



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Patología del tracto genital inferior asociada al virus del papiloma humano en mujeres españolas

Javier Cortés^{a,*}, Xavier Castellsagué^b, Aureli Torné^c, Ángel Gil^d y María San-Martín^e

^a Consultor Senior en Ginecología Oncológica, Palma de Mallorca, España

^b Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer, Institut Català d'Oncologia (ICO), IDIBELL, CIBER-ESP, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Servicio de Ginecología Oncológica, ICGON, IDIPABS, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^d Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

^e Departamento Médico, Sanofi Pasteur MSD, Madrid, España

Recibido el 7 de septiembre de 2010; aceptado el 8 de marzo de 2011

Accesible en línea el 24 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano;
Neoplasia intraepitelial de cérvix;
Neoplasias intraepitelial de vagina;
Neoplasia intraepitelial de cérvix;
Adenocarcinomas *in situ*;
Verrugas genitales

Resumen

Objetivo: Evaluar la frecuencia de lesiones del tracto genital inferior asociadas a virus del papiloma humano (VPH) en mujeres españolas atendidas en la práctica clínica diaria.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal y multicéntrico en el que ginecólogos recogieron información sobre mujeres atendidas en los 6 meses previos con diagnóstico de neoplasias intraepiteliales de cérvix (CIN), vagina (VaIN), vulva (VIN), adenocarcinomas *in situ* (AIS) y/o verrugas genitales.

Resultados: La población de estudio fue de 5.665 mujeres (mediana de edad 32 años) atendidas por 385 ginecólogos, con un total de 6.200 diagnósticos (*de novo* 82,5%). La mayoría de los casos presentó un diagnóstico de CIN (71,6%), seguido de verrugas genitales (20,8%), AIS (3,6%), VIN (2,0%) y VaIN (1,9%). Las lesiones de grado 1 fueron las más frecuentes entre los casos de CIN y VaIN. La mayoría de las pacientes con CIN, independientemente del grado, tenían entre 30 y 44 años (90% era < 45 años). La mayoría de mujeres con VaIN 1 (71%), AIS (77,2%) y verrugas genitales (96%) eran también < 45 años. Por el contrario, la mayoría de los diagnósticos de VaIN 2/3 se efectuaron en pacientes > 45 años (63,6%). No hubo diferencias respecto a la edad en las mujeres con diagnóstico de VIN.

Conclusiones: CIN y verrugas genitales constituyen los diagnósticos más frecuentemente realizados por ginecólogos españoles dentro de la patología del tracto genital inferior asociada a VPH (aproximadamente, el 70 y el 20%, respectivamente, del total). La mayor carga de enfermedad se encuentra en mujeres de 30-44 años (CIN cualquier grado, AIS y VaIN 1). La mayoría de los condilomas se diagnostican antes de los 30 años, mientras que las lesiones de VIN y VaIN 2/3 se presentan con más frecuencia en mujeres > 60 años.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cortes@oce.es (J. Cortés).

KEYWORDS

Human papilloma virus;
Intraepithelial neoplasia
of the cervix;
Intraepithelial neoplasia
of the vulva;
Intraepithelial neoplasia
of the vagina;
Adenocarcinoma *in situ*;
Genital warts

Lower genital tract lesions associated with human papillomavirus in Spanish women**Abstract**

Objective: To assess the frequency of lower genital tract lesions associated with human papillomavirus (HPV) infection in Spanish women attended in routine gynecology practice.

Material y methods: We performed an observational, retrospective, cross-sectional, multi-center study in which participating gynecologists collected information on women attended in the previous 6 months with a diagnosis of intraepithelial neoplasia of the cervix (CIN), vagina (VaIN), vulva (VIN), adenocarcinoma *in situ* (AIS) and/or genital warts.

Results: The study population consisted of 5,665 women (median age 32 years) attended by 385 gynecologists, with a total of 6,200 diagnoses (*de novo* 82.5%). The majority of diagnoses were CIN (71.6%), followed by genital warts (20.8%), AIS (3.6%), VIN (2.0%) and VaIN (1.9%). In patients with CIN and VaIN, the most frequently diagnosed lesions were grade 1. Independently of the grade of the lesion, most patients with a diagnosis of CIN were aged 30 to 44 years (90% were under 45 years). Most of the women with VaIN grade 1 (71%), AIS (77.2%) or genital warts (96%) were also younger than 45 years. In contrast, most of the diagnoses of VaIN grades 2 and 3 corresponded to women older than 45 years. There were no differences in the frequency of diagnosis of VIN among age groups.

