



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
ÚLTIMOS AVANCES EN EL
CONOCIMIENTO DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO**

Autores: María Seivane Castaño y Catalina Trian Sbert

Fecha: Junio 2019

Tutor: Ana Cosín Borobio

ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Abstract	2
3. Introducción y antecedentes	2
3.1 Introducción al VPH	2
3.2 Introducción al tratamiento y prevención del VPH	3
4. Objetivos	4
5. Metodología	4
6. Discusión	4
6.1 Enfermedad producida por el VPH	4
6.2 Detección del VPH	6
6.3 Factores de riesgo	8
6.4 Prevención y tratamiento	8
6.4.1 Vacunación en mujeres infectadas	11
6.4.2 Vacunación en varones	11
6.4.3 Tratamiento una vez adquirida la infección	12
6.5 Papel del farmacéutico	12
6.6 Impacto social del VPH	13
7. Conclusiones	16
8. Bibliografía	18

1. Resumen

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es un virus desnudo perteneciente a la familia Papilomavirus que se transmite por vía sexual y cuyas alteraciones más frecuentes afectan a las mucosas genitales. Existen más de cien cepas de este virus y dependiendo de cuál sea, se producen diferentes tipos de afectaciones, unas más graves que otras. Las más conocidas son las famosas verrugas genitales; y dentro de las más graves destaca el cáncer de cuello de útero.

En el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica de los aspectos más importantes acerca de este virus, tanto clínicos como sociales. Con respecto a los clínicos, se trata su patogenidad explicando en detalle las afecciones más importantes; también se incide sobre las pruebas de detección del virus en el organismo, y sobretodo se realiza una revisión de las vacunas aprobadas y sus recomendaciones para la prevención de la infección por el Virus del Papiloma Humano.

Entre los aspectos sociales reflejados en este documento destaca el papel que debe adoptar el profesional farmacéutico en la oficina de farmacia a la hora de dispensar la vacuna a los pacientes que la requieran. Por último se comenta la prevalencia a nivel mundial que presenta la infección por el VPH.

2. Abstract

Human Papilloma Virus (VPH) is a naked virus, which belongs to the Papilloma virus family, considered as Sexual Transmission Disease whose main alterations affect directly to the genital mucous. There are more than 100 existing stains of this virus, and depending on which of those stains we are referring to, different types of alterations may occur, ones more dangerous than other. The best well known are the genital warts; and the most dangerous one is the uterine cervix cancer.

On this paper, we are going to proceed with a bibliographic study from the different and most important aspects regarding this virus, both clinic and social aspects. Regarding clinic ones, we are going to explain its pathogenesis with the main details of its affections. The study is also going to come into play on the detection prove of the virus on the human body. It will specially come into the approved vaccines and its recommendations for the virus to be prevented.

For what concerns the social features, it is very important the patients require the chemist professional function once the vaccine dispensary. Last but not least, this paper shows the Human Papillomavirus worldwide incidence.

3. Introducción y antecedentes

3.1 Introducción al Virus del Papiloma Humano

El Virus del Papiloma Humano (VPH) pertenece a la familia Papilomavirus. Generalmente afecta a las mucosas y se transmite por vía sexual. Este tipo de virus no posee envoltura y tiene un diámetro de 52 a 55nm aproximadamente. Sus partículas virales están compuestas por una cápside proteica, formada a su vez por las proteínas L1 y L2. Estas proteínas se disponen de manera que forman capsómeros. Dentro de esta cápside se encuentra una doble hebra de ADN circular constituido por ocho genes y una región no codificante denominada LCR. Esta región no codificante presenta puntos de unión para factores proteicos y hormonales del hospedador necesarios para que el virus pueda realizar su ciclo de replicación.^[12]

El genoma del VPH, está formado por dos tipos de genes. En primer lugar se encuentran aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección, denominados genes E (E1, E2, E4, E5, E6 y E7); y por otro lado, aquellos genes que son codificados en las etapas tardías del ciclo, éstos son los genes L (L1 y L2). Los genes tempranos codifican proteínas

que intervienen en la replicación y determinan su capacidad carcinogénica mientras que los genes tardíos codifican las proteínas estructurales de la cápside viral.^[12]

Existen más de ciento cincuenta tipos. Dentro de la gran variedad se diferencian en dos grupos, aquellos que provocan afecciones extragenitales y un segundo grupo que se refiere a infecciones genitales. En este último grupo se pueden clasificar a su vez, en virus de alto y bajo riesgo.

Los virus pertenecientes al grupo de alto riesgo son aquellos que desencadenan un proceso de cáncer mientras que aquellos considerados en el grupo de bajo riesgo son los responsables de las conocidas verrugas genitales.

Además, dependiendo del serotipo del virus se ha visto que afecta a diferentes partes de nuestro organismo. Esto se ve reflejado en la siguiente tabla.

Tipo de VPH	Tejido afectado
Cutáneos	
1, 4	Verruga plantaris
2, 4	Verruga vulgaris
3, 10	Verruga plana
5, 8, 14, 17, 20	Epidermodisplasiaverruciformis
7	Verruga del carnicero
41	Carcinoma de células escamosas cutáneas
Mucosos	
6	Condiloma acuminado
11	Papiloma laríngeo
13, 32	Hiperplasia epitelial
16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56	Carcinoma de cérvix
30	Carcinoma laríngeo
39	Carcinoma de cérvix y pene
34, 58	Neoplasia intraepitelial del cérvix
40	Neoplasia intraepitelial de cérvix y pene
42	Papiloma vulvar
43	Hiperplasia vulvar
44	Condiloma vulvar
54	Condiloma acuminado
55	Papulosis
57	Neoplasia intraepitelial del cérvix
59	Neoplasia intraepitelial de vulva

Tabla 1. Afecciones en función de la cepa de VPH. Elaboración propia

La prevalencia de la infección por VPH es igual en ambos sexos y los dos pueden ser portadores asintomáticos y forma de transmisión genital de este virus.

El VPH se considera una de las enfermedades de transmisión sexual más común en la población en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de cérvix provocado por el VPH es la segunda causa de mortalidad femenina por cáncer a nivel mundial, con unas 300.000 muertes anuales.^[20]

3.2 Introducción al tratamiento y prevención del Virus del Papiloma Humano

En los últimos meses se han registrado multitud de alertas de Salud Pública por parte de varias agencias internacionales que velan por la sanidad global, entre ellas la OMS, de un

aumento en la incidencia del cáncer de cuello de útero o cérvix derivado de la infección por VPH.

La vacunación a nivel sistemático contra el VPH es considerada actualmente como la intervención más eficaz para el tratamiento de la infección y la prevención de las enfermedades relacionadas con el VPH. Además del cáncer de cuello de útero, ya mencionado anteriormente, el VPH puede producir otros cánceres genitales y extragenitales (cabeza y cuello y ano), verrugas en la misma región y papilomatosis respiratoria recurrente.

