



El virus del papiloma humano. Repercusión en la patología dermatológica de las nuevas vacunas



Aurora Guerra Tapia
Jefa de sección
y profesora titular
de Dermatología.
Hospital Universitario
12 de Octubre
y Universidad Complutense.
Madrid.



Elena González-Guerra
Médico adjunto
de Dermatología.
Hospital Infanta Cristina.
Madrid.

RESUMEN

Los papilomavirus son virus ADN de doble cadena de los que se conocen más de 100 genotipos. Un tipo de virus del papiloma humano (VPH) se diferencia de otro en que los aminoácidos estructurales de uno de sus fragmentos —el llamado L1— presenta una diferencia en la secuencia de sus aminoácidos o proteínas que lo forman superior al 10 %. Aunque en la mayoría de los casos el VPH produce lesiones benignas, algunos pueden llevar al desarrollo de cáncer. En función de esta posibilidad, se clasifican en virus de alto riesgo, bajo riesgo y riesgo indeterminado.

La manifestación clínica habitual es la verruga, con sus diferentes tipos morfológicos: verrugas vulgares, verrugas planas, verrugas plantares, verrugas anogenitales o condilomas acuminados, epidermodisplasia verruciforme de Lewandowsky-Lutz y papulosis bowenoide. El virus puede estar también en la piel, pero sin que se vea a simple vista (lesiones subclínicas) o persistir en las células sin producir ninguna alteración visible (infección latente).

Aunque no existe un tratamiento que erradique el virus, las lesiones visibles clínicamente deben ser tratadas para mejorar la calidad de vida del paciente y, probablemente, para disminuir su contagiosidad. Se pueden utilizar diferentes métodos en función del número, tamaño y localización de las verrugas y del estado inmunológico de la paciente. Junto a esos datos, hay que valorar, entre otros, la disponibilidad y facilidad de aplicación del método terapéutico, la posible toxicidad y el medio sanitario donde éste se realice. Las vacunas profilácticas pueden cambiar el panorama de la oncogenia del VPH en unas cuantas décadas.

Palabras clave: virus, VPH, condilomas, verrugas, cáncer genital, papulosis bowenoide.

ABSTRACT

Papillomaviruses are double-chain DNA viruses, with more than 100 known genotypes. The difference between one type of human papillomavirus (HPV) and another is that there is a variation of more than 10% in the sequence of the aminoacids or proteins of one of its structural fragments, the so-called L1.

Although most cases of HPV produce benign lesions, some can lead to the development of cancer. They can be classified, in relation to this possibility, as high-risk, low-risk or indeterminate risk viruses.

Warts are the usual clinical manifestation, in their different morphological types: common warts, flat warts, plantar warts, anogenital warts or *Condyloma acuminatum*, *Epidermodisplasia verruciformis* or Lewandowsky-Lutz dysplasia, and bowenoid papulosis.

The virus can also be in the skin without causing visible lesions (subclinical lesions), or can persist in cells without causing any visible alteration (latent infection).

Although no treatment exists that eradicates the virus, the clinically visible lesions have to be treated to improve the quality of life of the patient and, probably, to reduce their contagiousness. Different methods can be used depending upon the number, size and location of the warts and the immunological state of the patient. In addition to those data, among other factors, the following have to be assessed: the availability and ease in application of the therapeutic method, its possible toxicity, and the health setting where it will be undertaken. In decades, prophylactic vaccines may change the outlook of HPV oncogenesis.

Keywords: Virus, HPV, *condyloma*, genital warts, warts, genital cancer, bowenoid papulosis.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Pocos estudios han avanzado tanto en los últimos años como el del conocimiento del virus del papiloma humano (VPH). Así, en 1976 se conocían sólo cuatro tipos, y en 1997, ya se habían identificado 130 tipos virales, de los que 83 estaban caracterizados de forma precisa¹.

