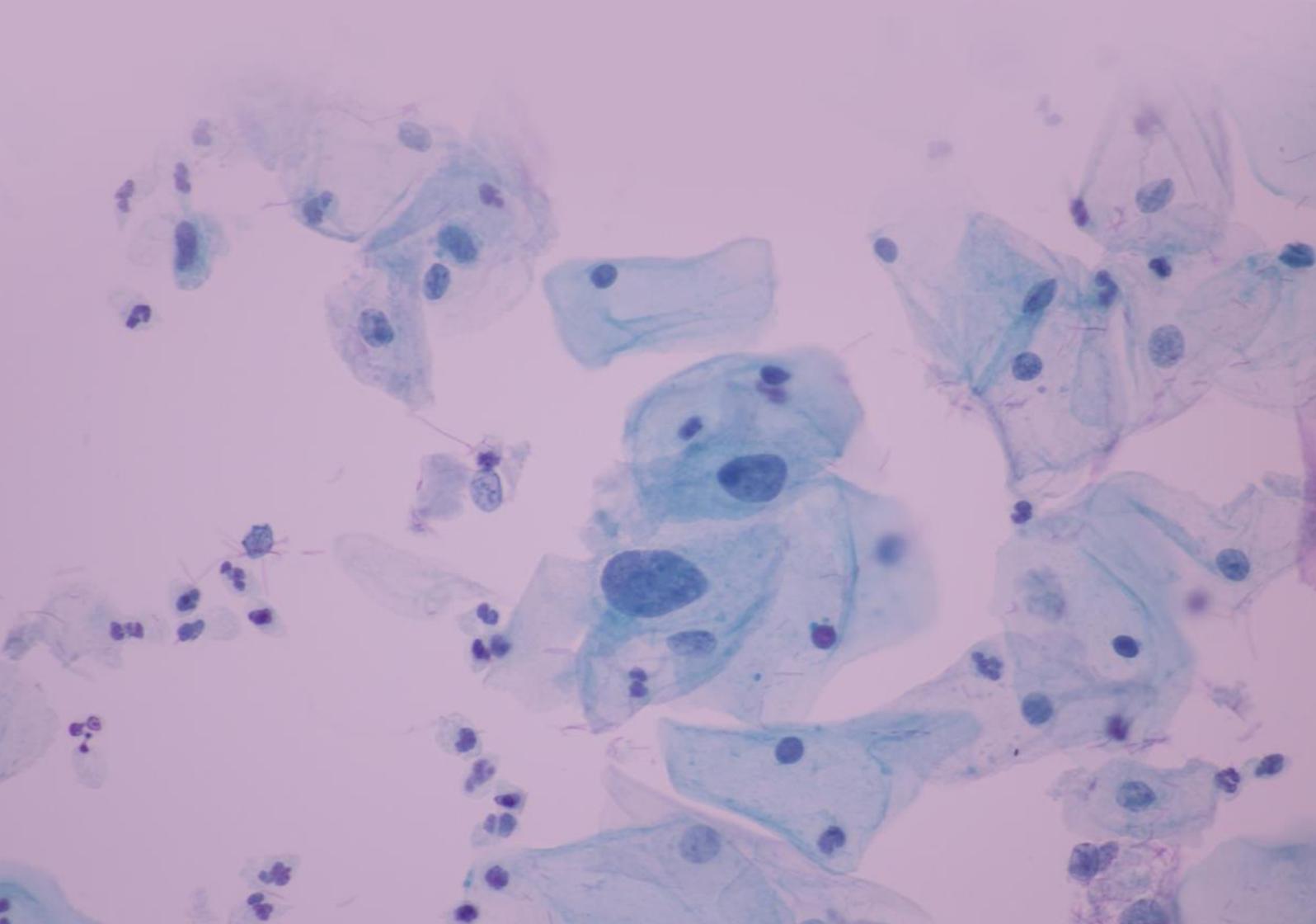


# La lucha contra el virus del papiloma humano

Punto Farmacológico



## SUMARIO

### **I. Justificación**

### **II. Introducción**

### **III. El VPH: aspectos microbiológicos y epidemiológicos**

### **IV. Aspectos clínicos**

### **V. El cáncer de cérvix**

- Tratamiento
  - > Estadios precoces
  - > Enfermedad localmente avanzada
  - > Enfermedad metastásica

### **VI. Prevención**

- Vacunación
  - > Balance beneficio-riesgo

### **VII. El papel asistencial del farmacéutico**

### **VIII. Bibliografía**

## JUSTIFICACIÓN

Desde el año 2018 e impulsado por la *Sociedad Internacional del Virus del Papiloma Humano* (IPVS, por sus siglas en inglés), se celebra cada 4 de marzo el **Día Internacional de Concienciación sobre el virus del papiloma humano** (VPH); en el presente año 2022 bajo el lema “Una preocupación menos” (*One less worry*). Una conmemoración que pretende aumentar la concienciación a nivel mundial sobre las implicaciones en salud que pueden generar las infecciones por VPH –a menudo, grandes desconocidos– e informar científica y rigurosamente a la población general, los profesionales y autoridades sanitarias sobre las medidas efectivas que permiten minimizar el riesgo de transmisión y alcanzar una adecuada prevención. Todo ello en aras de reducir la carga de una enfermedad que puede progresar a lesiones de alto riesgo, a pesar de que en muchos casos no da la cara clínicamente en fases iniciales.

El VPH (o más correctamente, los VPH, porque existen más de 200 tipos) son virus muy comunes en todas las regiones geográficas. Se sabe que algunos tipos concretos están directamente relacionados con la aparición de verrugas genitales y algunos tipos de cáncer potencialmente mortales, entre otros el cáncer de cérvix o cuello uterino, el cáncer de garganta o el cáncer anal. Cabe recordar que se trata de la infección de transmisión sexual más frecuente en todo el mundo, hasta el punto de estimarse que 4 de cada 5 personas sexualmente activas contraerán el VPH en algún momento de su vida.