En la actualidad se encuentran disponibles tres vacunas:

- Bivalente: protección contra serotipos 16 y 18
- Tetravalente: actúa contra serotipos 6, 11, 16 y 18
- Nonavalente: protege contra las verrugas genitales y los serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58

Todas estas vacunas se explicarán de forma más detallada en apartados posteriores. Cabe destacar que las dos primeras protegen contra el 70% de los procesos cancerosos y la última de ellas puede proporcionar hasta un 100% de protección. Las vacunas tetra y nonavalente protegen también contra las verrugas genitales.

4. Objetivos

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el VPH debido a que en los últimos años se han dado grandes avances en el conocimiento y la concienciación a nivel social acerca de este virus. En este documento se pretende realizar una presentación general del virus centrándose más en su prevención e impacto social; y describir el papel que representa el profesional farmacéutico en relación al VPH.

5. Metodología

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos científicas como Pubmed, Dialnet y Botplus, entre otras.

Las palabras clave para la realización de este trabajo han sido: Virus del Papiloma Humano (VPH), verrugas genitales, cáncer de cérvix, prevención, vacunación.

6. Discusión

6.1 Enfermedad producida por el VPH

Dentro de las enfermedades que puede producir el VPH encontramos las verrugas genitales y el cáncer (enfermedad maligna).

Las diferentes enfermedades malignas que causarían serían: cáncer de cuello de útero, cáncer de ano, cáncer de vulva, cáncer de vagina, cáncer de pene, algunos tipos de cáncer oral y garganta.

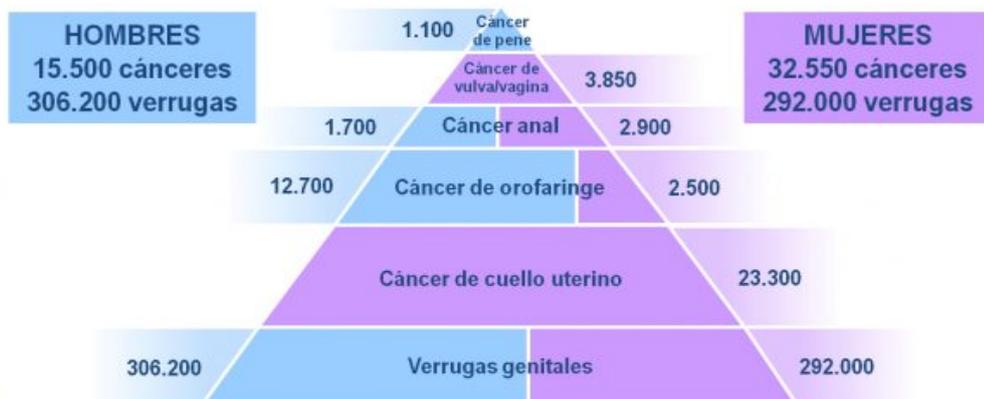


Figura 1. Número de casos de verrugas genitales y tipos de cáncer provocados por VPH (6,11,16,18) cada año en Europa.^[8]

En referencia a las verrugas genitales, son una enfermedad de transmisión sexual causada por el VPH. Normalmente estas verrugas aparecen como una serie de bultos en el área genital. Las verrugas genitales se consideran ITS (Infecciones de Transmisión Sexual) debido a que si una persona contrae la infección, no necesariamente tiene que desarrollar una enfermedad.

Los síntomas y signos de esta ITS son:

- Pequeñas inflamaciones de color piel o grisáceo en la zona genital
- Aparecen verrugas, tanto en grupo como de forma solitaria
- Picazón en la zona genital
- Sangrado durante el coito

En la mujer suelen aparecer dentro de la vagina, en la vulva o alrededor del ano.

En los hombres, son menos comunes. Aun así pueden aparecer en la punta del pene, en la zona anal, en el escroto, en el muslo o en la ingle.

Las verrugas genitales también se pueden desarrollar en la boca o en la garganta de una persona por contacto sexual oral con una persona infectada.

Existen diversos tratamientos para la eliminación de las verrugas genitales, pero la infección que las produce no se puede curar, ya que aún eliminándolas con tratamientos como la crioterapia, el láser o el tratamiento de escisión electro quirúrgica, el virus continúa viviendo dentro del organismo y en la mayoría de las ocasiones las verrugas vuelven a aparecer. Hasta que se desarrolla inmunidad natural contra el serotipo que las ha producido.

Con respecto al cáncer, se define como el grupo de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo.^[19]

Como se ha mencionado anteriormente, el cáncer es una de las complicaciones malignas del VPH, siendo el más común el cáncer cervical.

Pero existen una serie de lesiones que preceden a la aparición del cáncer. Éstas se denominan “lesiones premalignas” o SIL (lesión escamosa intraepitelial) o CIN (neoplasia cervical intraepitelial); las cuales las podemos clasificar en alto grado (HSIL/CIN2-3) o bajo grado (LSIL/CIN1).

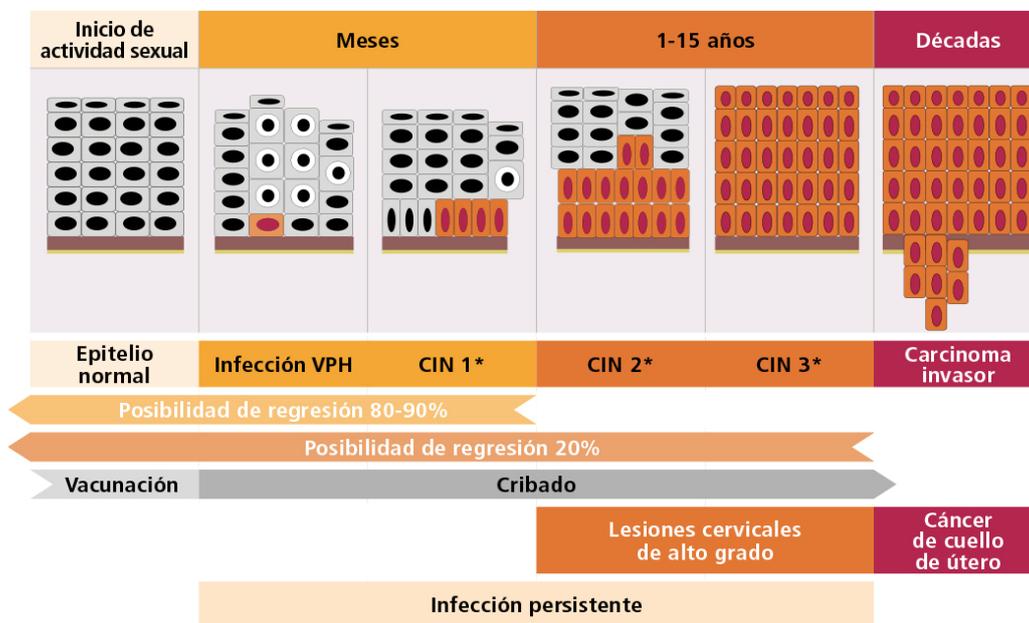
En la mayoría de ocasiones las CIN1 se resuelven de manera espontánea (con una regresión entre el 80-90%) sin la necesidad de iniciar ningún tipo de tratamiento.

