



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



FORO DE OPINIÓN

Abordaje multidisciplinar de la infección por virus del papiloma humano



Multidisciplinary approach to human papillomavirus infection

Recientemente se ha publicado la Oncoguía de Prevención de Cáncer de Cuello de Útero, alcanzando un amplio consenso entre diferentes sociedades científicas, tales como la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Citología. Dada la importancia de esta patología, esta guía ha sido posteriormente avalada por otras sociedades, como la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, entre otras¹.

La infección por el virus de papiloma humano (VPH) es la más común de las infecciones de transmisión sexual, pudiendo ocurrir con cualquier tipo de contacto, incluso sin llegar al coito^{2,3}. Este virus es un patógeno que provoca infecciones transitorias, asintomáticas o subclínicas, sin una consecuencia clínica necesaria en los pacientes inmunocompetentes. La respuesta inmunitaria frente a este virus es lenta y débil, y esto juega un papel fundamental en la regresión y la persistencia de los VPH, especialmente en los genotipos más oncogénicos. De esta manera, el genotipo 16 es el más persistente y prevalente (57%), seguido del genotipo 18 (16%). Más allá de la elevada prevalencia de VPH a nivel cervical en mujeres, estos y otros genotipos pueden efectivamente afectar a otras estructuras de la anatomía genital femenina y masculina (vagina, vulva y pene), así como a estructuras vecinas (zona púbica y ano)⁴⁻⁷.

Estas características de la infección VPH pueden hacer que nos planteemos si el enfoque que hemos de tener en el abordaje de estas pacientes ha de ir más allá del cérvix. No se debería perder de vista que ante el diagnóstico de una lesión cervical asociada a VPH, la paciente se plantea dudas más allá de las implicaciones estrictamente médicas de su proceso. Por ejemplo, ¿qué tratamiento es el que produce más tasas de éxito para erradicar los virus?, ¿cuándo puedo asegurarme de que ya no tengo riesgo de contagiar a otras personas?, ¿es útil la vacunación contra el VPH en individuos

contagiados? ¿Existe riesgo con el sexo oral o anal? Son muchas las dudas que no estamos capacitados para responder, pero sin embargo no deberíamos olvidarnos de otros especialistas implicados en el tratamiento de esta enfermedad.

A nivel vulvar, la afectación más frecuente por VPH es en forma de condilomas, enfermedad con numerosos tratamientos con una eficacia y tolerancia variable que, no obstante, pueden venir acompañados de altas tasas de recurrencia. Pero además de la patología benigna, VPH puede estar asociado a la neoplasia vulvar intraepitelial (VIN), precursor del cáncer de vulva, cuya incidencia se ha multiplicado por 4 en las últimas décadas⁸. Entre los 2 tipos de VIN, VPH se relaciona con la forma común, que es más frecuente entre mujeres más jóvenes.

Dado que hasta el 50% de las VIN son asintomáticas y el otro 50% consultará por síntomas muchas veces inespecíficos, como prurito vulvar, en el contexto de una paciente de riesgo, como mujeres con antecedentes de lesiones cervicales, deberemos ser exhaustivos para obtener el diagnóstico definitivo. El riesgo de progresión a cáncer de vulva dependerá de diversos factores, pero en general se ha observado que pacientes no tratadas progresan en un 9% de los casos, mientras que en pacientes jóvenes < 35 años las tasas de regresión son de hasta el 100%. Si bien podremos mantener una conducta expectante inicial en pacientes jóvenes y sin factores de riesgo, no hay que olvidar que los tratamientos escisionales (de elección) pueden ser muy mutilantes, con tasas de recurrencias elevadas (30-40%) que obligan a un seguimiento estrecho de estas pacientes⁹⁻¹¹.