Los papilomavirus son virus ADN de doble cadena (ADNd), de 52-55 nm de diámetro, sin envoltura y con una cápside icosaédrica compuesta de 72 capsómeros que envuelven el genoma. Los viriones contienen al menos dos proteínas de cápside: la proteína mayor (L1) o principal (80 % del virión), de 559 KDa, y la proteína menor (L2), de 76 KDa. Las proteínas de cápside del VPH y de papilomavirus animales están muy conservadas y tienen reactividad cruzada.

En la organización genómica de los VPH, se conocen varias regiones funcionales:

1. La *región reguladora*, denominada unidad reguladora no codificada (URR) o también unidad larga de control (LCR), de 0,4 a 1 kilobase (Kb) de longitud, esencial para funciones reguladoras del genoma en la replicación, origen de replicación del ADN y potenciadora de la transcripción viral, promotores de síntesis del ARN.
2. *Zonas de lectura abierta* (ORF) con dos regiones denominadas E (*Early*) o de expresión precoz (segunda región) y las L (*Late*) o de expresión tardía (tercera región). Las regiones E están formadas por varias secuencias (E1-E7) que codifican proteínas responsables de las funciones de

transformación celular, replicación y de la persistencia del ADN integrado en las células a las que infecta. Destacan las proteínas que intervienen en la replicación viral (E1, E2), su control (E1, E4) y sobre todo las que intervienen en los procesos de transformación celular (E5, E6 y E7).

Especial interés tienen las regiones E6/E7, que poseen un importante papel en los mecanismos de transformación celular. Las proteínas codificadas por estos genes virales se unen a los genes supresores de tumores p53 y Rb105, inactivando su función, mecanismo que puede explicar en parte la intervención de los VPH en el proceso de oncogénesis².

CLASIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La clasificación de los VPH se basa en la descripción de tipos y subtipos en relación con el grado de homología del ADN. Un tipo de VPH se diferencia de otro en que los aminoácidos estructurales de uno de sus fragmentos —el llamado L1— presenta una diferencia en la secuencia de sus aminoácidos o proteínas que lo forman, superior al 10 %.

El VPH es específico de huésped, y cada tipo está, en gran parte, asociado con distintos procesos histopatológicos. Aunque en la mayoría de los casos el VPH produce lesiones benignas, algunos pueden llevar al desarrollo de cáncer. En función de esta posibilidad, se clasifican en virus de alto riesgo, bajo riesgo y riesgo indeterminado:

artículo de revisión

El virus del papiloma humano. Repercusión en la patología dermatológica de las nuevas vacunas

Virus del papiloma humano de alto riesgo

De estos tipos, los VPH 16 y 18 son los más importantes y frecuentes, ya que son responsables de un 70 % de los cánceres cervicales. Los tipos de alto riesgo causan además la mayoría de los cánceres de vagina y ano (70-90 %), un 40 % de los cánceres de vulva y pene, un 20 % de los cánceres de orofaringe y un 10 % de los cánceres de la cavidad oral³.

Virus del papiloma humano de bajo riesgo

Provocan verrugas genitales o condilomas acuminados o crestas de gallo, y papilomas laríngeos (papilomatosis respiratoria recurrente [PRR]) en niños y jóvenes.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por VPH en la región genital representan una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en la mayoría de los países. Esta infección es tan frecuente en la población que sólo las personas que no han tenido relaciones sexuales no han estado expuestas a él. Las verrugas genitales son muy infecciosas, por contacto directo con la piel infectada, con una tasa de transmisión de un 65 % y un período de incubación medio de 2-3 meses. Cerca del 1 % de los adultos con vida sexual activa ha padecido o padece verrugas venéreas⁴. Otra forma de infección es aquella que no es evidente más que con pruebas complementarias (infección subclínica) o es latente y sólo puede diagnosticarse