Sin embargo, las CIN2-3 son las persistentes con un porcentaje bajo de resolución espontánea (20%) y elevada probabilidad de transformarse en lesión maligna.

El desarrollo de CIN2-3 generalmente es muy lento y comienza como una afección precancerosa llamada displasia. Esta afección se puede detectar por medio de una citología vaginal y es 100% curable. Pueden llegar a pasar años para que la displasia se convierta en cáncer cervical.

Por tanto, se puede afirmar que el desarrollo del cáncer es altamente infrecuente dentro de un fenómeno cada vez más común en nuestra sociedad (la infección por VPH).

La mayoría de las mujeres a quienes se les diagnostica un cáncer cervical en la actualidad no se han sometido a citologías vaginales regulares, o no han tenido un seguimiento por resultados anormales en éstas.^[2]



*CIN (Neoplasia Cervical Intraepitelial)

Figura 2. Desarrollo del cáncer en el epitelio cervical.^[4]

La infección persistente por alguno de los tipos más oncogénicos de VPH (16 y 18), es la mayor causa de los cánceres de cérvix que aprovechan la maquinaria celular para replicarse. El 90% de estos cánceres son de células escamosas y se forman en la zona de transformación del exocérnix. Una vez que alcanzan las células de la capa basal, pueden permanecer de forma episomal, en estado latente o bien dejar la latencia y aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. Así, paralelamente a la maduración celular, los VPHs expresan sus propios genes de forma secuencial.

Una vez instaurado el cáncer invasor la evolución del cáncer podría seguir de la siguiente manera:

1. Dentro del cuello uterino: un pequeño foco de cáncer microinvasor se propaga hasta ocupar todo el cérvix. Puede ser ulceroso, exofítico (hacia fuera) o infiltrante (hacia dentro), aunque suelen ser mixtos
2. Hacia las estructuras adyacentes: puede producirse en todas direcciones, hacia la vagina, hacia el útero, lateralmente hacia los tejidos que sostienen el útero en la pelvis y a los uréteres, hacia el recto o hacia la vejiga.
3. Vía linfática: puede existir la propagación a los ganglios linfáticos pelvianos, cuando el cáncer se mantiene confinado dentro del cérvix.
4. Metástasis distantes por las vías sanguínea y linfática: las células malignas pueden diseminarse a través del sistema vascular y linfático creando metástasis a distancia en hígado, huesos, pulmones y cerebro.^[21]

6.2 Detección del VPH

La detección del virus del papiloma humano es muy importante ya que muchas mujeres padecen durante meses, incluso años de forma silente la infección, es decir, sin dar síntomas. Muchas veces las defensas del propio organismo consiguen eliminarlo, en este caso, se convierte en una infección transitoria sin daño alguno.

Sin embargo, entre un 10-15% de la población que padece la infección no consigue eliminarla y esta persistencia a lo largo del tiempo se convierte en uno de los principales factores de riesgo para padecer futuras lesiones premalignas que si siguen desarrollándose pueden llegar a provocar cáncer.

Existen por otra parte diferentes factores que contribuyen a la persistencia de la infección, como puede ser el tabaquismo, alteraciones en el sistema inmune (inmunodepresión), toma prolongada de anticonceptivos o elevado número de embarazos.

Para la detección del virus hay que tener en cuenta que tras la infección del VPH, éste puede permanecer inactivo durante un largo período de tiempo por lo que su detección puede evidenciarse años después.

La prueba para detectar el VPH mide, en realidad, si el virus se está multiplicando en ese momento, en el lugar del que hacemos la toma de muestra.

Con el fin de entender cómo evoluciona el virus en el organismo, es necesario tener en cuenta dos conceptos:

- Aclaramiento: cuando un paciente pasa de dar un resultado positivo, a uno negativo en el laboratorio. Esto, significa que el virus: o ha desaparecido, o no se está multiplicando en ese momento. El paciente suele pensar que el virus ha desaparecido.
- Latencia: cuando el virus ha quedado en situación inactiva, y aparecen las condiciones necesarias para una reactivación, el virus puede manifestarse de nuevo. Este hecho no significa que el paciente se haya vuelto a contagiar.

Los diferentes procedimientos de cribado de la enfermedad forman parte de la prevención secundaria con el objetivo de detectar mujeres con infecciones por VPH, lesiones precancerosas y estadios tempranos de la enfermedad ya que la detección y el tratamiento precoz de las mismas podría reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix.

Entre los tipos de cribado destacan:

- La prueba del VPH, consiste en que el médico o enfermero introduce un espéculo en la vagina. El espéculo se abre para separar las paredes de la vagina y así poder ver el cuello uterino. A continuación, el médico recoge con un cepillo adecuado unas pocas células del cuello y las células se envían a un laboratorio para analizarlas. Se determina ADN viral en esa muestra por técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa).
- Prueba Papanicolaou o citología: se puede realizar al mismo tiempo que la anterior y presentan el mismo procedimiento pero en este caso, se detectan posibles cambios celulares provocados por VPH o no, pero no se detecta el virus.

Estas pruebas se basan en el estudio de células recolectadas del cuello uterino. El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical de forma adecuada y mantenida ha conseguido reducir hasta un 80-90% la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix.^[2]

En España, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), recomienda realizar estas pruebas salvo algunas excepciones:

- Antes de los 25 años: Ninguna prueba de cribado
- Entre 25 y 30 años: Citología cervical cada 3 años
- Entre 30 y 65 años: Prueba VPH cada 5 años o Prueba VPH y citología (co-test) cada 5 años o citología cada 3 años.
- A partir de los 65 años: Finalizar cribado si cribado previo adecuado y negativo durante 10 años.
- Antecedentes de lesión de alto riesgo: Continuar el cribado al menos 20 años
- En pacientes inmunodeprimidas:
 - Citología a partir de los 21 años
 - Co-test a partir de los 30 años^[1]

Si en la citología saliese un resultado anormal o la prueba VPH diera positiva para virus de alto riesgo significaría que la paciente podría ser portadora de una lesión premaligna en el cuello de útero y someterse a pruebas mas detalladas para confirmar la posible lesión:

