

INFECCIONES POR PAPILOMAVIRUS Y OTRAS VIRIASIS GENITALES

PROTOCOLO ASISTENCIAL N.º 52

ACTUALIZADO EN OCTUBRE DE 2001

De las múltiples afecciones virales que pueden afectar al aparato genital, por su importancia intrínseca y práctica nos limitaremos al protocolo de las infecciones por HPV (papilomavirus) y HSV (herpesvirus).

INFECCIONES POR PAPILOMAVIRUS

Definición y consideraciones

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) que se conoce desde antiguo, existiendo la posibilidad de una transmisión no sexual por fómites. Su etiología viral no se ha descubierto hasta 1949. En la actualidad se conocen más de 130 subtipos de VPH, de los que unos 20 afectan al tracto genital inferior.

El virus, aprovechando las pequeñas efracciones que se producen durante el coito, infecta las células basales del epitelio, pero la formación del virus completo sólo se realiza en las células superficiales, más diferenciadas. En ocasiones, y en subtipos de riesgo, el virus puede no completar su ciclo vital e integrarse en el genoma del huésped, dando lugar a lesiones precursoras y cáncer.

Epidemiología

Incidencia máxima: 20-24 años.

Prevalencia media: 1%.

Índice de infectividad alto: 65-88%.

En Europa occidental se calcula que hay 36 millones de pacientes con ADN viral positivo (5-10% de la población mayor de 15 años). En España se demostró el ADN viral en el 32% de la población urbana y en el 12% de la rural.

Período de incubación: desconocido. Se estima que dura entre 3 semanas y 8 meses. Las manifestaciones de la infección pueden ser clínicas o subclínicas. Estas últimas son de gran valor epidemiológico.

Los subtipos implicados en lesiones genitales son numerosos y algunos de ellos con potencial oncogénico. Los subtipos 6 y 11 se encuentran sobre todo en condilomas acuminados y son de bajo riesgo oncogénico; los subtipos 16 y 18 son de alto riesgo, encontrándose en lesiones de alto grado y carcinomas invasores; el resto, 31, 33, 35, 41, 45, 51, etc., son de riesgo intermedio. Esta distribución es algo aleatoria y, en realidad, depende de la respuesta inmunitaria del huésped, sobre todo en el grupo de los denominados de riesgo intermedio. De cualquier forma, el potencial oncogénico sobre el cuello uterino es unas 1.000 veces mayor que sobre la vagina y la vulva.

Formas clínicas

Aunque los condilomas acuminados constituyen la manifestación más conocida, no es la más frecuente; las formas subclínicas sólo demostrables por colposcopia o vulvoscopia lo son mucho más.

Enfermedad clínica

Se localizan en las zonas de mayor fricción durante el coito, pueden ser: *a) condilomas acuminados*: tumores carnosos, blandos, con proyecciones digitiformes múltiples, queratinizados en cresta de gallo. Se manifiestan más frecuentemente en los genitales externos y la vagina. En el cuello sólo aparecen en el 10% de los casos, y *b) pápulas pigmentadas o no pigmentadas*: las primeras también denominadas *papulosis bowenoide* por su semejanza histológica con la enfermedad de Bowen.

Enfermedad subclínica

Sólo demostrable al colposcopio y con aplicación de ácido acético: *a) papilas vestibulares* (vulva); *b) papilas fusionadas* (vulva), y *c) epitelio acetoblanco*.

Diagnóstico

En la actualidad, el diagnóstico sigue estando basado en la tríada clásica, colposcopia, citología y biopsia.

- Inspección: permite el diagnóstico de la enfermedad clínica.
- Colposcopia/vulvosocopia: las infecciones por VPH suelen ser multicéntricas, afectando a todo el tracto genital inferior; por ello, el examen debe abarcar desde el cuello hasta el periné.
- Citología: de gran valor cuando hay afección cervical y/o asociación a neoplasia cervical intraepitelial (CIN), no así cuando sólo existen alteraciones vulvares. Es patognomónica la presencia de coilocitos (células "balonizadas" con halo perinuclear aparente).
- Biopsia selectiva: es imprescindible para la confirmación diagnóstica: acantosis, hiperqueratosis, binucleación, disqueratosis, coilocitosis.
- Microscopia electrónica: detecta el virus completo, con una sensibilidad del 25 al 50%.
- Técnicas moleculares: permiten la detección del virus, bien mediante la identificación de su ADN o a través de la expresión de sus proteínas específicas.

Técnicas de detección del ADN

Se han usado varias técnicas, pero las más utilizadas actualmente son la PCR y la captura de híbridos; esta última es eficaz en muestras recogidas por la propia paciente.