puntos clave

- El contagio del VPH por contacto sexual es fácil. Existe una tasa de transmisión de un 65 % en un único coito. A los 24 meses de inicio de las relaciones sexuales de un individuo, la tasa de adquisición de infección por el VPH es de un 40 %.
- Más de 28 millones de individuos tienen verrugas genitales en todo el mundo. El 90 % de las verrugas genitales se deben a los tipos 6 y 11 del VPH.
- El riesgo de desarrollo de cáncer genital depende de factores como el tipo de virus, la inmunidad general y específica de la paciente, la edad y la presencia de otras infecciones.
- La vacuna frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 es eficaz frente a las verrugas producidas por estos virus y el cáncer de cuello de útero que pueden generar. Aunque éstos son los más frecuentes y peligrosos, los restantes virus pueden seguir infectando, por lo que se deben continuar todas las medidas preventivas.
- Los resultados de eficacia de la vacuna tetravalente en verrugas genitales son un 94 % de protección y la eficacia del 100 % frente a los VPH 6 y 11.

mediante técnicas de biología molecular.

En las edades de mayor actividad sexual, la prevalencia de infecciones subclínicas por VPH puede ser de hasta un 40 % en la población femenina, con tasas de infección de un 10-15 % anual. En los grupos de edad superior a los 30 años, la prevalencia se reduce a un 5-10 %. La duración media de las infecciones por VPH ha sido estimada en 8-10 meses. La resolución de la infección parece ofrecer un cierto grado de protección frente a reinfecciones por VPH, habiéndose descrito cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales.

Los casos en los que la detección de ADN viral es persistente constituyen el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. Los determinantes conocidos de la progresión son: el tipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y, probablemente, la carga viral por unidad celular. Las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana constituyen un factor de riesgo para la infección y para la progresión neoplásica, en particular, en los períodos

que cursan con inmunosupresión. El tabaco, otras infecciones genitales, como la causada por *Chlamydia trachomatis* y el virus del herpes tipo 2, así como el elevado número de compañeros sexuales de la mujer y de su compañero sexual, una edad de primera exposición o contacto con el virus temprana y un coito anal receptivo son factores que influyen a favor de la adquisición de la enfermedad.

PATOGENIA

Los VPH son virus epidermotróficos con afinidad y capacidad de infectar cualquier tipo de epitelio escamoso. Desde el momento de la infección, que sucede a partir de pequeñas soluciones de continuidad en la superficie cutaneo-mucosa, se establece un período de incubación variable que oscila entre 6 semanas y 2 años, aunque este aspecto no está totalmente aclarado. La célula diana es el queratinocito, situado en la lámina basal. En estas células basales se produce la transcripción de los genes tempranos².

La secuencia final, que incluye la expresión de los genes tardíos (L1, L2) y la síntesis y ensamblaje de la cápside, tiene lugar en las células más diferenciadas o queratinizadas del estrato espinoso⁵. La secuencia L1 es la proteína principal de la cápside. Es la responsable de la adherencia específica del virus a la célula, además de ser el antígeno frente al cual se produce la respuesta humoral y celular. El hecho de que este fragmento esté muy conservado y permita una reactividad cruzada entre los distintos genotipos de VPH condiciona su interés estratégico en las vacunas profilácticas aplicables a la población⁶.

En las lesiones benignas, el ADN viral se localiza en posición extracromosómica del núcleo celular. Por el contrario, en las lesiones displásicas y en los cánceres, el ADN viral se encuentra integrado en el cromosoma celular y se inserta rompiendo la región E2. Esta circunstancia puede explicar la malignización de la lesión, ya que la expresión de la proteína E2 regula la expresión de las proteínas E6 y E7, cuyos productos interfieren con las proteínas supresoras de tumores, la p53 y el oncogén del retinoblastoma (Rb). Esta actividad transformadora es mayor en los genotipos de VPH que consideramos de alto riesgo (16 y 18).

La calidad de la respuesta inmunitaria puede justificar tanto la ocasional regresión de las lesiones como su progresión hacia formas clínicas aparatosas o con mayor tendencia a la transformación celular, como sucede en casos de inmunodepresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación clínica habitual es la verruga en sus diferentes tipos morfológicos: la epidermodisplasia verruciforme de Lewandowsky-Lutz y la papulosis bowenoide⁷.