- **Colposcopia:** es una técnica indolora, con una óptica se visualiza ampliado el cérvix y se observa si ha producido alguna lesión significativa y la extensión que tiene.^[1]
- **Biopsia de cuello de útero** sería el diagnóstico definitivo de una lesión pre maligna en el cuello de útero, consiste en obtener un pequeño fragmento del tejido del cuello del útero para que se estudie en anatomía patológica.^[1]
- **Microcolposhisteroscopia:** es un endoscopio de óptica muy fina, con un microscopio de contacto, con el que se puede ver si la lesión se introduce en canal cervical o no.^[1]
- **Lgrado endocervical (LEC):** consiste en raspar el endocérvix con el fin de obtener una pequeña muestra de células que no son visibles a simple vista o por colposcopia. Al igual que la biopsia, se envía al laboratorio de anatomía patológica para examinarla. Se utilizaría esta técnica cuando se sospecha de las lesiones premalignas no visibles a simple vista o por colposcopia y cuando la biopsia no ha sido concluyente y se sigue sospechando de lesión maligna.^[1]

6.3 Factores de riesgo

El VPH inicia su ciclo en las células situadas en las capas basales del epitelio. Esta infección es transmisible por contacto entre piel y mucosas, tanto en los genitales como en la cavidad oral y en región anal.

Existen variedad de factores que aumentan el riesgo de infección por VPH. La mayoría de ellos son comunes al resto de infecciones de transmisión sexual. Encontramos:

- Múltiples parejas sexuales
- Individuos inmunodeprimidos
- Tener contacto sexual sin protección. Sobre este punto es necesario prestar atención ya que el VPH puede infectar las partes que no estén cubiertas por el preservativo por lo que no es un método 100% seguro y eficaz.
- También hay que tener en cuenta que la mayor probabilidad de contagio se da en los primeros años de vida sexual por lo que entre un 20-30% de las mujeres antes de los 30 años son portadoras del virus.
- Por último, podemos considerar como factor de riesgo de padecer las complicaciones malignas el hecho de no realizar pruebas de detección del VPH y cribado.

6.4 Prevención y tratamiento

Existen diferentes medidas que ayudan a evitar o prevenir la enfermedad, algunas amortiguan la enfermedad como puede ser la circuncisión o el uso del preservativo (disminuye pero no la evita, existe posibilidad de contagio) y otras medidas como la vacunación, la monogamia absoluta de por vida o la abstinencia total que la evitan.

Las medidas de prevención las clasificamos en:

- **Prevención Primaria:**^[13]
 1. La abstención sexual absoluta, o la monogamia desde el inicio y de por vida. Estrategias poco factibles en la sociedad actual.
 2. El uso de preservativo disminuye la transmisión pero no la evita. Se trata de un virus que vive en los epitelios, piel y mucosas. El preservativo, masculino o femenino deja zonas sin cubrir.

3. La vacunación proporciona inmunidad duradera contra los tipos que contiene. Esta inmunidad no se produce con la infección natural, dado que el virus no pasa a sangre y no genera anticuerpos duraderos.

Estas vacunas se basan en partículas que semejan al virus (VLP) y que están formadas por componentes de la superficie de los VPH. Estas partículas no son infecciosas porque les falta el ADN del virus pero se parecen mucho al virus natural, y los anticuerpos contra esas partículas tienen también actividad contra el virus natural. Se ha descubierto, que son muy inmunogénicas, lo que significa que causan una gran producción de anticuerpos por el cuerpo y por tanto son muy eficaces. Es importante destacar que estas vacunas no protegen contra otras ITS ni tampoco tratan infecciones ya existentes del VPH. Las vacunas suelen presentar efectos secundarios leves como puede ser enrojecimiento, dolor u hinchazón en la zona de inyección de la vacuna. A veces, se producen mareos o desmayos. También dolor de cabeza, vómitos, debilidad o fatiga.

La vacunación sistemática frente al VPH actualmente se considera la intervención más eficaz y segura para el control de la infección y la prevención de la carga de enfermedad asociada al VPH.

Existen actualmente tres tipos de vacunas comercializadas en España. Todas ellas se fabrican a partir de partículas de L1 Virales, lo que confiere una respuesta inmune muy superior a la esperada por la inmunidad natural.

- **Bivalente (Cervarix®)** protege frente se dirige a los tipos 16 y 18 del VPH.
- **Tetravalente (Gardasil®)** protege frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.
- **Nonavalente (Gardasil 9®)** protege frente a los mismos tipos de VPH que la vacuna tetravalente (6, 11, 16 y 18), pero también a 31, 33, 45, 52 y 58.

Su posología sería la siguiente:

	CERVARIX®	GARDASIL®	GARDASIL 9®
Cepas	16,18	6,11,16,18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52,58
Pautas	0, 6 meses (9-14 años)	0, 6 meses (9-14 años)	0, 6 meses (9-15 años)
	0, 1, 6 meses (>14 años)	0, 2, 6 meses (>14 años)	0, 2, 6 meses (>15 años)

Tabla 2. Posología de las diferentes vacunas contra el VPH.^[16]

Frente la vacunación existen una serie de recomendaciones empleadas por la sociedad americana del cáncer en las que encontramos:

1. La vacunación rutinaria contra el VPH debe iniciarse a los 11 o 12 años de edad, con cualquiera de las tres vacunas disponibles.
2. La vacunación contra el VPH puede proporcionar protección contra la infección con los tipos de vacuna contra el VPH que aún no se han adquirido. La vacunación de los varones se recomienda con tetravalente o nonavalente.
3. Se recomienda también a las mujeres y hombres de 13 a 26 años de edad que no han sido vacunados previamente o que no han completado la serie de 3 dosis, especialmente si éstos tienen relaciones sexuales con hombres o están inmunodeprimidos.

4. La vacunación no tiene ningún efecto terapéutico sobre una infección por VPH existente, una lesión precancerosa asociada al VPH, cáncer o verrugas anogenitales.
5. No se recomiendan su uso en mujeres embarazadas.
6. Las mujeres vacunadas frente al VPH (prevención primaria) deben seguir realizándose cribado del cáncer de cérvix.

– **Prevención secundaria**

Son las actuaciones a detectar enfermedad maligna de forma temprana, para tratarla y aumentar las posibilidades de curar al paciente:

1. Revisiones ginecológicas periódicas.
2. Reducir las relaciones sexuales promiscuas.
3. Uso del preservativo en cada relación sexual.
4. No fumar.
5. Dieta equilibrada y ejercicio físico.

Hay que destacar que dentro de las revisiones ginecológicas periódicas la realización de pruebas para la detección del VPH, la realización del test Papanicolaou. En caso de dar pruebas positivas tanto a células anormales como a la presencia de virus de alta prevalencia en cáncer realizar colposcopias y biopsia cervical. (Todas las pruebas se encuentran explicadas en el punto 6.2).