Conclusions: Among lower genital tract lesions associated with HPV infection, the most frequent diagnoses made by Spanish gynecologists were CIN and genital warts (representing approximately 70% and 20% of all cases, respectively). Most of the burden of disease was found among women aged between 30 and 44 years (CIN, any grade, AIS and VaIN grade 1). Genital warts mainly occurred in women younger than 30 years, while VIN and VaIN grade 2 and 3 lesions were more frequently diagnosed in women older than 60 years of age.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es muy frecuente a nivel mundial en la población sexualmente activa. Se han descrito numerosos tipos de VPH que se clasifican según su potencial oncogénico en riesgo bajo o alto. En la mujer, la infección por el VPH presenta una relación causal con el cáncer de cuello de útero, así como con una fracción variable de otros cánceres anogenitales, especialmente, lesiones precancerosas y cánceres de vulva y vagina. Los tipos VPH 16 y 18 son los tipos oncogénicos más frecuentes y causan aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales a nivel mundial^{1,2}. Los genotipos de bajo riesgo 6 y 11 son, además, causantes del 90% de las verrugas genitales^{3,4}. Desde que se identificó el VPH como causa necesaria del cáncer cervical, la tecnología basada en dicho virus se ha convertido en el centro de las nuevas estrategias para la prevención secundaria y primaria a través de la introducción de pruebas para la detección de VPH en el cribado del cáncer de cuello uterino y del desarrollo de vacunas contra el VPH en preadolescentes y mujeres jóvenes^{5,6}.

La historia natural de la infección por el VPH, desde su capacidad de regresión espontánea y su progresión a neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo y alto grado de malignidad (CIN 1, 2, 3) hasta la posible transformación a carcinomas invasores, ha sido ampliamente documentada^{5,6}. Asimismo, se conoce que el cáncer de vulva y vagina puede estar precedido por lesiones premalignas, es decir, neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) y vaginal (VaIN)⁶⁻⁸. Sin embargo, los mecanismos íntimos responsables de la persistencia y/o progresión de la infección por VPH, así como la interacción con diversos factores moduladores (tipo de VPH,

carga viral, tabaquismo, infecciones asociadas del tracto genital inferior, multiparidad y otros) no se han establecido con certeza.

Si bien existe un gran número de estudios epidemiológicos sobre la incidencia de CIN y carcinoma *in situ* del cérvix uterino en poblaciones de diferentes países⁹⁻¹², la epidemiología de las lesiones precursoras de los cánceres de vulva y vagina es menos conocida^{13,14}. En España, se estima que anualmente se diagnostican aproximadamente 2.100 casos de cáncer de cuello de útero, con una incidencia de 7 casos por 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 2,2 por 100.000 mujeres/año, lo que representa 739 casos por año¹⁵. Respecto al cáncer de vulva, no se dispone de una estimación global para nuestro país, pero en diversos registros poblacionales desde 1996 hasta 2002 se han notificado 601 casos, lo que supone una media de 12 casos por año en las zonas correspondientes a estos registros (Albacete, Asturias, Euzkadi, Islas Canarias, Cuenca, Girona, Granada, Murcia, Navarra, Tarragona, Zaragoza) y una incidencia estandarizada entre 0,7 y 1,3 por 100.000 mujeres/año¹⁵. Asimismo, de acuerdo con los datos de un reciente estudio en una muestra representativa de la población española, se estima que el número de casos de verrugas genitales que ocurren anualmente en España sería de 56.400¹⁶.

Dado que en España se desconoce en gran medida la carga de la enfermedad que representan las lesiones preneoplásicas del tracto genital y de las verrugas genitales asociadas a la infección por VPH, se llevó a cabo el presente estudio con el fin de obtener información al respecto. El objetivo de éste fue evaluar la frecuencia de CIN, VIN, VaIN, adenocarcinoma *in situ* (AIS) y verrugas genitales en una muestra de mujeres de la población española atendidas en la práctica clínica habitual.