Verrugas vulgares

Son pápulas de superficie rugosa, consistencia firme, color similar al de la piel circundante, pardo o grisáceo, pero siempre uniforme, generalmente inferiores a 1 cm de diámetro. Por coalescencia pueden formar grandes masas. Son asintomáticas.

Aunque pueden ubicarse en cualquier parte del tegumento, se localizan preferentemente en los dedos y en el dorso de las manos (fig. 1) y, en los niños, en las rodillas. La localización periungueal suele ser dolorosa y con frecuencia produce distrofia, que se manifiesta con deformidad de la lámina ungueal. En cara, cuello y áreas periorificiales suelen tener forma alargada, con pequeña base de implantación (verrugas filiformes).



Figura 1. Verruga vulgar en el dorso de la mano.

Verrugas planas

Son pequeñas pápulas apenas sobreelevadas, lisas, del color de la piel, grises o amarillentas, redondas o poligonales, de tamaño inferior a 5 mm de diámetro. Se localizan de preferencia en la cara (fig. 2), dorso de las manos y áreas pretibiales de niños y jóvenes.



Figura 2. Verrugas planas en la cara de un niño.

Verrugas plantares

La verruga plantar endofítica suele ser única, profunda, dolorosa y se manifiesta por una placa queratósica circunscrita, con la zona central punteada en negro (capilares trombosados) y la periferia o toda la lesión cubierta por un espeso anillo queratósico blanquecino. Se localiza en zonas de apoyo del pie, sobre todo en el arco plantar anterior.

La verruga plantar exofítica o en mosaico suele ser múltiple, superficial, poco o nada dolorosa, y se manifiesta por una placa ligeramente abombada formada por lesiones queratósicas circunscritas agrupadas a modo de mosaico. Se suele localizar en los talones (fig. 3).

Epidermodisplasia verruciforme (de Lewandowsky-Lutz)

Es una rara enfermedad hereditaria, transmitida con carácter autosómico recesivo, que determina una respuesta inmunológica anormal a la infección por el VPH. Con frecuencia existe consanguinidad familiar. Es más frecuente en mujeres. Un 10 % de los casos presenta retraso mental.

El cuadro clínico se inicia en la infancia con lesiones semejantes a verrugas vulgares y verrugas planas, que se localizan con tendencia a la simetría en zonas fotoexpuestas: dorso de manos, antebrazos, caras laterales del cuello y rostro. En el tronco se presentan también lesiones maculosas hipocromas.



Figura 3. Verrugas plantares en mosaico en el talón.

En un tercio de los casos, a partir de la segunda o tercera década, existe transformación maligna de las lesiones, sobre todo en zonas fotoexpuestas, relacionada en mayor medida con el VPH 5.

Condilomas acuminados

Los condilomas acuminados, verrugas genitales, papilomas venéreos o verrugas venéreas se caracterizan por la presencia de excrescencias carnosas localizadas en las mucosas y piel del área anogenital.

Los condilomas acuminados suelen ser de aspecto exofítico, generalmente pediculados y papulares, de base sésil, e incluso, en ocasiones, aplanados. En las mucosas, los condilomas acuminados se presentan bajo el aspecto de una lesión hiperplásica, carnosa y húmeda, de coloración rosa o blanca, por la maceración que generalmente le acompaña, por las secreciones vecinas o por una infección secundaria concomitante. En piel se presentan como lesiones secas e hiperqueratósicas o incluso como pápulas pigmentadas. En su evolución, los condilomas acuminados pueden permanecer indefinidamente con las características anteriores, involucionar o extenderse de forma

progresiva. En este último caso pueden formar grandes placas infiltradas y de aspecto tumoral y mamelonado, que llegarán incluso a borrar las características anatómicas de la región sobre la que asientan (condilomatosis gigante).