A continuación se muestra un tabla resumen de la información sobre las vacunas explicada anteriormente:

Características	Bivalente (CERVARIX®)	Tetravalente (GARDASIL®/SILGARD®)	Nonavalente (GARDASIL 9®)
Tipo de vacuna	Recombinante de la proteína L1 de la cápsida	Recombinante de la proteína L1 de la cápsida	Recombinante de la proteína L1 de la cápsida
Cepa de VPH	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Enfermedad de la que protege	Cáncer de cérvix Lesiones genitales premalignas de vulva y vagina	Cáncer de cérvix Lesiones genitales premalignas de vulva y vagina Verrugas genitales	Cáncer de cérvix Lesiones genitales premalignas de vulva y vagina Verrugas genitales
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular
Vida media	48 meses entre 2-8°C	36 meses entre 2-8°C	36 meses entre 2-8°C
Contraindicaciones	Reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna Fiebres altas Mujeres embarazadas	Reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna Fiebres altas Mujeres embarazadas	Reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna Fiebres altas Mujeres embarazadas

Tabla 3. Información resumida sobre tipos de vacunas contra VPH. Elaboración propia

6.4.1 Vacunación en mujeres infectadas

Según recomendaciones de la CDC las mujeres que tienen una infección de VPH o un resultado anómalo en las pruebas que pueda indicar infección, estas mujeres reciben la vacunación contra el VPH si éstas pertenecen al grupo de edad apropiado. Esto se debe a que las vacunas pueden protegerles contra los virus de alto riesgo que todavía no están en su cuerpo.^[2]

A pesar de ello, a estas mujeres se les deberá informar que la vacunación no las curará de la infección actual por VPH que pudieran tener. Ya que hay que recordar que las vacunas no tratan las infecciones.

Así pues es probable que alguien que haya estado expuesto al VPH todavía obtenga algún beneficio de la vacunación, aún ya teniendo la infección por uno o más tipos de virus de VPH que estén incluidos en las vacunas.

Comunidad Autónoma	Indicaciones vacunales
Asturias	Mujeres inmunocomprometidas hasta los 26 años
Cataluña	Mujeres infectadas por VIH hasta los 26 años
Islas Baleares	Mujeres sometidas a conización por CIN2+ o por adenocarcinoma <i>in situ</i>
Islas Canarias	Mujeres sometidas a conización de 25 a 45 años Mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal de 18 a 65 años
La Rioja	Mujeres sometidas a conización hasta los 50 años por CIN2+ o por adenocarcinoma <i>in situ</i> en los últimos 6 meses o que estén programadas para la misma, y con resultado positivo de infección por tipos oncogénicos de VPH mediante PCR
Madrid	Mujeres sometidas a conización por CIN2+ en los últimos 3 años, hasta los 45 años; la vacuna se administrará lo antes posible una vez realizado el diagnóstico. Se puede vacunar antes, durante o después del tratamiento.
Murcia	Mujeres sometidas a conización con los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Proceso escisional por CIN 2+ o por adenocarcinoma <i>in situ</i>; • Intervalo máximo de un mes entre tratamiento y solicitud de la vacunación; • Edad comprendida entre los 20 y 45 años; • Determinación previa de infección por oncotipos VPH y seguimiento posterior mediante citología y determinación VPH
Navarra	Mujeres mayores de 26 años no inmunizadas previamente, sexualmente activas, y con indicación médica por: <ul style="list-style-type: none"> • Haber sido sometidas a conización; • Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, incluida la infección por VIH; • Enfermedades que requieran o puedan requerir tratamiento con fármacos inmunosupresores • Trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos.

Figura 3. Vacunación selectiva frente a VPH. Recomendaciones según CCAA en España.^[3]

6.4.2 Vacunación en varones

Siguiendo con la estrategia de la vacunación, una medida que ya se está llevando a cabo en algunos países como Noruega, Italia o Australia, es la implantación de un sistema de vacunación para los hombres. De esta manera, los varones estarán protegidos contra las

verrugas genitales y los cánceres que afectan a su sexo como son el anal o el de pene. En estos países se administra la vacuna nonavalente en varones a partir de los 12 años.

6.4.3 Tratamiento una vez adquirida la infección

Una vez realizadas las pruebas preventivas de VPH, si se diagnostica lesión precursora de cáncer de cérvix la mujer debe tratarse con diferentes procedimientos:

- **Crioterapia:** consiste en la eliminación de la lesión premaligna mediante congelación. Para ello, se utiliza la crisonda (un disco metálico extremadamente frío), la cual se coloca sobre el cérvix y congela tanto zonas afectadas como áreas normales. Es un procedimiento que dura unos 15 minutos y suele tolerarse bien. Tras la congelación el área se regenera como epitelio normal.^[14]
- **Escisión electroquirúrgica con asa (LEEP):** se utiliza una herramienta en forma de asa de alambre delgado, el cual está accionado por una unidad electroquirúrgica. Consiste en un método de coagulación y extirpación al mismo tiempo. Se extirpa tanto la lesión como la zona de transición, luego se manda al laboratorio para ver la gravedad de la lesión. En este caso sí se utiliza anestesia y normalmente suele durar unos 30 minutos. Después de realizar el procedimiento la paciente debe quedarse en el hospital en observación ya que cabe la posibilidad de hemorragias.^[14]
- **Conización con bisturí frío (CKC):** mediante este procedimiento se extirpa una parte del endocérvix y otra del exocérvix en forma cónica. La lesión premaligna es la que va a determinar la cantidad de tejido que se va a extraer. La muestra se manda al laboratorio para ser examinada. En este caso la anestesia sería general y la duración es aproximadamente 60 minutos.^[14]

Sin embargo, si se llega a padecer la enfermedad maligna como el cáncer de cuello de útero existe tratamiento para combatir la enfermedad mediante radioterapia y quimioterapia administradas al mismo tiempo. Además podría realizarse una histerectomía radical y extracción de los ganglios linfáticos pélvicos con radioterapia a la pelvis o sin ésta más quimioterapia.

6.5 Papel del farmacéutico

El farmacéutico como profesional sanitario próximo a la población debería conocer la historia natural de la infección por VPH, debido a su frecuencia e impacto en la salud de la población.

A la hora de dispensar una vacuna, el profesional farmacéutico debe seguir una serie de pasos para llevar a cabo un buen proceso de dispensación.

Lo primero de todo es identificar al usuario. La vacuna contra el VPH está indicada para niñas a partir de los 9 años de edad aunque actualmente existe la posibilidad de vacunar también a niños a partir de 12 años. Sin embargo, esta vacuna sólo está financiada en niñas de la edad mencionada.