Técnicas de detección de las proteínas del VPH

Detección mediante técnicas de inmunohistoquímica sobre tejido o en suero de las proteínas estructurales L1 y L2, o bien de las oncogénicas E6 y E7. Son menos útiles.

Tratamiento

Esencialmente no tiene tratamiento, al igual que el VIH o VHB o VHC. Basándonos en que no existe tratamiento sistémico alguno que elimine el ADN viral, y que la desaparición de la lesión condilomatosa no significa por ello la eliminación del VPH de todo el tracto genital, debemos aceptar la existencia de un índice no despreciable de fracasos terapéuticos y de recidivas.

Al plantearnos el tratamiento debemos considerar siempre estas premisas:

- Eliminar y aliviar los síntomas.
- Tratar las lesiones.
- Controlar la diseminación de la enfermedad.
- Aliviar la ansiedad.

La metódica previa al tratamiento debe descartar cualquier ETS asociada, así como la exploración de la pareja sexual por el especialista. El tratamiento está condicionado por una serie de factores, que determinan de alguna manera la terapia adecuada en cada caso:

- Número, tamaño y distribución anatómica de las lesiones, extensión de las mismas y grado de queratinización, tiempo de evolución y resistencia a otros tratamientos.
- Estado inmunitario del paciente.
- Eficacia, disponibilidad y facilidad de aplicación del método terapéutico.
- Toxicidad.
- Coste.
- Edad de la paciente.
- Preferencia de la paciente y experiencia previa del mismo.
- Experiencia del médico respecto al método y medio donde se realice el tratamiento.

Aunque existe la posibilidad de regresión espontánea, la tendencia es tratar las lesiones clínicas con el fin de controlar la enfermedad, aliviar la ansiedad de la paciente y mejorar su autoestima.

Siguiendo las recomendaciones de las CDC 1998, los tratamientos son de dos tipos: aplicados por la propia paciente y por el médico.

1. Métodos aplicados por la paciente:

- *Podofilotoxina*. Eficaz en lesiones cutáneas vulvares. El riesgo de toxicidad es bajo. Contraindicada en la gestación. En crema es eficaz en condilomas anales. Recurrencias frecuentes.
- *5-fluorouracilo (5FU)*. Tópico. De utilidad en lesiones mucosas, incluso en lesiones intraepiteliales de alto grado. Control estricto médico por riesgo de ulceraciones.
- *Imiquimod*. Induce la síntesis local de citocinas e interferón, modificando la respuesta inmunitaria del organismo infectado, con eliminación de las lesiones.

2. Métodos aplicados por el médico:
 - a) Tratamientos médicos:
 - Resina de podofilino. En desuso.
 - Ácido bi y tricloroacético. Poco utilizados en nuestro medio. Útiles en mucosas, en lesiones pequeñas y escasas y durante el embarazo.
 - Interferón. Se puede usar por vía tópica (ineficaz), inyección intralesional o intramuscular o subcutánea (es la vía de elección). Dosis de 3 millones U/3 veces por semana durante 4-6 semanas.
 - b) Tratamientos quirúrgicos:
 - Extirpación con tijeras o bisturí frío.
 - Electrocoagulación.
 - Crioterapia con nitrógeno líquido.
 - Láser de CO₂.
3. Tratamientos médicos de futuro: ciclovir, citarabina, hypericina.
4. Vacunas: en investigación. No estarán disponibles antes de 7 años.

Como norma general, las lesiones iniciales, pequeñas y poco extensas, se tratarán con métodos tópicos aplicados por la paciente o el médico, mientras que en las lesiones antiguas, extensas y recidivantes se deben usar tratamientos quirúrgicos, e incluso mixtos en lesiones muy extensas y recalcitrantes.

Seguimiento

Una vez desaparecidos los condilomas debe establecerse un seguimiento periódico, especialmente durante los primeros 3 meses, que es cuando más recidivas se producen.

Lesiones por VPH y gestación

Los condilomas acuminados deben tratarse para disminuir la posibilidad de transmisión de la infección al feto. Pueden tratarse con ácido tricloroacético, asa diatérmica, crioterapia o láser. La existencia de infección por VPH durante el embarazo no constituye una indicación de cesárea, salvo en casos de condilomas voluminosos que obstruyan el canal del parto o supongan un grave riesgo de hemorragia.

INFECCIONES POR HERPES SIMPLE

179

Definición y consideraciones

Es una ETS cuya incidencia ha aumentado de forma importante en los últimos años. Al igual que otras ETS, puede manifestarse con diversos cuadros clínicos, pero a diferencia de ellas las manifestaciones de la enfermedad pueden reaparecer sin contacto sexual adicional. La cronicidad de la enfermedad, unida al hecho de que las recidivas son impredecibles, produce una sensación de pérdida de control que repercute en las relaciones interpersonales de la pareja y en la calidad de vida del paciente. Es esta posibilidad de recurrencias la que marca verdaderamente a esta enfermedad. El 75% de las recurrencias son sintomáticas y siempre eliminan virus.