Otra forma clínica es la de pápulas múltiples, que oscilan entre 1 y 6 mm de diámetro, induradas y localizadas en los límites de la mucosa con la piel (condilomas papulares).

En los órganos genitales del hombre, las zonas más frecuentemente afectadas son el frenillo, el surco balanoprepucial y la mucosa del glande y el prepucio (fig. 4). La uretra puede resultar también afectada, pero en la parte anterior. También pueden localizarse condilomas acuminados en el escroto y en zonas perigenitales, siendo generalmente formas subclínicas. La localización de los condilomas acuminados en la región anal suele estar relacionada con el coito anal en un 90 % de los casos. En el 50 % de ellos pueden afectar a la mucosa rectal. Es preciso explorar la zona mediante anuscopia. El aspecto clínico suele ser papilomatoso.

En la mujer, los condilomas acuminados exofíticos aparecen en la horquilla vulvar y en los labios mayores y menores (fig. 5), pero por las condiciones de humedad del aparato genital femenino y posibles infecciones asociadas se suelen propagar a toda la vulva, periné y área perianal.



Figura 4. Condilomas acuminados localizados en el pene.



Figura 5. Condilomas acuminados localizados en la vulva.



Figura 6. Condilomas acuminados gigantes perianales.

En la vulva y el periné pueden manifestarse como condilomas exofíticos o como lesiones de tipo papuloso, micropapilar o macular. Los condilomas acuminados localizados en el ano, tanto en la mujer como en el hombre (fig. 6), suelen ser también exofíticos y pueden estar relacionados con el coito anal, pero también con la posible propagación de secreciones vulvares. Es imprescindible la exploración genital y anal conjuntamente.

Papulosis bowenoide

Son pápulas agrupadas en pequeñas placas lenticulares, bien delimitadas, múltiples, de color rojo parduzco, a veces oscuras, verrugosas o lisas. Se disponen en pequeño número y se localizan en glande o en prepucio. La histopatología revela la presencia de células disqueratóticas similares al

artículo de revisión

El virus del papiloma humano. Repercusión en la patología dermatológica de las nuevas vacunas

carcinoma in situ o enfermedad de Bowen, aunque clínicamente no tenga carácter precanceroso.

MANIFESTACIONES SUBCLÍNICAS

Son de capital importancia, sobre todo desde el punto de vista epidemiológico, por ser totalmente invisibles al ojo humano. Por regla general, las lesiones subclínicas son aplanadas y múltiples (fig. 7). Pueden ponerse de manifiesto mediante la aplicación de una solución de ácido acético y subsiguiente visión, a través de la lupa o colposcopio².



Figura 7. Condiloma cervical plano.

DIAGNÓSTICO

Las lesiones visibles se diagnostican clínicamente sin dificultad⁸. Un buena parte de las lesiones subclínicas asintomáticas pueden hacerse visibles mediante la aplicación de ácido acético al 5 % durante 3 a 5 minutos (acetotest), técnica que permite su visualización en forma de manchas de color blanco. Las lesiones latentes requieren técnicas especiales para la demostración, tanto de la infección, como del tipo de VPH implicado —de alto o bajo riesgo—. Las técnicas disponibles son técnicas morfológicas para detección del virus (citología, colposcopia e histopatología, incluso técnicas de microscopía electrónica), técnicas inmunohistoquímicas para detección del antígeno viral en la lesión y técnicas basadas en la detección del ADN viral mediante hibridación o amplificación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entidades anatómicas en el área genital: las pápulas perladas del pene son formaciones de aspecto digitiforme que se disponen en la superficie de la corona del glande. La correspondencia de estas formaciones en la mujer la constituyen las pápulas hirsutoides de la vulva. La presencia de glándulas sebáceas en mayor número o hipertróficas (enfermedad de Fordyce) en el área genital de ambos sexos es un hecho frecuente, que, en ocasiones, genera preocupación y ansiedad en los pacientes⁹. Los condilomas acuminados deben distinguirse de la papilomatosis vestibular, caracterizada por la aparición de papilas múltiples, homogéneas, localizadas en la cara interna de labios menores e introito, sonrosadas, translúcidas, con una guía capilar visible con cualquier magnificación y que blanquean escasamente con el ácido acético. Se diferencian fácilmente de cualquier condiloma localizado a esos niveles por la inserción basal individual de cada papila, cosa que no sucede en el condiloma, en el que todas las papilas proceden de una base única común.