Además, el farmacéutico tendrá que verificar los criterios de no dispensación que pudieran surgir de la vacuna. Entre estos criterios encontramos las contraindicaciones de las vacunas (reacción anafiláctica anterior o hipersensibilidad), y los criterios administrativos. En este punto es importante recordar que en el Real Decreto 1718/2010 de 17 de diciembre sobre receta médica y órdenes de dispensación consta que por cada receta debe prescribirse un único medicamento y un único envase. Una vez verificados estos criterios, el farmacéutico deberá preguntar si es la primera vez que se va a administrar dicha vacuna. En caso

afirmativo, se deberá entregar la ficha de información al paciente y se le comunicarán los siguientes aspectos:

- Precauciones y advertencias antes de administrar la vacuna
- Posibles reacciones adversas y su tratamiento
- Conservación de la vacuna
- Pauta posológica

En el caso de que no sea la primera dosis, será necesario comprobar:

- Dispensar la misma especialidad que se le administró anteriormente
- Confirmar que el paciente no tuvo reacciones adversas en la dosis anterior
- La pauta posológica debe ser la correcta y debe haber transcurrido el intervalo de dosis^[14]

Por lo tanto, desde su posición puede ayudar a brindar un conocimiento, basado en la evidencia, que fomente los hábitos saludables como el uso del preservativo, la importancia de la vacunación y el cese del tabaquismo, entre otros.

Es importante que conozca los factores de riesgo asociado a medicamentos como el uso de anticonceptivos ya que estos aumentan la probabilidad de si producir enfermedad maligna una vez infectado por VPH.

También es importante que el farmacéutico informe del beneficio a nivel colectivo e individual de la vacunación en varones ya que al estar ellos protegidos ayudan a los no protegidos.

6.6 Impacto social del VPH

De acuerdo con los datos más recientes procedentes de IARC GLOBOCAN 20.122, el cáncer de cérvix es el cuarto tipo de cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial.

Mundo	África	Este de Asia	Oeste y Asia Central	Europa	Norte América	Sur y América Central	Oceanía
16	16	16	16	16	16	16	16
18	18	18	18	18	18	18	18
58	45	58	45	31	45	31	45
33	33	52	33	33	31	45	73
45	35	33	31	45	33	33	39
31	52	31	35	35	52	58	35
52	51	45	58	58	35	52	31
35	31	59	52	52	39	35	53
59	58	39	56	73	59	39	33
39	68	35	59	39	58	59	52

Tabla 4. Prevalencia de los serotipos de VPH agrupados geográficamente.^[5]

Se estima que cada año aparecen aproximadamente 528.000 nuevos casos y más de 266.000 muertes por este tipo de cáncer. Más del 85% de los nuevos casos y muertes ocurren en países en vías de desarrollo, debido en parte a que la detección, el cribado y el tratamiento no son accesibles para la población de estos países.^[20]

Las regiones más afectadas incluyen el este de África, Melanesia, África Central y Sudáfrica. A menos que las medidas de prevención y control del cáncer cervical sean implantadas a nivel mundial con éxito, se estima que para el año 2030, aproximadamente unos 8.000.000 de nuevos casos serán diagnosticados anualmente. La mayoría de estos casos estarán localizados en países en vías de desarrollo. ^[20]

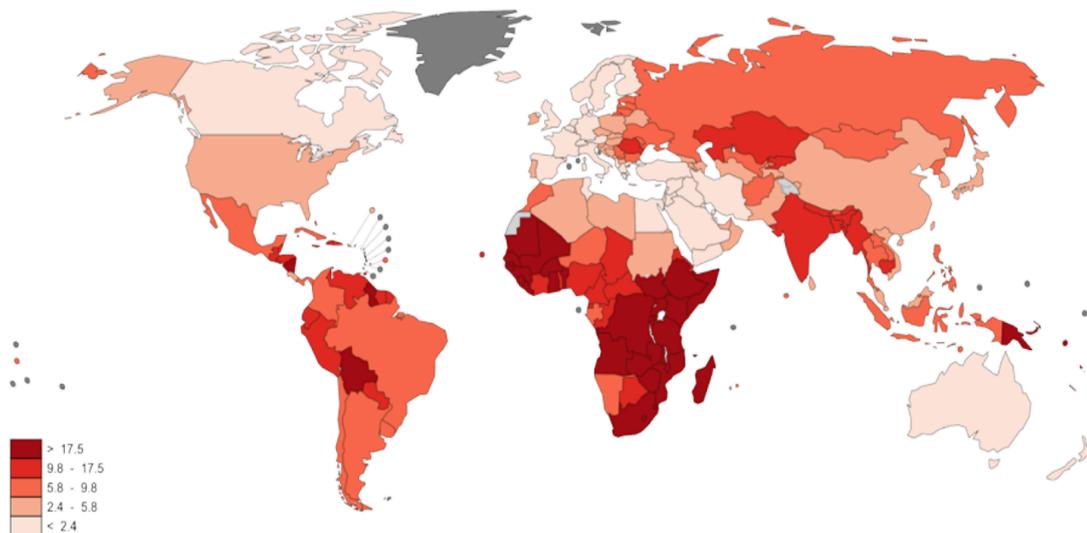


Figura 4. Porcentajes de mortalidad del cáncer cervical en el año 2012.^[20]

La OMS ha desarrollado una herramienta denominada HPV Vaccine Introduction Clearing House. Esta herramienta recoge publicaciones y otros importantes recursos de información sobre el VPH.

Su propósito es ayudar a las políticas de vacunación contra el VPH para desarrollar estrategias con el objetivo de implantar la vacunación contra este virus a todos los niveles.

Sus áreas de actuación son:

- Aprendizaje: enseñar a la población sobre el cáncer de cérvix, el VPH y sus vacunas
- Planificación: realización de un protocolo de implantación de un sistema de vacunación
- Captación: localizar a la población que va a ser vacunada
- Reparto: llegada de la vacuna al país correspondiente
- Comunicación: informar a la población sobre las ventajas y desventajas de las vacunas contra el VPH en base a estudios con evidencia científica

Introducir cualquier vacuna en un sistema de sanidad de un país requiere una gran planificación tanto política como financiera además de un buen plan de comunicación que llegue a la mayor cantidad de población posible. Para facilitar este proceso, existe otra herramienta desarrollada también por la OMS para dar cobertura financiera de cinco años de gastos para aquellos países que no cuentan con recursos suficientes para la implantación de la vacuna contra el VPH.

La prevalencia media en Australia, Canadá, Estados Unidos y Europa de infección por VPH en mujeres con citología normal es del 8,2 %. Esta prevalencia es mayor en las mujeres jóvenes y a los 25 años de edad se sitúa en torno al 25 %. A partir de los 30 años dicha tasa de infección se reduce al 5-10%.^[6]

Gracias a la implantación de las vacunas citadas anteriormente, se ha conseguido reducir el impacto de la infección por VPH y de sus correspondientes afecciones.