Por vecindad en ocasiones, o por contacto sexual directo en otras, VPH tiene también el potencial de afectar la región anal, produciendo neoplasia intraepitelial anal (AIN), considerada precursora de cáncer anal, relacionada hasta en un 90% de los casos con VPH¹². En mujeres, los factores de riesgo más importantes para AIN son: otras lesiones por VPH, inmunosupresión, sexo anal, tabaquismo y el número de parejas sexuales. La presencia de 2 de estos 3 factores predice el 38,8% de AIN¹³. En cuanto al primero de estos factores, la prevalencia de AIN en mujeres con otro tipo de neoplasia genital intraepitelial será cercana al 20%. Esta elevada prevalencia en grupos seleccionados ha llevado a que existan recomendaciones de cribado de este tipo de lesiones. Hasta la fecha, se recomienda el cribado en hombres y mujeres VIH(+), en personas de ambos sexos con historia de sexo anal, así como en mujeres con lesiones intraepiteliales del tracto

genital inferior. La edad de inicio del cribado se ha fijado en 30 años en personas VIH(+) y en 40 años en pacientes inmunocompetentes, consistiendo en una citología con torunda de fibra hasta alcanzar la pared rectal con sensibilidad similar a la citología cervical¹⁴. El tratamiento del AIN de alto grado incluirá la cirugía, con altas tasas de márgenes afectos y recurrencias, y la vacunación frente a VPH con datos de eficacia de la vacuna tetravalente frente al cáncer anal y AIN¹⁵.

En cuanto a los genitales masculinos, el 1% de los varones con edades comprendidas entre los 19 y los 49 años presentan lesiones clínicas relacionadas con VPH. Aparte de la relación directa con los condilomas penianos, VPH 16 y 18, están íntimamente relacionados con hasta el 100% de los tumores verrucosos de pene, forma menos agresiva pero que en la mayoría de los casos requiere el sacrificio quirúrgico del pene. En el caso de los tumores epidermoides, forma más agresiva y en ocasiones mortal, hasta el 40% de los casos están relacionados con el VPH. De cara a la prevención, los pacientes deben recibir consejos por nuestra parte. Por ejemplo, la circuncisión protege de la infección, y sin embargo el uso de preservativo protege frente a la aparición de lesiones en pene, pero no en pubis o escroto¹⁶.

En relación con otras localizaciones, se ha observado un incremento progresivo y significativo del cáncer orofaríngeo, incuestionablemente relacionado con la infección con VPH 16¹⁷. En diversos estudios se ha constatado el incremento progresivo de tumores palatinos y basilínguales VPH positivos, constituyendo un subgrupo de tumores con unas implicaciones clínicas y epidemiológicas diferentes que no se han podido constatar en otras localizaciones de cabeza y cuello¹⁸. Este tipo de tumores presentan un comportamiento biológico diferente, con una media de edad 5 años inferior al grupo VPH negativo, menor extensión local pero con mayor afectación ganglionar y una clara mejor supervivencia tras tratamiento, estimada en un 30%¹⁸. Epidemiológicamente, la práctica de sexo orogenital y el mayor número de parejas son factores de riesgo para contraer cáncer orofaríngeo, si bien la transmisión saliva-saliva es posible. Actualmente la quimiorradioterapia concomitante, sola o asociada a terapia biológica, ofrece en muchos casos una buena alternativa a la cirugía convencional seguida de radioterapia, consiguiendo preservar estructuras críticas en las funciones de deglución, fonación y respiración, si bien no están exentas de una toxicidad importante derivada del tratamiento con secuelas importantes como xerostomía, disfagia u osteorradionecrosis¹⁹.

Hasta que en 2006 se pudo disponer de la primera vacuna frente al virus del papiloma humano, las estrategias de prevención primaria frente al VPH se centraban, aparte de la abstinencia de contacto genital, en la protección limitada del preservativo. La eficacia de las vacunas frente al VPH tiene un potencial de protección cercano al 70% en el caso del cáncer cervical producido por los tipos oncogénicos 16 y 18²⁰. Además tienen protección cruzada frente a otros tipos oncogénicos del VPH²⁰. Adicionalmente la vacuna cuatrivalente puede prevenir el 90% de los casos de verrugas genitales y de la papilomatosis respiratoria recurrente²¹. Los primeros resultados sobre efectividad vacunal real publicados en Australia demuestran, en mujeres de 18-24 años vacunadas con vacuna cuatrivalente, una reducción de las infecciones cervicales del 22%, una efectividad vacunal del 73% y un descenso de genotipos de alto riesgo no incluidos en la vacuna del 37,6 al 30,8%²². En otro trabajo australiano, estudio

caso-control, se registró una eficacia vacunal del 46% para lesiones de alto grado y del 34% para otro tipo de lesiones, siendo el número de mujeres a vacunar para evitar un caso de alto grado de 125 (IC 95%: 97-174) y de 22 (IC 95%: 19-25) para otras lesiones²³. Resultados similares se han obtenido con la vacuna bivalente en el Reino Unido²⁴. En relación con la seguridad de las vacunas VPH, tanto la OMS como el Instituto de Medicina de Estados Unidos han demostrado un buen perfil de seguridad^{25,26}.