Material y métodos

Diseño y objetivos

Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal y multicéntrico, que incluyó casos de toda España. El objetivo del estudio fue estimar la frecuencia de CIN, VIN, VaIN, AIS y verrugas genitales en mujeres atendidas en consultas ginecológicas durante un periodo de 6 meses, en condiciones de la práctica clínica habitual. Los ginecólogos participantes se seleccionaron a partir de la lista de especialistas en activo elaborada por la consultora farmacéutica Dendrite Spain (Alcobendas, Madrid) para el año 2007 en la totalidad del territorio español. La participación en el estudio fue voluntaria. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de investigación del Hospital Clínic de Barcelona.

Predeterminación del tamaño muestral

Para alcanzar los objetivos del estudio, el tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con los datos de incidencia de VaIN, que es la lesión menos frecuente de las evaluadas en este estudio. Dado que la información epidemiológica sobre la incidencia de VaIN disponible en España es muy escasa, se utilizaron datos del Reino Unido donde se ha descrito una incidencia anual de 0,5 por 100.000 y una tasa de progresión a cáncer de vagina del 3,5%¹⁷. Teniendo en cuenta que el periodo de estudio era de 6 meses y asumiendo una distribución uniforme de casos a lo largo del año, se consideró una incidencia de 7,5 casos por 100.000 mujeres para el cálculo del tamaño muestral (incidencia correspondiente a 6 meses, es decir, 0,0075%). Para una precisión del 0,0025% y un nivel de confianza del 95%, el tamaño mínimo de la población que se debería estudiar se calculó en 460.000 mujeres. De este modo, la inclusión de 450 ginecólogos, con un número medio de 2.400 consultas por año (aproximadamente 50 consultas semanales) y, por lo tanto, 1.200 mujeres atendidas en 6 meses, aseguraba una población de estudio de más de 500.000 mujeres, que permitía cubrir el tamaño muestral mínimo requerido.

Pacientes y procedimientos

Cada uno de los ginecólogos participantes seleccionó retrospectivamente, mediante la revisión de sus historias clínicas, a todas aquellas mujeres atendidas consecutivamente, durante los 6 meses anteriores, con diagnóstico previo o actual de CIN, VIN, VaIN, AIS y/o verrugas genitales. Las pacientes con antecedente previo de dichas lesiones, pero que se consideraban curadas en el momento de la visita, no fueron incluidas en el estudio.

Los datos correspondientes a las mujeres incluidas en el estudio fueron recogidos por cada ginecólogo durante los 3 meses siguientes al inicio del estudio, cumplimentándose una hoja de recogida de datos en la que constaba información relativa al ámbito asistencial del ginecólogo (práctica pública, privada, ambas) y comunidad autónoma en la que trabajan; edad y lugar de residencia de la paciente; fecha y tipo de diagnóstico (de novo o previo); estadio de la lesión

según la clasificación de Bethesda 2001¹⁸ y confirmación histológica. Asimismo, cada ginecólogo debía registrar el número de mujeres asignadas a su práctica durante el último año.

Análisis estadístico

Los resultados descriptivos se expresan en frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas y en media \pm desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de la chi al cuadrado. A efectos comparativos, se utilizaron los datos de la población general española del padrón municipal del 2007 del Instituto Nacional de Estadística¹⁹. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 13.0 para Windows, Chicago Ill. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En el estudio participaron 385 ginecólogos y se estimó que el número de pacientes asignadas en total fue de 1.327.907. De acuerdo con el ámbito de su práctica clínica, 156 (40,5%) ejercían en el sector de la medicina pública, 207 (53,8%) en la medicina privada y 22 (5,7%) compartían medicina pública y privada. Asimismo, el 32% de los ginecólogos trabajaban en hospitales y el resto en centros o clínicas de atención primaria o especializada. El estudio tuvo representación de todas las comunidades autónomas. Las cuatro comunidades más representadas fueron Andalucía (17,9%) Cataluña (16,9%), la Comunidad Valenciana (11,7%) y Madrid (10,9%), lo que se corresponde con las regiones que presentan un mayor volumen poblacional.