Aunque la mayoría de las infecciones son temporales y no revisten gravedad, la relevancia del impacto social y económico de la infección por VPH se atribuye a que más del 90% de los casos de cáncer de cuello uterino están relacionados con ella, siendo un cáncer con una importante tasa de mortalidad: 270.000 mujeres mueren al año a causa del cáncer de cérvix (cada 2 segundos una mujer muere por esta causa), con mayor incidencia en los países menos desarrollados. No obstante, no se trata de un problema meramente femenino, pues el virus también es transmitido por los hombres: estos pueden infectarse y desarrollar tumores relacionados con el virus, como el cáncer de pene o de escroto.

A fin de contribuir a la concienciación sobre la necesidad de prevención, para la cual se dispone –afortunadamente– de medidas eficientes (sobre todo, la vacunación), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España se quiere sumar a la celebración del citado Día Internacional, alineado con la campaña lanzada en 2020 por la Organización Mundial de la Salud bajo el título *Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino en el periodo 2020-2030*. Para ello se publica el presente Punto Farmacológico, un informe técnico que revisa el conocimiento actual sobre aspectos microbiológicos y clínicos de la infección por VPH, profundizando en la profilaxis farmacológica de sus complicaciones oncológicas.

## INTRODUCCIÓN

Las **infecciones de transmisión sexual** o ITS son un conjunto de enfermedades infecciosas de etiología diversa (bacteriana, vírica, fúngica o incluso parasitaria; **Tabla 1**) con signos y síntomas comunes que, de manera general, producen alteraciones a nivel genital y, en menor medida, extragenitales. Algunas de ellas pueden producir complicaciones importantes, como afectación neurológica (es el caso de la sífilis por *Treponema pallidum*), cirrosis hepática y hepatocarcinoma (virus de la hepatitis B) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el caso del VIH. Las ITS suponen un grave problema y un desafío para la salud pública por su frecuencia, difícil control y morbilidad asociada (infertilidad, parto prematuro y otras complicaciones en el embarazo, infecciones congénitas, desarrollo de neoplasias, etc.): la OMS estima que cada día un millón de personas a nivel mundial contrae una ITS, con grandes diferencias entre regiones en cuanto a las posibilidades de acceso a un adecuado tratamiento. Por este motivo, el diagnóstico temprano, la promoción de la educación sexual y la prevención son esenciales para controlar su transmisión.

Ciertas ITS, como la sífilis, la gonorrea, la infección por el VIH o la hepatitis B, se concentran comúnmente en las denominadas “poblaciones

core” que se caracterizan por tener altas tasas de cambio de pareja o formar redes de contactos. Éste es el caso de los trabajadores del sexo y sus clientes, de algunos HSH (hombres que tienen sexo con hombres) y de consumidores de drogas de uso recreativo y alcohol. En cambio, otras ITS, como las producidas por *Chlamydia trachomatis*, el virus del papiloma humano (VPH) o el herpes genital, se distribuyen de manera más uniforme en toda la sociedad y pueden propagarse ampliamente, incluso en poblaciones de relativo bajo riesgo.

En general, la velocidad de propagación inicial de cualquier ITS dentro de una población viene determinada por el producto de 3 factores: a) la frecuencia de la exposición sexual a contactos de riesgo; b) la eficacia de la transmisión, condicionada por el tipo de exposición; y c) la duración de la infección, que determina el tiempo que estas personas pueden transmitir la misma. En consecuencia, las medidas para prevenir la transmisión de las ITS buscan disminuir el efecto de esos 3 factores mediante: i) el asesoramiento individual y la educación para cambiar las normas de comportamiento sexual; ii) el diagnóstico precoz y el tratamiento curativo o supresor; y iii) la promoción del uso del preservativo y las prácticas sexuales más seguras.

**Tabla 1.** Principales síndromes y etiología de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes.

CUADRO CLÍNICO		AGENTE ETIOLÓGICO
Sífilis		<i>Treponema pallidum</i>
Uretritis y cervicitis	Gonocócicas	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	No gonocócicas	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>
Linfogranuloma venéreo		<i>Chlamydia trachomatis</i> (serotipos L1, L2 y L3)
Chancro blando		<i>Haemophilus ducreyi</i>
Donovanosis		<i>Klebsiella granulomatis</i>
Herpes genital		Virus del herpes simple de tipo 2
Condiloma acuminado / neoplasias anogenitales		Virus del papiloma humano
<i>Molluscum contagiosum</i>		Poxvirus
Hepatitis		Hepatitis B
Sida		Virus de la inmunodeficiencia humana
Tricomoniasis		<i>Trichomonas vaginalis</i>
Sarna		<i>Sarcoptes scabiei</i>
Pediculosis		<i>Pthirus pubis</i>

Si se centra el foco sobre las ITS de etiología vírica, son varios los virus que se transmiten principalmente por contacto sexual, entre los que destacan por su frecuencia e impacto clínico el VIH, las hepatitis virales y los herpesvirus. En particular, el virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2), que da lugar al 80-90% de los casos de herpes genital, es responsable también de importantes complicaciones y la causa más frecuente de ulceración genital de origen infeccioso. Se estima que el herpes genital es uno de los factores que más ha contribuido a la expansión del VIH, debido a la ulceración e inflamación que produce en las mucosas, con una mayor presencia de linfocitos CD4+ en las mismas; por ello, las infecciones por VHS son un importante problema de salud pública mundial.