Tumores benignos: el diagnóstico diferencial puede plantearse con: angioqueratomas, fibroma péndulo, nevo verrucoso, linfangioma y queratosis seborreicas.

Procesos infecciosos: *molluscum contagiosum* y condilomas planos de un secundarismo luético.

Otras: dermatopatías inflamatorias que pueden ubicarse en la zona anogenital, como psoriasis, liquen en sus diferentes formas clínicas, y lesiones quísticas o accidentales (linfangitis dorsal del pene).

UNA SITUACIÓN ESPECIAL: INFECCIONES GENITALES POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LOS NIÑOS

Existen tres posibles vías de transmisión¹:

1. **En el momento del parto, de una madre infectada.** Aunque es infrecuente, hay que considerar esta posibilidad, sobre todo en los niños

menores de 2 años. Las verrugas se localizarán, fundamentalmente, en la región anogenital en los partos con presentación de nalgas y en la conjuntiva o la laringe en los partos con presentación cefálica.

2. Autoinoculación de otras zonas o heteroinoculación inocente. Esta vía se da con más facilidad en niños mayores de 2 años, bien por verrugas de las manos del niño, bien por verrugas de las manos de cuidadores. El genotipo más prevalente es el VPH 2.

3. Abuso sexual. Esta circunstancia se produce en el 50 % de los condilomas acuminados, siendo la incidencia mayor a mayor edad del afectado. Es más frecuente en niñas (fig. 8). La localización habitual es la vulva (40 %), seguida de la región perianal (34 %). Los genotipos más comunes suelen ser los VPH 6, 11, 16 y 18.



Figura 8. Condilomas en una niña.

El diagnóstico clínico y diferencial es común al de los adultos. Sin embargo, el problema puede plantearse a la hora de valorar la vía de transmisión. En ningún caso el médico debe actuar de forma indolente o pasiva, sino que debe comprender que es su obligación moral intentar aclarar si existe o no una situación de abusos sexuales a un menor. Además, debe actuar con suma prudencia

y delicadeza, ya que el deseo del médico de proteger al niño no debe conducir a acusar a un adulto inocente. En primer lugar, hay que descartar la existencia de verrugas o lesiones subclínicas en otras localizaciones en el mismo niño o en los convivientes. En segundo lugar, se debe proceder a la tipificación del genotipo y subtipos de las verrugas del niño y del adulto que las tuviese. La información obtenida permitirá saber si es un genotipo de transmisión preferentemente sexual o no y conocer si existe concordancia con el genotipo de las verrugas del adulto. En tercer lugar, se investigará la posible existencia de otras enfermedades de transmisión sexual.

Si los datos analizados llevasen a la sospecha de abusos sexuales, y antes de hacer pública la sospecha, se debe recurrir a la opinión de otros especialistas (debe ser un estudio multidisciplinario entre dermatólogos, ginecólogos, pediatras, psicólogos). Una vez obtenido el consenso de la sospecha, se pondrá en conocimiento del juez. Hay que recordar que la denuncia judicial sólo transmite la sospecha y será el juez, con los peritos que considere oportunos, el que dictaminará si ha habido o no abusos sexuales.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Aunque no existe un tratamiento que erradique el virus, las lesiones visibles clínicamente deben ser tratadas para mejorar la calidad de vida de la paciente y, probablemente, para disminuir su contagiosidad. Se pueden utilizar diferentes métodos en función del número, tamaño y localización de las verrugas y del estado inmunológico de la paciente. Junto a esos datos, hay que valorar, entre otros, la disponibilidad y facilidad de aplicación del método terapéutico, la posible toxicidad y el medio sanitario donde se realice el tratamiento¹⁰.