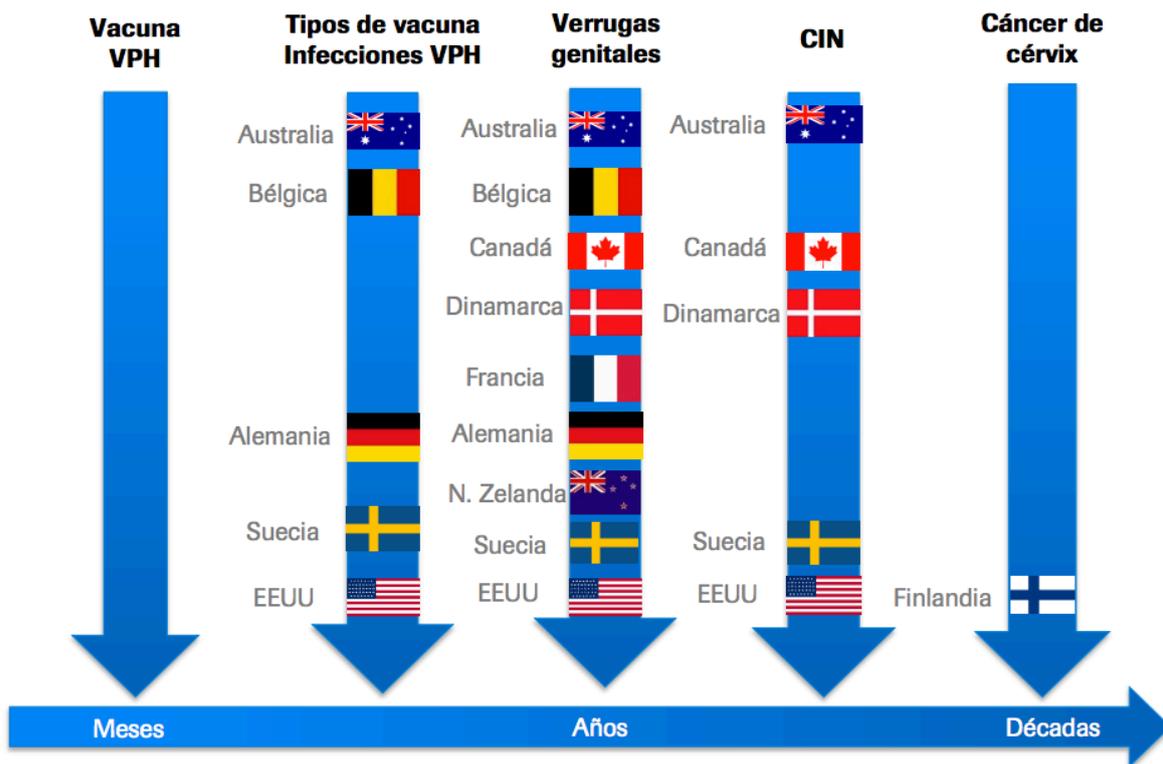


Figura 5. Efectividad vacunal contra el VPH.^[5]

En España, la prevalencia actual de la infección en mujeres es del 14 %. Es variable entre comunidades, siendo más alta en La Rioja, Murcia, Baleares, Navarra (superior al 15 %), y más baja en Cantabria, Asturias, Castilla y León y Castilla-La Mancha (inferior al 10 %).^[5]

En nuestro país, el cáncer de cérvix es un tumor con una baja incidencia y mortalidad, siendo las tasas de incidencia por edad de 5,2 por 100.000 y la mortalidad, 1,7 por 100.000. Estas cifras se atribuyen a la detección precoz mediante el test de Papanicolaou desde hace varios años. Por último, se estima una prevalencia de verrugas genitales de 182 casos por cada 100.000 personas, siendo mayor en varones.

	CERVIX	VAGINA	VULVA	ANO	PENE	OROFARINGE	Total
Casos Incidentes	2511	115	664	372	294	951	4907
Muertes	848	50	334	94	118	570	2024
Fracción atribuible a VPH	1	0,74	0,29	0,88	0,33 > 65 años	0,07 (hombres) 0,28 (Mujeres)	
Casos atribuibles a VPH	2511	85	193	327	97	95	3308

Figura 6. Impacto de los cánceres asociados al VPH en España en los años 2012-2013.^[2]

7. Conclusiones

Tras la realización de esta revisión bibliográfica sobre el VPH, se puede concluir que este virus provoca una serie de manifestaciones, unas más graves que otras, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años y que se han instaurado una serie de estrategias para su control.

En la actualidad, se estima que aproximadamente 630.000.000 de personas en todo el mundo podrían estar infectadas con el VPH; la infección afecta más a mujeres que a hombres. A nivel mundial, entre el 50% y el 80% de las mujeres sexualmente activas se infectan con el VPH, al menos una vez en la vida y por lo general, las mujeres contraen el VPH en el período que va desde los últimos años de la adolescencia hasta los inicios de los 30 años, se observa que el punto más alto de la infección por VPH coincide con el inicio de la vida sexual en las niñas y las mujeres jóvenes menores de 25 años. ^[6]

Organizaciones sanitarias como la OMS ofrecen diferentes medidas de prevención para evitar la transmisión de este virus. Todas estas estrategias de prevención han sido explicadas en los apartados anteriores, concretamente en el punto 6.4 de este documento. La más importante de todas ellas es la vacunación.

Con respecto a ella, la vacunación a nivel mundial contra este virus es la intervención más eficaz para reducir el riesgo de desarrollar las diferentes manifestaciones que desencadena el virus en el organismo. La vacunación protege tanto contra las lesiones de alto riesgo, como contra las de bajo riesgo.

Se ha comprobado que la vacuna contra el VPH reduce la incidencia del cáncer de cérvix (su manifestación más grave) en un 90%. Si se vacuna a la mayor proporción de población posible, se logrará frenar la evolución de la infección a cáncer de cuello de útero.

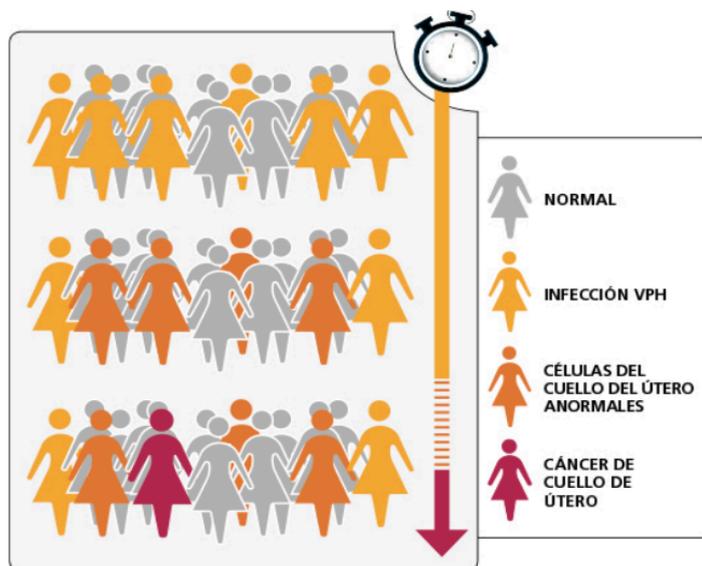


Figura 7. Evolución de la infección por VPH.^[3]

Como en la mayoría de las vacunas, se produce la inmunidad de grupo. Este fenómeno consiste en que la presencia de una elevada proporción de individuos inmunes en una población dificulta la transmisión del agente, ya que no hay sujetos susceptibles suficientes para mantener la circulación, y el proceso pasa a estar controlado.