Para todas ellas, aunque clásicamente se ha diferenciado entre infección activa con aparición de brotes e infección latente, hoy en día se sabe que la infección es mucho más dinámica y que se producen frecuentes periodos subclínicos en los que el virus está activo, aparece inflamación mucosa y existe liberación viral, siendo posible la transmisión. El diagnóstico clínico de las ITS víricas puede ser complejo; por ejemplo, las típicas lesiones ulcerativas asociadas al VHS pueden no estar presentes en un elevado número de personas. Para el diagnóstico microbiológico se busca detectar el ADN viral mediante PCR, mientras que la serología se emplea en estudios epidemiológicos.

## EL VPH: ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

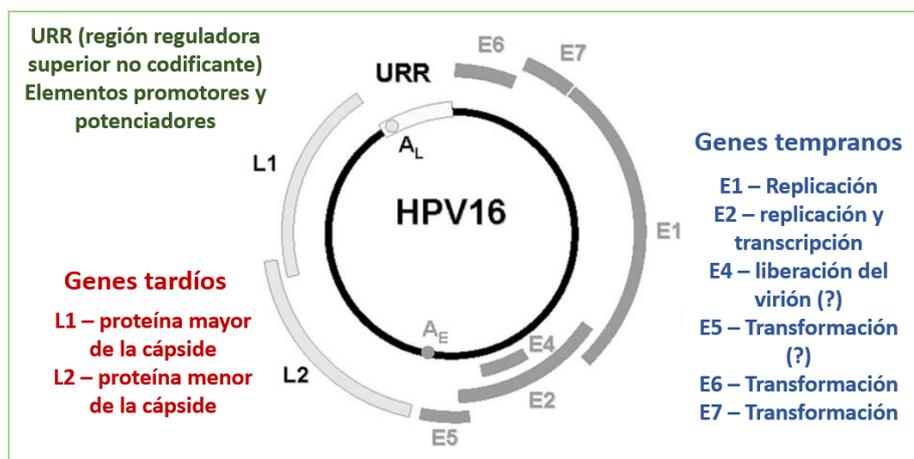
El **virus del papiloma humano (VPH)** es un virus de ADN perteneciente al género *Papillomavirus*, enmarcado taxonómicamente dentro de la familia *Papillomaviridae*. Afecta principalmente a personas –tanto a hombres como a mujeres– con una vida sexual activa y origina **la ITS más frecuente en todo el mundo**.

En realidad, se debe hablar de un grupo viral formado por más de 200 tipos de VPH, pudiéndose subdividir en categorías cutáneas o mucosas en función de su diferente tropismo tisular. Se trata de pequeños viriones no envueltos, con forma icosaédrica y unos 55 nm de diámetro, cuyo material genético consiste en una molécula única de ADN que forma una doble hélice circular con apenas 8.000 pares de bases. Sus genes, llamados “*open reading frames*” (ORF), están todos presentes en una de las hélices y pueden clasificarse en dos tipos:

- > Genes de expresión temprana o “*early*” (E1-E8), cuya expresión conduce a la producción de proteínas implicadas en la regulación y replicación viral.
- > Genes de expresión tardía o “*late*” (L1 o *major capsid protein* y L2 o *minor capsid protein*),

que expresan las proteínas que forman la cápside o cubierta viral, formada por 72 capsómeros (pentámeros de la L1), y permiten su ensamblaje, facilitando la liberación de nuevas partículas virales. La cápside de cada virión contiene unas 12 copias de la proteína L2.

Un aspecto relevante que diferencia estos dos grupos de genes del VPH es que mientras los de expresión temprana (E) presentan secuencias muy diferentes para los diferentes tipos de VPH, los genes de expresión tardía (L) muestran notables similitudes entre ellos. Justamente, esta peculiaridad convertirá a estos genes L, especialmente a L1, en la diana principal de la detección de ADN virales por métodos generales o de “consenso”, frente a la detección de tipo “específica”, que utiliza genes con alta variabilidad, fundamentalmente E6 y E7. Adicionalmente, el genoma contiene una región reguladora no codificante (URR) con el mayor grado de variabilidad genómica, e incluye al promotor p97 y a las secuencias potenciadoras y silenciadoras que controlan la transcripción de los ORF durante la replicación viral (**Figura 1**).



**Figura 1.** Representación esquemática de la organización del genoma del VPH. Adaptada de (Okunade, 2020). La descripción de nuevos tipos de VPH se define por una homología menor del 90% con otros tipos conocidos en relación a las regiones E6, E7 y L1.

Como cualquier otro virus, los VPH utilizan la maquinaria celular para replicarse; mostrando una notable preferencia por las células epiteliales humanas, donde pueden permanecer en forma latente o bien aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio (del cuello del útero, fundamentalmente). De este modo, paralelamente a la maduración del epitelio, los VPH expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar, los genes tempranos (E), en las capas basales, y, posteriormente, expresan sus proteínas tardías (L) en las capas superficiales del epitelio más diferenciado.

Por ahora se han descrito más de 200 tipos y subtipos de VPH relacionados, de los cuales en torno a 30 se han identificado como transmisibles por contacto sexual, los cuales se dividen –

fundamentalmente según de la capacidad que muestran para causar enfermedades (potencial oncogénico)– en dos grupos diferenciados: i) **VPH de bajo riesgo**, que no causan enfermedades graves, pero tienen tropismo por la piel y producen verrugas comunes en áreas genitales, de ano, boca o garganta; y ii) **VPH de alto riesgo** (unos 14 tipos), que infectan las mucosas y son responsables de las lesiones precancerosas y de los cánceres anogenitales, así como de las anomalías cervicales de bajo riesgo, verrugas genitales y papilomas respiratorios (Tabla 2). Debe valorarse que la presencia de ciertos tipos en lesiones cancerosas puede ser debida a una coinfección, sin que ello implique que sean necesariamente los agentes etiológicos causales de la transformación tumoral.