La guía para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual americana clasifica el tratamiento en función de si existe la posibilidad o no de que el paciente se trate por sí mismo o precise la ayuda del personal sanitario.

artículo de revisión

El virus del papiloma humano. Repercusión en la patología dermatológica de las nuevas vacunas

Los métodos de elección utilizados en la actualidad son de dos tipos: aplicados por el propio paciente o por personal sanitario.

De aplicación por el propio paciente

Podofilotoxina al 0,5 % en solución o gel. La podofilotoxina es el principio activo de la resina del podofilino, un extracto de resina que se obtiene de las raíces de diferentes especies de *Berberiaceae*. En Europa se obtiene del rizoma del *Podophyllum peltatum*. Puede aplicárselo el propio paciente en su domicilio. La pauta consiste en una aplicación dos veces al día durante 3 días en ciclos semanales. Dependiendo de los resultados y de la tolerancia, se pueden repetir varios ciclos. Son frecuentes las irritaciones locales. Está contraindicado durante la gestación por la evidencia de efectos teratógenos; también está contraindicado en vagina, ano y uretra. Entre las ventajas cabe destacar su fácil aplicación, eficacia comprobada y bajo coste.

Imiquimod crema al 5 %. Es una molécula perteneciente al grupo de las imidazoquinolinas que actúa como potente modificador de la respuesta inmunitaria. El mecanismo de acción implica la producción de inmunoferrón alfa, beta, gamma, y el factor alfa de necrosis tumoral. Ha demostrado su eficacia en el tratamiento de condilomas en la región anogenital. Tiene la ventaja de poder ser aplicado por el propio paciente, con una remisión completa del 77 % y una recurrencia del 10 % (Van Seters, 2002). Se aplica directamente sobre la lesión una vez al día, en días alternos, tres veces por semana, con posibilidad de repetir ciclos. Entre los efectos no deseados se han descrito irritación y picor local.

Métodos administrados por el médico especialista

Ácido tricloroacético. Generalmente se aplica directamente sobre una solución acuosa al 40 %. Es un tratamiento localmente destructivo y, por tanto, se produce una irritación local que puede ser dolorosa, lo que limita su uso y hace que deba ser aplicado por un facultativo. No tiene efectos sistémicos, por lo que puede administrarse durante el embarazo.

Medidas intervencionistas

Criocoagulación. Consiste en el enfriamiento de los condilomas causando una necrosis celular epidérmica. Para ello se han utilizado varios métodos de enfriamiento, como el aerosol de nitrógeno líquido (criospray). Se aplica directamente durante 20 segundos y no es necesario el uso de anestésico local. Se necesitan habitualmente dos ciclos de tratamiento, y rara vez deja cicatriz. Se han descrito eficacias del 77 %, con recurrencias de un 30 %. Aunque la crioterapia requiere equipamiento especial y puede ser algo molesta, es una opción barata y segura, y casi de primera elección en el tratamiento de la mayoría de los condilomas, pudiéndose utilizar de forma segura en el embarazo (Palacio, 2000).

Cirugía. Puede estar indicada en lesiones aisladas, exofíticas o en casos de grandes masas condilomatosas, como el tumor de Buscke-Löwenstein.

Electrocoagulación. Es una técnica que utiliza un electrobisturí convencional, con anestesia local. Puede ser útil en lesiones aisladas y pediculadas.

Terapia con láser. Utiliza un emisor de rayos láser que produce una emisión de fotones al excitar moléculas de CO₂. Esta gran emisión de energía por unidad de superficie le confiere un elevado poder destructor. En lesiones externas se hace a nivel ambulatorio, generalmente es bien tolerada y la reepitelización no suele dejar cicatriz. Su mayor limitación radica en el alto coste del equipo.