La muestra del estudio fue de 5.665 pacientes (media de pacientes por ginecólogo 14,7). La edad media de las pacientes fue $33,8 \pm 10,9$ años; rango 12-93 años). Un 40,4% de las mujeres tenían menos de 30 años y en un 44,5% la edad estaba comprendida entre los 30 y los 44 años. La distribución por edades de las pacientes con enfermedad asociada a VPH fue estadísticamente diferente de la de la población general ($p < 0,001$) (fig. 1). Se diagnosticaron un total de 6.200 lesiones (1,1 lesión por paciente), de las cuales el 83% correspondía a diagnósticos nuevos y el 17% restante a diagnósticos previos. El mayor número de casos con patología del tracto genital inferior correspondió a CIN (71,6%), seguido de las verrugas genitales (20,8%), AIS (3,6%), VIN (2,0%) y VaIN (1,9%) (tabla 1). Tanto para las lesiones de CIN como VaIN, el grado 1 fue el más frecuentemente diagnosticado.

La distribución de diagnósticos en función de la edad de las pacientes para cada tipo de lesión se detalla en la tabla 2. El 71% de las lesiones VaIN 1 fueron diagnosticadas en mujeres de menos de 44 años de edad, mientras que el 63,6% de las lesiones VaIN grados 2 y 3 se presentaron en pacientes de más de 45 años (fig. 2). En el caso de la VIN, no se observaron diferencias significativas respecto a la edad, observándose una frecuencia similar, de alrededor del 20%, hasta el grupo de mujeres de 60 años de edad, en las que se registraron el 37% de los diagnósticos. Respecto a la CIN, un 36% de lesiones se diagnosticaron en mujeres jóvenes (< 30 años) y un 49% en el grupo de edad entre 30 y 44 años. Para todos los grados, CIN 1, 2 y 3, el mayor porcentaje de diagnósticos correspondía al

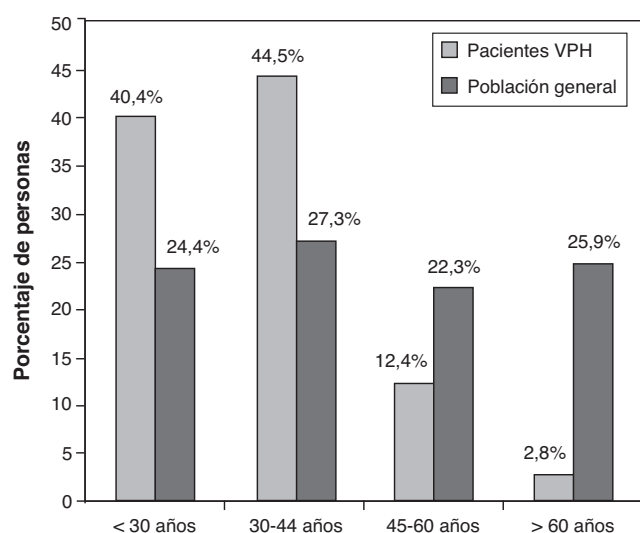


Figura 1 Distribución de la edad de las pacientes en comparación con la población general.

grupo de 30 a 44 años (fig. 2). En conjunto, aproximadamente el 90% de los diagnósticos de CIN se establecieron en pacientes de menos de 45 años de edad. Asimismo, el 77,2% de las mujeres diagnosticadas de AIS y el 96% de las mujeres con un diagnóstico de verrugas genitales tenían menos de 45 años.

Discusión

El presente estudio aporta información sobre el número de pacientes y la distribución de patología del tracto genital inferior diagnosticada, durante un periodo de 6 meses, por ginecólogos representativos de los diferentes ámbitos asistenciales y de las diferentes comunidades autónomas de

España. Los resultados obtenidos suponen una aproximación del volumen de enfermedad del tracto genital inferior relacionada con el VPH en nuestro país. Los datos descriptivos de la frecuencia de las diferentes lesiones asociadas a VPH son útiles e informativos porque presentan una visión global de la situación actual en España, especialmente teniendo en cuenta que los resultados publicados con anterioridad suponen estimaciones a partir de registros locales disponibles en un número limitado de áreas geográficas¹⁵. En dichos registros no se detalla la frecuencia específica de cada una de las lesiones preneoplásicas del tracto genital inferior²⁰.