**Tabla 2.** Clasificación de los genotipos más comunes del VPH. Adaptada de (González *et al.*, 2016).

Genotipo del VPH	Riesgo oncogénico	Cuadro clínico
6, 11, 42, 43, 44 y 55	Bajo riesgo / no oncogénicos	Cambios cervicales de bajo grado. Verrugas genitales.
1*, 2*, 3*, 10* y 27*		Verrugas comunes.
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82	Alto riesgo	Cambios cervicales de bajo grado y de alto grado. Cáncer anogenital y de cabeza-cuello.
5* y 8*		Epidermodisplasia verruciformis.
26, 53, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82	Probable / posible riesgo oncogénico	

\* Virus con tropismo cutáneo.

Aunque existe una notable variabilidad poblacional en la prevalencia y relación causa/efecto de los diferentes tipos virales, sin embargo, hoy no se cuestiona la implicación en las patologías de alto grado y carcinomas que tienen los tipos 16 y 18<sup>1</sup>, que sobresalen sobre el resto de tipos por su virulencia y frecuencia de detección: son responsables de aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales relacionados con VPH (60% y 10-15%, respectivamente), seguidos por los tipos 45, 31, 33 (estos tres en mayor medida), 51, 52, 58 y 35. Adicionalmente, el 80-90% de los cánceres anales está causado por los VPH 16 y 18, como ocurre con al menos el 40% de los cánceres vulvares. Existe también algún grado de relación de estos con los cánceres de pene, vagina, uretra, boca, faringe y laringe. Por su parte, los tipos de VPH de bajo riesgo oncológico, especialmente el 6 y el 11, son responsables del 90% de las verrugas y condilomas genitales.

El VPH se transmite predominantemente por vía sexual, en relaciones sexuales vaginales, anales y orales, si bien se han descrito otras formas alternativas de transmisión (materno-fetal y por material o ropa íntima contaminada); no obstante, las vías de contagio no sexuales son muy infrecuentes. Muy ocasionalmente una mujer embarazada e infectada por el VPH puede transmitirlo al recién nacido durante el parto, en cuyo caso el bebé podría presentar infección en la boca, la laringe o la garganta.

Desde el punto de vista de la epidemiología, se acepta que la prevalencia de la infección en la población general disminuye con la edad, lo que está en estrecha relación con su carácter de enfermedad de transmisión sexual (ETS). Así, el mayor riesgo de infección por VPH está relacionado con el inicio temprano de las relaciones sexuales, el elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, el cambio reciente de compañero sexual, o el contacto sexual con un varón de alto riesgo (historia sexual promiscua o

contacto frecuente con mujeres que ejercen la prostitución). Hay datos consistentes que indican que la circuncisión masculina disminuye sustancialmente el riesgo de infección por VPH, en tanto que hasta hace poco no había acuerdo unánime sobre la eficacia preventiva el uso sistemático de métodos de barrera, como el preservativo (ahora se acepta que tanto el uso del preservativo y de barreras bucales disminuye la probabilidad de transmisión del VPH en las relaciones sexuales, sin impedirla por completo). Y, aunque pueda parecer sorprendente, una pobre higiene genital no se asocia epidemiológicamente con un mayor riesgo de infección por VPH.

En España, se estima que la prevalencia de infección por el VPH en mujeres sexualmente activas en la población general alcanza el 14%, aunque puede variar según el grupo de edad estudiado y la asociación de otros factores de riesgo. A partir de los 40 años, la cifra es más baja y se sitúa entre el 5% y el 6%, siendo una de las más bajas de Europa. En todo caso, se trata de la ITS más frecuente en todo el mundo, hasta el punto de estimarse que 4 de cada 5 personas sexualmente activas contraerán el VPH en algún momento de su vida. El hombre tiene un rol crucial en la epidemiología de la infección, por actuar como el principal transmisor del virus a las mujeres, y se estima una prevalencia general de hasta el 65% en hombres de 18-70 años de edad. En España, la incidencia en varones adultos jóvenes es de en torno al 35%, sin grandes diferencias según edad.

El principal impacto sociosanitario de esta infección se refiere a su relación con el desarrollo de diversos tipos de tumores. Algunos estudios apuntan a que el ADN del VPH se detecta en el 99,7% de los cánceres cervicales y las mujeres infectadas tienen un riesgo mayor de padecer este cáncer, entre 50 y más de 150 veces que el de las no infectadas, hasta el punto de aceptarse en la actualidad que el cáncer de cérvix es prácticamente una enfermedad de transmisión sexual. No se conoce ninguna otra asociación más fuerte entre una infección vírica y un cáncer humano que la que se da entre la infección por el VPH y el cáncer de cuello uterino, ni la que existe entre el cáncer de pulmón y el tabaquismo; por ello, apartados posteriores de este artículo se centrarán en este tipo tumoral (a pesar de que existen otros relacionados con el VPH).

---

<sup>1</sup> Se estima que los VPH 16 y 18 son responsables del 70% de los cánceres cervicales, del 75-80% de los cánceres anales, del 80% de los adenocarcinomas *in situ* (AIS), del 45-70% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de alto grado y del 25% de las de bajo grado, del 70% de las neoplasias vulvares intraepiteliales y neoplasias vaginales intraepiteliales de alto grado y del 80% de neoplasias anales intraepiteliales de alto grado relacionadas con el VPH. Algunas de esas lesiones se consideran precursores inmediatos de cáncer cervical invasor. Los tipos de VPH 45, 31 y 33 se identifican en el 12% de los carcinomas cervicales escamosos y en el 8% de los adenocarcinomas.

El Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. indica que los VPH de alto riesgo causan en aquel país el 3% de todos los cánceres en las mujeres y el 2% de todos los cánceres en los hombres. En todo el mundo, la carga de los cánceres relacionados con el VPH es incluso mayor: los VPH de riesgo alto causan cerca del 5% de todos los cánceres en el mundo, estimándose una incidencia anual de aproximadamente 570.000 nuevos casos de cáncer relacionados con el VPH en mujeres y 60.000 en hombres (NCI, 2021). En España, esa proporción puede rondar el 1% del total de tumores (Cortés, 2012).

## ASPECTOS CLÍNICOS

En la mayoría de los casos, la infección por VPH es **asintomática**, **transitoria** (corta duración) y puede pasar desapercibida (**silente**), sin revestir gravedad, resolviéndose de forma espontánea y sin consecuencias en un 70% de los casos en el primer año y un 90% en los dos primeros años. La resolución de la infección primaria parece ofrecer cierto grado de protección frente a reinfecciones por el mismo genotipo viral.

El 10% restante de las infecciones por VPH se consideran **infecciones virales persistentes**<sup>2</sup>, con manifestaciones clínicas muy diversas que comprenden desde simples verrugas comunes en la piel (en los subtipos que tienen tropismo cutáneo) y otros procesos benignos, hasta las relacionadas con la inducción de cambios neoplásicos epiteliales que dan lugar a lesiones precancerosas de bajo grado –incluyendo los **condilomas acuminados**<sup>3</sup>–, las cuales también pueden regresar espontáneamente hasta en un 40-60% de los casos, pero que si no son tratadas pueden progresar (y conducir indefectiblemente al cáncer de cérvix). Las **verrugas genitales** en vagina y pene –muy comunes con los tipos 6 y 11

Algunos modelos matemáticos sugieren que, del total de cánceres relacionados con el VPH en Europa, el 32% corresponderían a varones y el 68% a mujeres; predomina en varones el cáncer de cabeza y cuello, que aportaría un 26% a esa cifra del 32%. Un meta-análisis que evaluó los factores de riesgo y la prevalencia de infección por VPH en hombres estimó una prevalencia del 49% para cualquier tipo de VPH y del 36% para tipos de alto riesgo con potencial oncogénico.

del VPH– se caracterizan por ser lesiones papulares, generalmente múltiples, de tamaño y coloración variables, que se asientan en las regiones genital y perianal. Algunos autores las definen como protuberancias carnosas, blandas e indoloras, con una forma como de *coliflor en miniatura*.

En otros casos, se desarrollarán **neoplasias anogenitales** tan graves como el cáncer de cuello de útero, el cáncer anal<sup>4</sup>, el cáncer de pene, de vagina e incluso de otras localizaciones anatómicas como la orofaringe y la cavidad oral<sup>5</sup>, e incluso de cabeza y cuello (en especial, con el VPH tipo 16). La evolución se asocia al genotipo presente, requiriendo el desarrollo de las lesiones precancerosas hasta 15 años en término medio; el cáncer cervical, hasta 30 o 40 años. La presencia de otras ITS beneficia la capacidad lesiva y dificulta la reparación del tejido. Se ha descrito que algunos factores como el inicio precoz en las relaciones sexuales, la actividad sexual sin precauciones, el tabaquismo o la inmunodepresión, ayudan al desarrollo del VPH.

El elemento clave para la regresión de la enfermedad por VPH es la actividad del sistema inmunitario celular. Cuando éste no funciona correctamente y entra en lo que se llama “**permissividad inmunológica**”, más común a partir de los 30 años de edad, la persistencia del

<sup>2</sup> La persistencia del ADN del VPH en la célula infectada –causa de la transformación maligna– es la base de la mayoría de las pruebas de diagnóstico que se utilizan hoy en día.

<sup>3</sup> Un **condiloma acuminado** (o verruga perianal) es una masa elevada en la piel que rodea al ano y suele aparecer como pequeños bultos o grupos de bultos del mismo color de la piel, o de color marrón o gris. Por lo general son indoloros y pueden pasar desapercibidos, pero a veces crecen, pican y sangran, y comportan un riesgo elevado de desarrollo de cáncer de ano. Cuando se tratan, no es raro que reaparezcan posteriormente.

<sup>4</sup> El riesgo de contraer cáncer anal en la población masculina al sostener relaciones homosexuales es comparable al riesgo de cáncer cervical en las mujeres.

<sup>5</sup> Hasta el 70% de los carcinomas orales están vinculados con el VPH.

VPH podría conducir a que su ADN se integre establemente dentro del genoma celular y se produzcan algunos cambios relevantes desde el punto de vista de la fisiología de las células epiteliales humanas. Entre ellos, quizás el más relevante es el bloqueo de los genes que codifican las proteínas p53 y Rb (*retinoblastoma gen product*), que junto con la acumulación de una serie de alteraciones genéticas adicionales (clastogénesis), acabaría provocando la malignificación de la célula epitelial.