Debido a que alrededor del 90% de los casos de herpes genital están producidos por el VHS-2, nos ocuparemos de este tipo de virus en concreto. La infección por VHS-2 en España es menos frecuente que en otros países; constituye el 6% de todas las consultas de ETS. Utilizando el análisis de anticuerpos específicos, el 16-33% de la población posee anticuerpos contra el VHS-2. El 80% de los casos aparecen entre los 18 y 36 años de edad.

Manifestaciones clínicas

Son variadas, dependiendo del estado inmunológico del paciente. A veces cursa de manera asintomática. Se distinguen fundamentalmente tres formas:

1. Infección primaria: se produce en pacientes sin anticuerpos circulantes, es decir, que no han estado previamente expuestos al VHS.

Los síntomas generales se confunden con un proceso gripal; los síntomas locales incluyen dolor intenso genital, quemazón y disuria, a veces adenopatía inguinal hipersensible y/o dolorosa.

La lesión inicial suele aparecer en las zonas de mayor fricción durante el coito, la horquilla vulvar y/o alrededor del clítoris. Aparecen pápulas eritematosas y dolorosas en uno o varios grupos; en 24-36 h se transforman en vesículas de fluido claro, cuyo aspecto característico facilita el diagnóstico. Las vesículas se rompen dejando lesiones ulceradas y dolorosas; curan sin dejar cicatriz.

2. Primer ataque o infección inicial no primaria: la paciente tiene anticuerpos circulantes como consecuencia de una infección previa en otra localización no genital. La infección es menos grave, con menor sintomatología y de menor duración que la primaria.

3. Infección secundaria, recurrente o recidiva: son pacientes con anticuerpos circulantes por herpes genital previo. Son imprevisibles y variables en su aparición, intensidad y duración, si bien suelen ser más leves que las primarias, suele haber manifestaciones prodrómicas, como dolor, prurito, ardor, parestesias, etc.

Diagnóstico

Se efectúa mediante los datos clínicos, los antecedentes y la exploración clínica (sobre todo en la fase vesicular). La detección del virus o su expresión se realiza mediante:

- Cultivo: representa el método más sensible de diagnóstico. Debe obtenerse la muestra mediante raspado del fondo de la lesión con un hisopo. Se valora el efecto citopático, observarse células gigantes multinucleadas, con núcleos en cristal esmerilado. Existe un importante porcentaje de falsos negativos. Se aislarán virus fundamentalmente de las vesículas y pústulas, donde alcanza un 90% de sensibilidad. En lesiones avanzadas la sensibilidad es del 25-30%.
- Detección de proteínas de VHS en la muestra: son pruebas sensibles y rápidas. Se usan las técnicas de ELISA y de inmunofluorescencia. Los anticuerpos marcados se unen a las proteínas virales tras la extracción de la muestra de las lesiones.
- Frotis de Tzanck y Papanicolaou: no poseen la suficiente sensibilidad como para tener utilidad clínica.
- Determinación de anticuerpos herpéticos séricos: ELISA. Los anticuerpos cuantificados por estas técnicas no permiten diferenciar entre infección previa por VHS-1 y VHS-2. El tipo específico se establece por aislamiento y tipificación viral.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): de elevada sensibilidad y especificidad, amplifica el ADN viral para facilitar su detección.
- Técnicas de hibridación de ADN: específico, permitiendo además determinar el tipo. Es un método laborioso, costoso y carece de interés práctico.
- Examen directo al microscopio electrónico: es definitivo, pero carece de interés clínico.

En la actualidad, el mejor método diagnóstico es el cultivo, que se hace positivo en 48-72 h; la detección del ADN viral por técnicas de PCR es más sensible que el cultivo, aunque su precio y, por tanto, las dificultades de su comercialización limitan todavía su uso; su gran ventaja es la rapidez del diagnóstico. La tinción de Tzanck en tomas citológicas es un método rápido, pero sólo alcanza tasas de sensibilidad del 50%; igualmente, las técnicas de inmunoenzimología son poco específicas.

TRATAMIENTO

La infección por VHS esencialmente no tiene cura. El aciclovir constituye la primera línea de tratamiento y es el único fármaco que ha demostrado su actividad en todas las lesiones genitales. Evita la replicación del virus sin afectar a las células normales. Acorta los períodos de duración del brote, alarga el tiempo entre brotes y disminuye parcialmente la posibilidad de nuevos brotes. Puede administrarse por vía tópica, oral e i.v. La toxicidad es muy rara.

En el ataque agudo: se administraron 200 mg p.o. 5 veces al día o 400 mg/8 h, durante 5 o 10 días.