Según los datos de la consultora farmacéutica Dendrite, en el año 2007, había aproximadamente 7.580 ginecólogos en activo en España, de los cuales un 36% trabajaba en el sector privado y el 64% en el sector público. El hecho de que en el presente estudio estén sobrerrepresentados los ginecólogos de la práctica privada (54%) probablemente no influye de manera importante en los resultados, ya que los protocolos diagnósticos para las lesiones asociadas al VPH están bien establecidos y son de uso común en cualquier ámbito de práctica ginecológica²¹.

La mayoría de diagnósticos fueron de novo y el diagnóstico más frecuente fue de CIN (70%), especialmente CIN 1 (61%), lo que puede explicarse por la mayor frecuencia de esta lesión especialmente entre las mujeres más jóvenes que participan en los programas de cribado del cáncer cervical mediante citología. Las verrugas genitales fueron el segundo diagnóstico más frecuente (21% de los casos), pero este resultado debe interpretarse con cautela, ya que posiblemente esta cifra podría considerarse infraestimada si tenemos en cuenta que los condilomas constituyen una patología que se diagnostica y trata por otros especialistas, además del ginecólogo, tales como unidades de enfermedades de transmisión sexual, dermatólogos, médicos de familia, etc. En consonancia con los datos publicados en la literatura, las lesiones premalignas de vulva y vagina fueron menos frecuentes.

Como era de esperar, el porcentaje de pacientes menores de 45 años (< 30 años y de 30-44 años) con enfermedad asociada a VPH era significativamente superior que en la distribución de la población general. Por otra parte, se observó un bajo porcentaje de mujeres mayores de 60 años con dicha patología. En España, se estima que la prevalencia de VPH en mujeres de la población general es aproximadamente del 9% en el conjunto de edades, con una prevalencia superior en mujeres jóvenes y un descenso gradual con la edad hasta llegar a valores inferiores al 4% en mujeres perimenopáusicas¹⁵. El análisis de la frecuencia de cada patología en función de los grupos de edad pone de relieve un claro predominio de CIN, AIS y verrugas genitales en los grupos de población de menos de 45 años. Si bien el 71% de los casos de VaIN 1 se diagnosticaron en mujeres menores de 45 años de edad, en consonancia con la alta prevalencia de VPH y lesiones inflamatorias, se observó una clara asociación entre VaIN 2 y 3 con el aumento de la edad.

Un hallazgo inesperado fue una distribución prácticamente lineal de la frecuencia de VIN en los diferentes grupos etarios, lo que podría explicarse por varios motivos, como por ejemplo la correlación con el segundo pico de frecuencia de la infección por VPH a partir de los 55 años^{22,23}, o el efecto de búsqueda que provoca un aumento en el número de diagnósticos (se ha descrito un posible aumento de lesiones

Tabla 1 Distribución de las lesiones relacionadas con el VPH en la población de estudio

Lesiones (número pacientes) ^a	Diagnósticos (n = 6.200) Número (%)
VaIN (n = 114)	120 (1,9)
Grados	113 ^b
VaIN 1	69
VaIN 2	22
VaIN 3	22
VIN (n = 124)	126 (2,0)
CIN (n = 4.262)	4.441 (71,6)
Grados	4.423 ^c
CIN 1	2.710
CIN 2	868
CIN 3	845
Adenocarcinoma in situ (n = 222)	224 (3,6)
Verrugas genitales (n = 1.228)	1.289 (20,8)

^a Una paciente puede tener más de un diagnóstico.

^b Faltan datos en 7 casos.

^c Faltan datos en 18 casos.

Tabla 2 Distribución de las lesiones relacionadas con el VPH en función de la edad de las pacientes