Cuando una célula epitelial es infectada por un VPH activa un mecanismo de defensa, consistente en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso ocurre durante una fase del ciclo celular y está dirigido por una serie de proteínas, entre las que destacan precisamente la p53 y la Rb, implicadas en el crecimiento normal y la diferenciación celular del epitelio cervical. Así, cuando la célula localiza el ADN viral, intenta reparar el error, y si el fragmento de ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, ambas proteínas p53 y Rb inducen la apoptosis celular, es decir, la muerte celular programada. Con ello, se detendría la proliferación del VPH y la extensión de su infección. Es preciso destacar que los VPH de alto riesgo –como el 16 o el 18– se protegen de este mecanismo celular sintetizando proteínas que bloquean este sistema de defensa celular; en concreto, las codificadas por los genes *E6* y *E7*, que serán capaces de bloquear a p53 y Rb, respectivamente. Dicho bloqueo no solo impediría a la célula infectada por el VPH eliminar el ADN viral, sino que también bloquearía la corrección de otros errores intrínsecos del ADN celular, de modo que éste iría acumulando alteraciones genéticas. Además, dado que el proceso de apoptosis también está bloqueado, impidiendo el “suicidio celular preventivo”, la célula acabaría por convertirse en “inmortal” en una decadencia progresiva, lo que constituye el paradigma de una célula neoplásica.

Existen diversos **cofactores de riesgo** de muy diversa naturaleza que son colaboradores necesarios para la malignificación de las células epiteliales por el VPH, y que determinarán si la mujer infectada desarrolla o no cáncer de cérvix; o de otro tipo en el caso de un varón infectado. Numerosos estudios observacionales han probado la significativa implicación en el riesgo de cáncer, entre otros, de determinantes virales

tales como el tipo viral, la carga viral, las variantes filogenéticas y la integración con el ADN celular. Entre los cofactores genéticos, se incluyen los marcadores de susceptibilidad genética, como aquellos que regulan la respuesta inmunitaria celular y humoral a la infección por el VPH (HLA y p53). Entre los principales cofactores de progresión ambientales cabe citar al tabaco (el más importante factor de riesgo independiente de un tumor de alto grado, aproximadamente duplica el riesgo de progresión neoplásica en la persona infectada), el uso prolongado de contraceptivos orales y una alta paridad. Otros condicionantes descritos son las coinfecciones por *Chlamydia trachomatis* y por el virus del herpes de tipo 2 (VHS-2), probablemente debido a la cervicitis crónica; la inmunodepresión inherente a la coinfección por VIH es también un factor determinante de progresión neoplásica (Okunade, 2020).

Desde el prisma del **diagnóstico**, el carácter asintomático de la mayoría de las infecciones por VPH dificulta su detección clínica, alcanzándose mayoritariamente gracias a la realización de **cribado poblacional** mediante revisiones médicas periódicas, cuyo objetivo principal es descartar la presencia de lesiones premalignas en la población de mujeres sanas. Pero también se plantea como objetivo importante la detección de mujeres con lesiones de grado > CIN2 para iniciar su tratamiento.

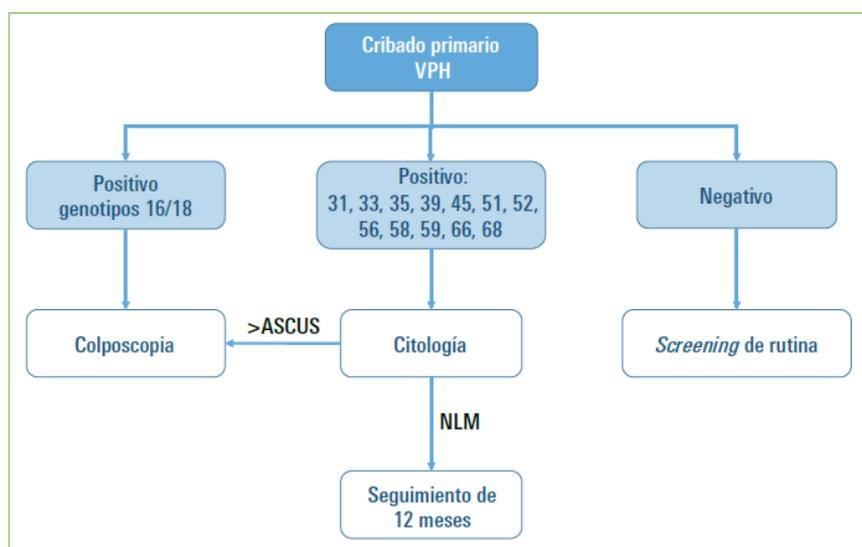
La prueba de referencia en mujeres es la conocida como **prueba de Papanicolaou** o frotis de Pap (comúnmente denominada “citología vaginal”), que permite detectar cambios anormales en el cuello uterino con una sensibilidad del 80% y especificidad > 90%, pero favorecida por su bajo coste, su elevada accesibilidad y su facilidad de realización. Se trata de un procedimiento en el cual se emplea un pequeño cepillo para extraer cuidadosamente células de la superficie del cuello uterino y el área circundante, las cuales se examinan al microscopio. Normalmente, esa prueba, realizada como revisión rutinaria (cada 12 meses en mujeres que tienen resultados negativos), alerta y orienta a la realización de la prueba confirmatoria de la infección, el **test de VPH**, que consiste en un ensayo de laboratorio a partir de la muestra, tomada durante el frotis de Pap o por citología basada en líquidos, en que se busca la presencia del ADN (o ARN) viral de diversos genotipos –los de alto riesgo de causar

cáncer de cérvix y otros tipos- en las células epiteliales.

Se distinguen así dos tipos de enfoque del cribado o *screening*:

- > Híbrido: cuando se realizan de forma concomitante la citología y la prueba de ADN del VPH, toda vez que los resultados de la primera prueba han sugerido la presencia de ciertas anomalías celulares.
- > Primario (Figura 2): cuando solo se realiza la prueba de detección ADN del VPH sin prueba de Papanicolau previa. Igual de efectivo que los enfoques híbridos, el *screening* primario

requiere una menor frecuencia, y es el procedimiento recomendado por la OMS y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) para la prevención del cáncer de cérvix, si bien por su mayor coste su implementación hasta ahora se limita a los países desarrollados. Permite reducir la frecuencia de las revisiones ginecológicas, pues se recomienda cada 5 años como mínimo: es el periodo en que se considera que, ante un resultado negativo de detección del ADN viral, existe una probabilidad casi nula de desarrollar lesiones premalignas.