Para potenciar este efecto de la inmunidad en grupo, en países como Australia, Italia o Noruega, ya se ha empezado a vacunar a los varones, de esta forma se podrá controlar el VPH de una forma más amplia y segura.

Con el fin de reducir las afecciones derivadas del VPH, se debe fomentar el cumplimiento por parte de la población del resto de medidas de prevención tales como la abstinencia sexual y el uso del preservativo. Para ello es necesario formar a dicha población sobre las consecuencias clínicas que puede ocasionar el VPH en el organismo humano. Este proceso de enseñanza podría llevarse a cabo a partir de campañas informativas a nivel mundial por parte de las autoridades sanitarias. En este punto de formación es donde entraría el papel del farmacéutico.

El profesional farmacéutico debe conocer las afecciones del VPH y sus factores de riesgo para poder informar a los pacientes y dar consejos de cómo evitarlos. Además deberá realizar los pasos correspondientes explicados en el apartado 6.5 para llevar a cabo una correcta dispensación de la vacuna en la farmacia comunitaria. De esta manera, con la colaboración de toda la población, tanto profesionales como ciudadanos, se podrán controlar las afecciones derivadas del VPH, tan presentes en la sociedad actual.

8. Bibliografía

1. AEPCC. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Asoc Española Patol Cerv y Colposc [Internet]. 2014 [cited 2019 May 4];1:1–56. Available from: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/01/AEPCC_revista02.pdf
2. AEPCC. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014 [Internet]. 2014 [cited 2018 Mar 14]. Available from: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC_revista01.pdf
3. Alemany L, Bayas JM, Borruel N, Campins M, Castellsagué X, Curran A, et al. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Publicaciones AEPCC. 2016.
4. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. aepcc.org » Infección por el VPH [Internet]. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. 2017 [cited 2019 May 4]. Available from: <http://www.aepcc.org/infeccion-por-el-vph/>
5. Aulario Roche - Post-Eurogin 2018. In [cited 2019 May 4]. Available from: <https://aulario.roche.es/chamilo/courses/SM009/index.php>
6. Comité asesor de vacunas. Virus del Papiloma Humano | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. agosto. 2018 [cited 2019 May 19]. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/virus-del-papiloma-humano>
7. del Rocío Rocha Rodríguez MA, Juárez MEJ, Jiménez MMR, Banda XGR, Sánchez M del RG, Valero PC. Identificación de factores de riesgo para contraer virus del papiloma humano en sexoservidoras. Rev Cuba Obstet y Ginecol [Internet]. 2012 [cited 2019 May 9];38(2):244–55. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000200011
8. Dos tipos de VPH asociados al cáncer cervical han disminuido desde la aparición de la vacuna (CancerEpidemiolBiomarkersPrev) | Univadis. [cited 2019 May 4]; Available from: <https://www.univadis.es/viewarticle/dos-tipos-de-vph-asociados-al-cancer-cervical-han-disminuido-desde-la-aparicion-de-la-vacuna-cancer-epidemiol-biomarkers-prev-657351>
9. García S, Domínguez-gil M, Gayete J, Rojo S, Muñoz JL, Echevarría C, et al. Prevalencia de virus del papiloma humano en mujeres españolas de un programa de cribado poblacional. Rev Esp Quim [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6];30(3):177–82. Available from: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/3/garcia10may2017.pdf>
10. Harper DM, Nieminen P, Donders G, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, et al. The efficacy and safety of TipapkinogenSovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. Gynecol Oncol [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 May 4]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825819304846>
11. Información sobre el Virus del papiloma humano [Internet]. [cited 2019 May 4]. Available from: http://cofhuelva.org/informacion-sobre-el-virus-del-papiloma-humano-vph-_aa35.html
12. Madrid extiende la vacuna del virus del papiloma humano a varios colectivos de hombres en riesgo | Univadis. [cited 2019 May 4]; Available from: <https://www.univadis.es/viewarticle/madrid-extiende-la-vacuna-del-virus-del-papiloma-humano-a-varios-colectivos-de-hombres-en-riesgo-666147>
13. Organización mundial de Salud. OMS | ¿Qué es la promoción de la salud? [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2019 May 25]. p. 1. Available from: <https://www.who.int/features/qa/health-promotion/es/>

14. Pardos B. Virus del Papiloma Humano. UMH Sapiens Divulg científica [Internet]. 2019 [cited 2019 May 6];(22): 10–2. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/hpv.html>
15. Protocolo de dispensación y recomendación de vacunas en farmacia comunitaria. [cited 2019 May 16] CIM Sevilla, Abril del 2018. Versión 2.3.
16. Vacunas D. Virus del Papiloma Humano (VPH). Enfermedades infecciosas Com [Internet]. 2013 [cited 2019 May 4];2013–5. Available from: <http://www.saludsexualparatodos.es/virus-del-papiloma-humano-vph/>
17. Vaqué Rafart J. Inmunidad de grupo. Significado e importancia. RevClin Electrónica en Atención Primaria [Internet]. 2013 [cited 2019 May 9]; Available from: <http://www.immunizationinfo.org>
18. Verrugas genitales: MedlinePlus enciclopedia médica. [cited 2019 May 4]; Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000886.htm>
19. VPH: la nueva y primera vacuna nonavalente ya está disponible en España - Correo Farmacéutico - Correo Farmacéutico. [cited 2019 May 4]; Available from: <https://www.correofarmacautico.com/investigacion/vph-la-nueva-y-primer-vacuna-nonavalente-ya-esta-disponible-en-espana.html>
20. WHO. Control integral del cáncer cervicouterino : Guía de prácticas esenciales Publicación ocasional [Internet]. WHO. World Health Organization; 2007 [cited 2019 May 25]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/es/>
21. World Health Organization. Introducing HPV vaccine into national [Internet]. 2016 [cited 2019 May 5]. 104 p. Available from: www.who.int/immunization/documents

Agradecimientos a la Doctora Mercedes Herrero Conde.