Lesiones (número de diagnósticos)	Grupos de edad, número (%)			
	< 30 años	30-44 años	45-60 años	> 60 años
VaIN (n = 120)	27 (22,5)	42 (35,0)	27 (22,5)	24 (20,0)
VaIN 1 (n = 69)	20 (29,0)	29 (42,0)	12 (17,4)	8 (11,6)
VaIN 2 (n = 22)	4 (18,2)	5 (22,7)	5 (22,7)	8 (36,4)
VaIN 3 (n = 22)	2 (9,1)	5 (22,7)	7 (31,8)	8 (36,4)
VIN (n = 126)	29 (23,0)	25 (19,8)	25 (19,8)	47 (37,3)
CIN (n = 4.438) ^a	1.587 (35,8)	2.159 (48,6)	602 (13,6)	90 (2,0)
CIN 1 (n = 2.709)	1.120 (41,3)	1.216 (44,9)	330 (12,2)	43 (1,6)
CIN 2 (n = 867)	284 (32,8)	461 (53,2)	114 (13,1)	8 (0,9)
CIN 3 (n = 844)	179 (21,2)	470 (55,7)	156 (18,5)	39 (4,6)
Adenocarcinoma in situ (n = 224)	67 (29,9)	106 (47,3)	43 (19,2)	8 (3,6)
Verrugas genitales (n = 1.288)	818 (63,5)	418 (32,5)	50 (3,9)	2 (0,2)

^a Faltan datos de 3 casos (número total de diagnósticos de CIN: 4.441).

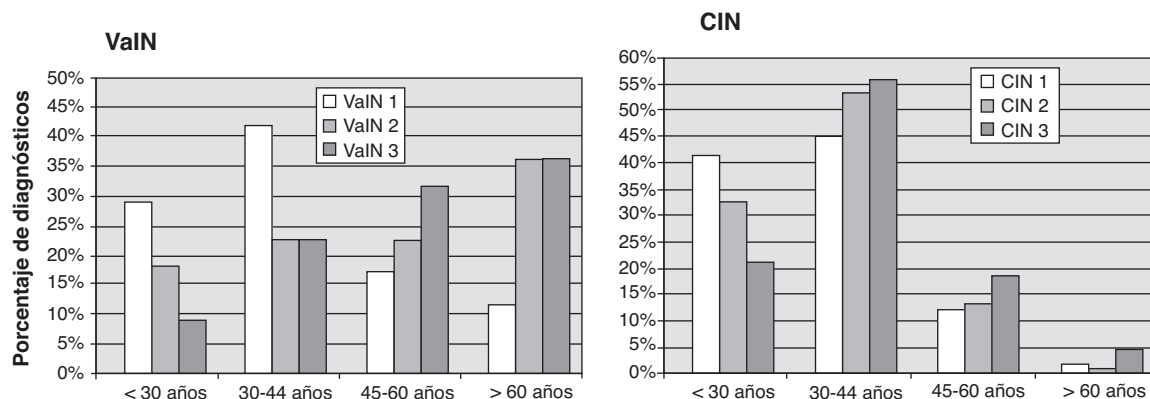
precursoras de vulva en países desarrollados, probablemente debido a una mejor detección asociada a un mayor cribado del cáncer de cuello de útero)²⁴.

Los hallazgos referentes a los diagnósticos de CIN coinciden con la evidencia disponible de su alta prevalencia en mujeres jóvenes. Globalmente, alrededor del 90% de los casos de CIN se detectaron en mujeres de menos de 45 años. Estos resultados pueden justificarse con estudios que demuestran una mayor prevalencia de la infección VPH entre los 20-30 años. Se sabe que dicha prevalencia desciende progresivamente hasta alcanzar el valor más bajo en mujeres de 60 o más años^{25,26}.

En nuestro estudio, el adenocarcinoma in situ cervical fue poco frecuente y su distribución por edad coincidió con la de CIN 2 y 3, es decir, 9 de cada 10 mujeres tenían menos de 44 años (47% entre 30 y 44 años). Otros estudios también han señalado un aumento en las tasas de incidencia de esta patología en mujeres de menos de 40 años²⁷. Por otra parte, la práctica totalidad de mujeres con un diagnóstico de verrugas genitales (96%) tenía menos de 45 años. Este hallazgo coincide con datos de otros estudios publicados en la literatura. En un estudio multicéntrico transversal llevado a cabo en Alemania en una muestra de 848 mujeres, la mayor incidencia de lesiones de nueva aparición se observó en el grupo de 14 a 25 años de edad (171 por 100.000) y para los casos recidivados en el grupo de 26 a 45 años (53,1 por 100.000)²⁸.

No obstante, como ya se ha señalado, las pacientes con verrugas genitales son también diagnosticadas y tratadas por profesionales de otras especialidades, además de por los ginecólogos.