Por todo ello, y contando con las vacunas frente a VPH como herramienta imprescindible en el manejo de estas pacientes, habrá que tener presentes todos estos datos para tener una visión global tanto de la paciente como de sus parejas.

Bibliografía

1. Oncoguía SEGO. Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
2. Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. *J Am Osteopath Assoc.* 2006;106(3 Suppl 1):S2-8.
3. Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers.* 2007;23:213-27.
4. Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24S3:S1-0.
5. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsague X, Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol.* 2009;62:870-8.
6. Joura EA, Löscher 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.
7. 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.
8. Westermann C, Fischer A, Clad A. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical 5% Imiquimod cream. *In J Gynaecol Obstet.* 2013;120:266-70.
9. Pepas L, Kaushik S, Bryant A, Nordin A, Dickinson HO. Medical interventions for high grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD007924.
10. Holschneider C, Goff B, Falk S. Vulvar intraepithelial neoplasia. *UpToDate.* 2014.
11. Simpson JAD, Scholefield JH. Diagnosis and management of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *BMJ.* 2011;343:d6818.
12. El-Naggar AC, Santoso JT. Risk factors for anal intraepithelial neoplasia in women with genital dysplasia. *Obstet Gynecol.* 2013;122:218-23.
13. Palefsky JM, Cranston RD, Dezube BJ, Ross ME. Anal squamous intraepithelial lesions: Diagnosis, screening, prevention and treatment. *UpToDate.* 2014.
14. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011;265:1576-85.
15. Peyri Rey E. El urólogo ante la infección del virus del papiloma humano. *Actas Urol Esp.* 2010;34:10-1.
16. Nichols AC, Palma DA, Dhaliwal SS, Tan S, Theuer J, Chow W, et al. The epidemic of human papillomavirus and oropharyngeal cancer in a Canadian population. *Current Oncology.* 2013;20:212-9.
17. Ang KK, Harris J, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Westra WH, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24-35.

18. Wittekindt C, Wagner S, Sabine C, Mayer, Klussmann JP. Basics of tumor development and importance of human papilloma (HPV) for head and neck cancer. *Gms Topics in Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol 11.
19. Nichols AC, Yoo J, Hammond JA, Fung K, Winquist E, Read N, et al. Early-stage squamous cell carcinoma of the oropharynx: Radsiot-herapy vs. Trans. Oral Robotic Surgery (ORATOR)-study protocol for a randomized phase ii trial. *BMC Cancer*. 2013;13:133.
20. Steinbrock R. The potential of human papillomavirus vaccines. *N Eng J Med*. 2006;354:1109–11.
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas de Cervarix y Gardasil.
22. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012;206:1645–51.
23. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014;g1458.
24. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, et al. Reduction in HPV infection young women following introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 2013;32: 26–32.
25. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17-18 June 2009. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;32: 325–32.
26. IOM (Institute of Medicine). *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.

Borja Otero^{a,b,*}, Daniel Andía^c, Ramón Cisterna^d, Roberto Llarena^e, Eduardo Petreñas^{f,g}, Jesús Gardeazabal^h y Jose María Arteagoitiaⁱ

^a*Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Cruces,*

San Vicente de Barakaldo, Vizcaya, España

^b*Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Quirón Bizkaia, Erandio, Vizcaya, España*

^c*Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Vizcaya, España*

^d*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Vizcaya, España*

^e*Servicio de Urología, Hospital Universitario Cruces, San Vicente de Barakaldo, Vizcaya, España*

^f*Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Cruces,*

San Vicente de Barakaldo, Vizcaya, España

^g*Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Quirón Bizkaia, Erandio, Vizcaya, España*

^h*Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Cruces, San Vicente de Barakaldo, Vizcaya, España*

ⁱ*Departamento de Salud Pública y Adicciones, Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza, Bilbao, Vizcaya, España*

*Autor para correspondencia

Correos electrónicos: boterog@sego.es

borja.otero@gmail.com (B. Otero).