forma progresiva nuevas localizaciones (cavidad oral, orofaringe, amígdala, piel no melanoma en trasplantados, etc.) de carcinomas producidos por VPH. Otras localizaciones como conjuntiva, lecho ungueal, esófago, retinoblastoma, piel no melanoma en inmunocompetentes, etc. se encuentran en investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkinson E. Report of the ISSVD Terminology Committee. *J Reprod Med.* 1986;31:973-4.
2. Report of the committee on terminology of the International Society for the study of vulvar disease: New nomenclature for vulvar disease. *J Reprod Med.* 1990;35:483-7.
3. Kurman R. Tumors of the cervix, vagina and vulva. Bethesda: Armed Forces Institute of Pathology; 1992. p. 183-91.
4. Puig Tintoré LM, Ordí J, Torné A, Jou J, Pahisa J, Lejarcegui JA. Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) *Prog Obst Ginecol.* 2002;46:487-96.
5. Torné A. Cáncer de vulva: lesiones precursoras. *Ginecología Catalana.* 2003;6:25-30.
6. Ferris DG, Cos JT, O'Connor DM, Wright VC, Foerster J. *Modern Colposcopy. Textbook and Atlas ASCCP* Kendall/Hunt Publishing Company 2004.
7. Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Neoplasia intraepitelial vulvar. En: *Colposcopia. Principios y práctica.* Mexico: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.; 2003. p. 381-7.
8. Vidart JA, Cristobal I, Herraiz MA. Tratamiento y manejo de la infección por VPH y displasias asociadas en la mujer. En: *Palacio V, editor. Infección por VPH en el área genital.* Madrid: Ed 2003 3M España, S.A.; 2000. p. 261-91.
9. Hillemanns P, Wang X, Stachle E, Michels W, Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2006;100:271-5.
10. Modesitt LSC, Waters AB, Walton L, Fowler WC, Van Li. Vulvar intraepithelial neoplasia III: Occut cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol.* 1998;92:962-5.
11. Le T, Hicks W, Menard C, Hopkins L, Fung MF. Preliminary results of 5% imiquimod cream in the primary treatment of vulva intraepithelial neoplasia grade 2/3. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:377-80.
12. Orlando G. Combined surgery and cidofovir is an effective treatment for genital warts in HIV-infected patients. *AIDS.* 2002;16:447-50.
13. Koonsaeng S. Successful treatment of recurrent vulvar intraepithelial neoplasia resistant to interferon and isotretinoin with cidofovir. *J Med Virol.* 2001;64:195-8.
14. Orlando A, Francesconi A, Angeloni C, Palmieri G, Fulvia G, Cioti M, et al. Prevalence and genotyping of human papillomavirus infection in women with vulvodynia. *Acta Obstet Gynecologica.* 2007;86:1003-10.
15. De Palo G, Dexeus S, Chanen W. Neoplasia vaginal intraepitelial. En: *Patología y tratamiento del tracto genital inferior.* Barcelona: Elsevier-Masson; 2007. p. 177-81.
16. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:11-25.