Este estudio presenta limitaciones relacionadas con el carácter retrospectivo y la representatividad de los ginecólogos y de sus pacientes. Debido a esto, no es posible establecer, a partir de los resultados de este estudio, la incidencia y la prevalencia de estas lesiones en nuestro país, ya que no se puede realizar una extrapolación a partir de los diagnósticos obtenidos por diferentes ginecólogos en relación con una estimación de una población de mujeres asignadas. Por ejemplo, en centros de referencia de patología del tracto genital inferior se efectúan muchos diagnósticos anuales de patologías muy poco frecuentes (como VIN, VaIN o AIS), ya que existe un número significativo de pacientes remitidas de otras poblaciones o comunidades autónomas, que no corresponden con la población asignada al centro. Del mismo modo, dentro de una misma población, con mucha probabilidad, puede haber un número más o menos importante de casos diagnosticados por otros ginecólogos que no han participado en el presente estudio. Sin embargo, en el estudio Afrodita²⁹ en el que se evalúa la situación del cribado cervical en España, con una muestra de 6.852 mujeres, se señala que la recogida de datos en consultas ginecológicas privadas tiene un impacto similar al de las consultas ginecológicas hospitalarias en el manejo de la patología cervical en España.

**Figura 2** Porcentaje de diagnósticos de los distintos grados de CIN y VaIN en función de la edad de las pacientes.

Por otra parte, la muestra de 5.665 del presente estudio apoya la potencia estadística y la solidez de los datos presentados.

En el caso particular de las verrugas genitales sabemos que en muchos casos las pacientes son diagnosticadas y tratadas por otros profesionales no representados en este estudio. No obstante, en otros estudios³⁰ en los que se han explorado variables relacionadas con las verrugas genitales no se ha exigido la confirmación histológica de las lesiones como criterio de inclusión. Este criterio tampoco estaba contemplado en los ensayos de la vacuna tetravalente frente al VPH, con el impacto sobre verrugas genitales como la variable principal del estudio³¹. Asimismo, no existen registros poblacionales en España de verrugas genitales y únicamente en el estudio epidemiológico de Castellsagué et al¹⁶ a partir de dos estudios transversales retrospectivos basados en datos suministrados por una muestra de ginecólogos, dermatólogos y urólogos de seis comunidades autónomas, se presentan datos estimativos sobre el número de casos de verrugas genitales en España.

A pesar de estas limitaciones, el gran número de pacientes evaluadas en este estudio, avala la importancia de los resultados obtenidos en cuanto al análisis comparativo de la frecuencia relativa de cada una de las patologías evaluadas y de su distribución en relación con la edad.

En resumen, la distribución por grupos etarios de la patología VPH en vulva es lineal, contrapuesta a la esperada en otras localizaciones, muy vinculada a la edad, posiblemente por el segundo pico de la prevalencia del VPH y efecto de búsqueda. El hecho de que no aparezca el segundo pico en otras patologías, básicamente CIN, podría estar relacionado con un sesgo debido al efecto cribado. El CIN es objetivo de los programas de prevención secundaria, principalmente atendidos en España por mujeres de menos de 55 años²⁹. Las mujeres de 55 años o más no acceden mayoritariamente a los programas preventivos y, en consecuencia, hay menos diagnósticos de CIN en estas edades, lo que se traduce, desafortunadamente, en un incremento de los casos diagnosticados de cáncer invasor a partir de la sexta década de la vida³². El desplazamiento del adenocarcinoma in situ a edades jóvenes sería debido a la historia natural del adenocarcinoma y su distribución específica de tipos de VPH³³, así como a la ineficacia frente a esta variable histológica del cribado basado en la citología³⁴. La distribución por edades de los CIN se ajusta a la esperada, lo que por otra parte refuerza que en el marco de programas poblacionales que garanticen coberturas máximas en la primera vuelta, los programas de cribado de cáncer de cérvix no se inicien antes de los 30 años³⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los ginecólogos que accedieron a colaborar en el estudio, sin cuya participación este trabajo no se hubiera podido llevar a cabo, a Sanofi Pasteur MSD, por su apoyo en los aspectos logísticos del estudio, y a la Dra. Marta Pulido, por su ayuda en la redacción del manuscrito.