En casos graves i.v. 5 mg/kg i.v., 3 veces al día durante 5 días.

El famciclovir y penciclovir son semejantes al aciclovir. De mayor biodisponibilidad, se precisan dosis menores. El famciclovir se administra a dosis de 125-250 mg/12 h durante 5-10 días.

El valaciclovir, un profármaco del aciclovir, se usa para el tratamiento de herpes primarios y recurrentes; su beneficio es la mejor biodisponibilidad y mayor absorción oral, administrándose a dosis de 250 mg 2 veces al día durante 5-10 días para la primoinfección o el ataque recurrente.

El ganciclovir es un fármaco de elección para el tratamiento del citomegalovirus.

El foscarnet, considerado como de segunda elección, se administra por vía parenteral, por bomba de infusión. Puede producir alteraciones óseas por de-

pósito, de la función renal por lesión tubular y úlceras genitales por irritación local al excretarse por orina.

TERAPIA DE SUPRESIÓN

Se usará en casos de recidivas frecuentes y severas (más de 6 ataques al año, lesiones múltiples persistentes de más de una semana, recidivas con intensa sintomatología y extensión). Se usará de manera continuada aciclovir a 400 mg/12 h p.o., fanciclovir 500-1.000 mg/12 h p.o. o valaciclovir 250 mg/12 h p.o. Cada 6 meses se deberá revisar la pauta terapéutica.

HERPES Y GESTACIÓN

Coincidiendo con la gestación, puede aparecer cualquiera de las manifestaciones anteriores. Ante una infección primaria, el problema es grave, pues existen mayores posibilidades de diseminación que en no gestantes, con una elevada tasa de morbi-mortalidad. La gestación no modifica la evolución clínica de la infección recidivante, aunque es más frecuente, ya que el 80% de las mujeres con antecedentes sufrirá al menos un ataque siendo gestantes. La infección primaria durante el embarazo puede ser causa de abortos, CIR, parto pretérmino, malformaciones por infección congénita (microcefalia, coriorretinitis y lesiones cutáneas extensas) e infección neonatal. La transmisión al feto se puede producir intraútero en el 5% de los casos, intraparto en el 85% de los casos o en el posparto en el 5%. La tasa de transmisión intraparto es del 50% en los herpes primarios y del 1-4% en las recurrencias. Hay que recordar que el 80% de los recién nacidos afectados proceden de madres asintomáticas. A pesar del tratamiento antiviral adecuado, más del 40% de los neonatos infectados muere y un gran porcentaje de los supervivientes presenta una morbilidad importante.

Tratamiento

El fármaco de elección es el aciclovir. No se han observado efectos teratogénicos ni anomalías fetales. Actualmente puede considerarse su uso cuando la clínica así lo requiera.

Las recomendaciones actualmente son las siguientes:

1. Pacientes con antecedentes de VHS, pero sin lesiones:

- Aceptar el parto vaginal.
- Cultivos de la madre en el parto, o del recién nacido, para identificar fetos potencialmente expuestos.
- No es preciso el aislamiento materno; con estas medidas el riesgo de infección neonatal es reducido (1/1.000).

2. Pacientes con lesiones genitales cerca del término o a término, pero antes del trabajo de parto o la amniorrexia:

- Cultivos del cuello uterino cada 3-5 días.
- Cesárea si son positivos los cultivos o hay signos de infección activa. Si no se descubren lesiones y/o cultivos negativos se permite el parto vaginal.

Tratamiento sintomático

1. Del dolor: aplicación local de hielo; AAS; paracetamol.
2. Disuria: micción en baño caliente o en posición erecta separando los labios.

Prevención

- Evitar la promiscuidad sexual.
- Evitar el coito cuando hay síntomas premonitores.
- Uso de preservativo.
- Uso de espermicidas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Infección por el virus del papiloma humano (VPH). Documento de Consenso. *Progr Obst Ginecol* 2001;44:289-323.
- Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales: Virus del papiloma humano. En: *Prevención del cáncer ginecológico. Clínicas de ginecología y obstetricia. Temas Actuales*. México: McGraw Hill Interamericana 1996; Vol. 4.
- Comino R. Infección por papilomavirus en Ginecología. Madrid: Arké 1995; p. 144.
- DePalo G, Chanen W, Dexeus S. Patología y tratamiento del tracto genital inferior. Barcelona: Ed. Masson, 2000.
- Center for Diseases Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998;47:88-98.
- Gross GE, Barrasso R. Human papilloma virus infection: a clinical atlas. Berlin: Ullstein Mosby, 1997.
- Vidart, JA, Cristóbal I, Herraiz MA. Tratamiento de las infecciones por VPH y lesiones asociadas. En: Palacio V, editor. Madrid: 3M, 2000.