**Figura 2.** Algoritmo de cribado basado en el genotipado parcial, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). ASCUS: alteraciones escamosas de significación dudosa; NLM: negativo para lesión intraepitelial o malignidad; VPH: virus del papiloma humano.

Actualmente, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomienda comenzar el cribado poblacional a partir de los 25 años, con realización de citología cada 3 años hasta la edad de 30 años (debido a la elevada prevalencia de infección por VPH en este grupo de edad), y realizar una prueba de detección del VPH cada 5 años entre los 30 y los 65 años.

El genotipado parcial ha demostrado efectividad y eficiencia como prueba de cribado, basado en la estratificación del riesgo según el genotipo infectante. Se recomienda que las pacientes que

tengan resultados positivos para el VPH de los tipos 16 y 18 sean sometidas a una colposcopia<sup>6</sup>, mientras que será suficiente con una citología periódica para aquellas que tienen otros tipos de VPH de alto riesgo. Para algunas mujeres con sospecha de neoplasia cervical intraepitelial pero que no ha sido confirmada mediante una biopsia, o bien aquellas con resultados de células

<sup>6</sup> La colposcopia es la prueba de elección en mujeres inmunocomprometidas (como aquellas con infección por VIH). Se trata de un procedimiento para explorar detenidamente a través de un colposcopio el cuello del útero, la vagina y la vulva; permite ver con mayor detalle la morfología de lesiones sospechosas y en el mismo acto tomar biopsias.

escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS, por sus siglas en inglés), se recomienda realizar la citología en periodos más cortos de tiempo (4-6 meses). Con independencia del método diagnóstico empleado, se aconseja un abordaje inmediato de las lesiones sugerentes de riesgo de malignificar.

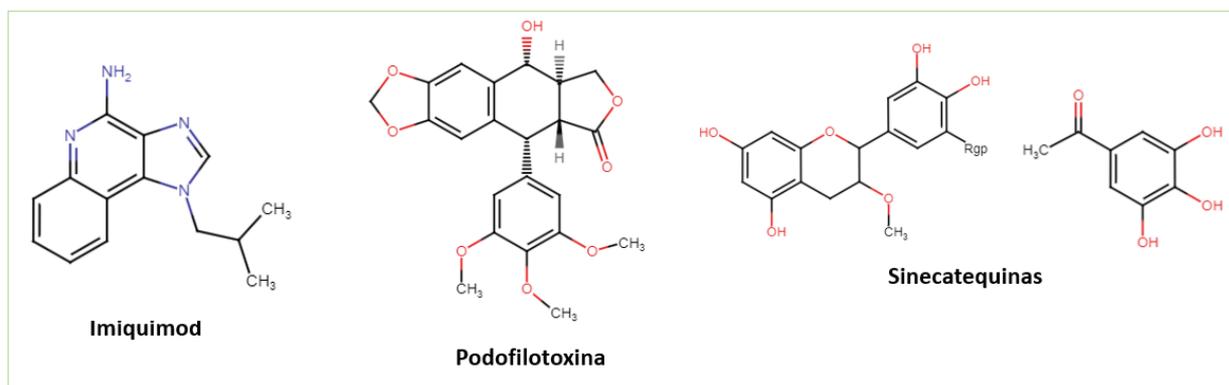
Hoy en día **no se dispone de ningún tratamiento antiviral específico frente al VPH**. Para el tratamiento de las lesiones precancerosas (de vagina, vulva, pene o ano) y las verrugas genitales, además de la escisión quirúrgica, la criocirugía y la terapia láser, se encuentran disponibles varios **medicamentos de uso tópico** que incluyen alguno de los siguientes principios activos (**Figura 3**):

> **Imiquimod** (Aldara® o Immunocare® en cremas): es un inmunomodulador que carece de actividad antiviral directa, y sus efectos antivirales parecen estar mediados por la inducción de interferón (alfa, beta y gamma), factor de necrosis tumoral, IL-2 y otras citocinas en respuesta a su unión a receptores específicos localizados en la superficie de células inmunocompetentes. Se ha probado eficaz frente a diferentes infecciones producidas por papilomavirus humanos, y además de para tratar pequeños carcinomas basocelulares y la queratosis actínica, se emplea en el tratamiento

de verrugas genitales y perianales externas (condiloma acuminado).

> **Podofilotoxina** (Wartec® crema o solución cutánea): se trata de un inhibidor metafásico de células en división, que se liga al menos a uno de los lugares de unión de la tubulina, previniendo su polimerización, que es un proceso necesario para el ensamblaje de los microtúbulos; a mayores dosis inhibe también el transporte de nucleósidos a través de la membrana celular. Ejerce una acción quimioterapéutica debida a la inhibición del crecimiento celular y a su capacidad para invadir el tejido de las células infectadas por el virus. Se usa para el tratamiento cutáneo del condiloma acuminado que afecta al pene y a los genitales externos femeninos.

> **Sinecatequinas** (Veregen® pomada): indicado para el tratamiento cutáneo de verrugas genitales externas y perianales (condilomas acuminados) en adultos inmunocompetentes, se desconoce el mecanismo de acción del extracto de hojas de té verde. En estudios preclínicos, actuó inhibiendo el crecimiento de los queratinocitos activados y mediante efectos antioxidantes en la zona de aplicación, aunque no se ha concluido sobre la significación clínica de tales hallazgos.