Vacunas profilácticas

La reciente comercialización de dos vacunas frente al VPH en el mercado español y la recomendación del Ministerio de Sanidad y Consumo de España de vacunar a las niñas de edades comprendidas entre los 9 y los 14 años han modificado el panorama preventivo frente al VPH actual y futuro. El objetivo de esta vacunación es la prevención primaria de la patología dependiente del VPH, fundamentalmente el cáncer de cuello uterino, el de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe, y en el caso de la vacuna tetravalente, además, las verrugas genitales y la papilomatosis respiratoria recurrente.

Guerra Tapia A, et al. El virus del papiloma humano. Repercusión en la patología dermatológica de las nuevas vacunas

Actualmente existen, pues, dos vacunas profilácticas de VPH basadas en partículas semejantes a virus (*virus like particles*, VLP), elaboradas con VLP del fragmento L1 de la cápside del VPH: la vacuna bivalente frente a los VPH 16 y 18 y la tetravalente frente a los tipos 6, 11, 16 y 18. Se deben utilizar tres dosis: una inicial, otra al mes y otra a los 6 meses. La indicación etaria comprende a las niñas de 11-12 años, aunque se propone que se extienda desde los 9 hasta los 26 años.

La vacuna tetravalente, de nombre comercial Gardasil[®], comercializada por Sanofi Pasteur, es activa frente a los tipos 6, 11, 16 y 18, y muestra una eficacia del 96 % frente a infección persistente, del 100 % a los 5 años frente a neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 2-3 y a los 18 meses frente a neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) y verrugas genitales, ya que la gran mayoría de los condilomas están producidos por los VPH 6 y 11.

La vacuna bivalente, de nombre comercial Cervarix[®], comercializada por GlaxoSmithKline, es activa frente a los tipos 16 y 18, y contiene MPL (ASO4), un liposacárido que aumenta la respuesta inmunogénica. La eficacia es del 100 % a los 5 años frente a infección persistente y CIN.

Existen en curso estudios que evalúan la protección cruzada frente a otros tipos de VPH, destacando el 45 y el 31, el tercer y cuarto tipo oncogénico más prevalente en el mundo, y también el 52 y el 58.

No obstante, también pueden vacunarse las mujeres afectadas por la infección, ya que probablemente están infectadas por un determinado tipo de virus, y con la vacuna pueden evitar la infección por los restantes.

En cualquier caso se plantean todavía algunas dudas:

- ¿Cuánto durará la protección de la respuesta inmunitaria?
- ¿Cuál será el comportamiento de los genotipos virales no incluidos en las vacunas?
- ¿Se relajará la práctica del «sexo seguro»?
- ¿Habrán como en otras enfermedades «ricos y pobres»?

El futuro nos dará las respuestas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guerra Tapia A. Infección por el virus del papiloma humano en el 2002. Monografías de dermatología 2002; n.º ex. (vol. XV):71-8.
2. Guerra Tapia A, Boch X, Cararach M, Comino R, Hernández F, Nogueira JM, et al. (Foro VPH). Documento de consenso. Infección por el virus de papiloma humano (VPH). Prog Obstet Ginecol. 2001;44:289-323.
3. Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Muñoz N, Shah KV. Prevalence of penile HPV DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. J Infect Dis. 1997;176:353-61.
4. Guerra Tapia A, González-Guerra E. Revisión. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) en los niños. Ped Rur Ext. 2002;296:21-5.
5. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsagué X, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. J Clin Pathol. 2001;54:163-75.
6. Allen M, Siegfried EC. The natural history of condyloma in children. J Am Acad Dermatol. 1998;39:951-5.
7. Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, De Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. J Natl Cancer Inst. 1996;88(15):1060-7.
8. Palacio López V. Infección VPH en el área genital. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Madrid: 3M España; 2000.
9. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. Int J STD&AIDS. 1998;9:571-8.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR. 1998;47(N.º RR 1).