Bibliografía

1. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3 Suppl 2): S4–7.
2. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88:63–73.
3. Revzina NV, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. *Int J STD AIDS*. 2005;16:528–37.
4. Gall SA. Female genital warts: global trends and treatments. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2001;9:149–54.
5. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007;177:469–79.
6. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:325–39.
7. Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. *Int J Infect Dis*. 2007;11 Suppl 2:S3–9.
8. Surís JC, Dexeus S, López-Marín L. Epidemiology of preinvasive lesions. *Eur J Obstet Gynaecol*. 1999;20:302–5.
9. Monteiro DL, Trajano AJ, Silva KS, Russomano FB. Incidence of cervical intraepithelial lesions in a population of adolescents treated in public health services in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009;25:1113–22.
10. Khuakoonratt N, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Khunnarong J, Pataradule K, Thavaramara T, et al. Prevalence of high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and invasive cervical cancer in patients with low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) at cervical pap smear. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9:253–7.
11. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:105–13.
12. García-Perlaza C, Amaya Guío J, Naranjo E, Ambrosi N. Prevalencia de lesión escamosa intraepitelial de cérvix en pacientes con diagnóstico citológico de atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS), en una institución de complejidad media en Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2007;58:124–8.
13. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler MG, Breitenacker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med*. 2000;45:613–5.
14. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol*. 2002;84: 263–70.
15. Cortés J, Martínón-Torres F, Ramón, Cajal JM, Gil A, Velasco J, Abizanda M, et al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello uterino y vulva: Recomendaciones para la práctica clínica. *Prog Obstet Ginecol*. 2010;53 Suppl 1: 1–19.
16. Castellsagué X, San Martín M, González A, Casado MA. Epidemiología de las lesiones precancerosas y verrugas genitales asociadas a infección por virus del papiloma humano en España. *Prog Obstet Ginecol*. 2010;53:81–7.
17. Cancer Research UK. Vaginal cancer -incidence statistics. Disponible en: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/vagina/incidence/uk-vaginal-cancer-incidence-statistics>.
18. Solomon D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology. 2.ª ed. New York: Springer-Verlag. 2004.

19. Instituto Nacional de Estadística. Poblaciones a 1 de enero de 2007. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=p-caxis&path=/t20/e260&file=inebase&L=0>.
20. Alonso Vigil P. Carga de enfermedad atribuible al VPH de alto riesgo en el Principado de Asturias. Servicio de Alertas y Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Salud y Servicio Sanitarios. 2008, Disponible en: [www.asturias.es.\(portal Salud Próxima\)](http://www.asturias.es.(portal%20Salud%20Pr%C3%B3xima)).
21. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Citología y Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. La infección por papilomavirus. Documento de consenso 2002 [Internet]. Madrid: Meditex; 2003. Disponible en: <http://www.aepcc.org/congreso/pdf/CONS-VPH.pdf>.
22. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski JA, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Prevalence of infection with carcinogenic human papillomavirus among older women. *CMAJ*. 2002;167:871–3.
23. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. 2001;91:412–20.
24. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;124:1626–36.
25. Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, et al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci*. 2009;100:1312–6.
26. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007;297:813–9.
27. Copeland G, Datta SD, Spivak G, Garvin AD, Cote ML. Total burden and incidence of in situ and invasive cervical carcinoma in Michigan, 1985–2003. *Cancer*. 2008;113(10 Suppl):2946–54.
28. Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesekeing F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:76.
29. Bosch X, Castellsagué X, Cortés J, Puig Tintoré LM, Torné A, De Sanjosé S, et al. Estudio Afrodita: cribado del cáncer de cuello uterino en España y factores relacionados. Madrid: GSK ediciones. 2009.
30. Cortes-Bordoy J, Vidart JA, Coll-Capdevila C, Colombo JA, Ramírez P. Usefulness of an educational leaflet to modify sexual risk behaviour in women with external genital warts. *Eur J Dermatol*. 2010;20:339–44.
31. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res*. 2009;2:868–78.
32. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm HS, Ferlay J, Henaue M, et al. Cancer incidence in five continents, vol IX. IARC Publication n.º 160. Lyon: IARC; 2007. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/CI5vol9-A.pdf>.
33. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1048–56.
34. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer*. 2009;125:525–9.