**Figura 3.** Estructuras químicas de los fármacos usados para el tratamiento tópico de lesiones premalignas por VPH.

## EL CÁNCER DE CÉRVIX

Tras un intenso estudio en las últimas 3-4 décadas de la historia natural de la enfermedad, se acepta que la infección por el VPH es condición imprescindible –aunque quizás no suficiente por sí sola– para que se desarrolle un cáncer de cérvix o cáncer de cuello uterino (CCU), detectándose dicho virus en la práctica totalidad de los casos. Se conoce la asociación entre la infección por VPH y CCU desde mediados de los años 1970, pero no fue hasta 1983 cuando Zur Hausen aisló por primera vez el VPH-16 en biopsias de tejidos de cánceres cervicales.

Este tipo de cáncer es uno de los más frecuentes a nivel global (la cuarta neoplasia más incidente en mujeres) y una de las causas principales de muerte relacionada con cáncer. Los programas de detección precoz han conllevado en la última década un descenso notable en su diagnóstico, principalmente en países desarrollados, pero continúa siendo una causa importante de mortalidad por cáncer en los países en vías de desarrollo, con ingresos bajos y medianos, donde las pruebas de detección y el tratamiento de los cambios iniciales en las células del cuello uterino no están fácilmente accesibles.

El cérvix o cuello uterino es la parte fibromuscular inferior del útero (Figura 4), con una longitud de unos 3-4 cm, variable según edad, número de partos y momentos del ciclo menstrual. Se divide en dos partes: la más cercana al cuerpo uterino (endocérvix), cubierto por un epitelio cilíndrico o columnar productor de moco, y la más cercana a la vagina (ectocérvix o exocérvix), cubierta por un epitelio plano o escamoso. En la unión entre el exocérvix y el endocérvix, denominada *unión escamo-columnar*, es donde se produce la metaplasia, cambio o lesión inicial previa al desarrollo del carcinoma, y no necesariamente cancerosa. La mayoría de los casos de CCU están constituidos por células escamosas (70%), aunque también puede tratarse de adenocarcinomas/adenoesquamosos (25%) y otras histologías (6%).

La neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y los tumores precoces con frecuencia son asintomáticos. En las pacientes que presentan clínica, suelen hacerlo con sangrado vaginal anormal (poscoital, intermenstrual, etc.), conllevando en ocasiones anemia y cansancio asociado. También

suele observarse en casos más avanzados la eliminación de secreciones serosanguinolentas o amarillentas, o bien dolor lumbosacro y glúteo derivado de hidronefrosis o afectación de raíces nerviosas. La persistencia de edema unilateral o bilateral es indicativa de afectación linfática o venosa o bien de afectación extensa de la pared pélvica.

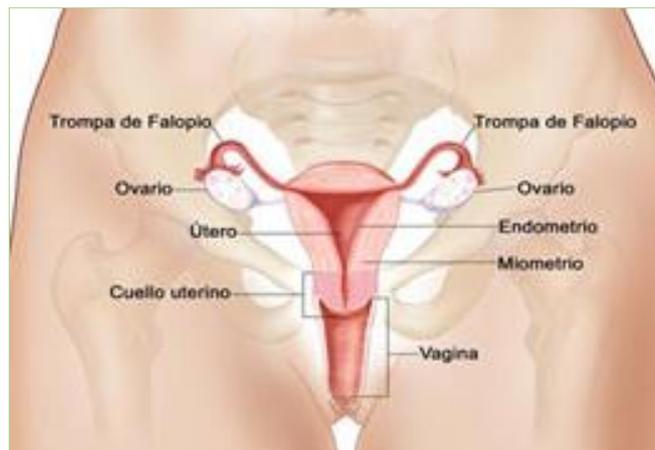


Figura 4. Estructuras químicas de los fármacos usados para el tratamiento tópico de lesiones premalignas por VPH.

El pronóstico y el tratamiento del cáncer de cérvix dependen fundamentalmente de su estadio al diagnóstico. Para la correcta estadificación del cáncer de cérvix se recomienda basarse en la clasificación de la FIGO (Tabla 3), la cual tiene en cuenta criterios clínicos como el tamaño tumoral, la afectación vaginal, la infiltración de los parametrios y la extensión a vejiga y recto.

El cáncer de cérvix constituye la **cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres**: 270.000 mujeres mueren al año por esta causa en todo el mundo, con **mayor incidencia en los países menos desarrollados**. La introducción de la técnica de Papanicolaou como *screening* más o menos rutinario ha reducido la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix invasivo en casi un 75% en los últimos 50 años, aunque el más del 85% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo donde esos métodos no son accesibles a toda la población o no se dispone de ellos. En la actualidad, gracias a la introducción de la vacuna frente al VPH, los expertos esperan un descenso en la incidencia del cáncer de cérvix a futuro, esti-

mándose que, si se consigue una tasa de vacunación del 70% de la población mundial, se disminuirían en más de 340.000 los nuevos casos

anuales, evitándose más de 100.000 muertes por esta enfermedad al año.

**Tabla 3.** Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia – FIGO (Bathla *et al.*, 2019).

<p><b>I. Carcinoma estrictamente confinado a cérvix (la extensión a cuerpo uterino no debe ser valorada)</b></p> <p>IA. Carcinoma invasivo diagnosticado únicamente por microscopio. La invasión está limitada según la medida de invasión del estroma, con un máximo de profundidad de 5 mm.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA1: invasión medida del estroma de &lt; 3 mm en profundidad.</li> <li>• IA2: invasión medida del estroma de ≥ 3 mm y &lt; 5 mm en profundidad.</li> </ul> <p>IB. Carcinoma invasivo con una profundidad máxima de ≥ 5 mm (mayor que el estadio IA); lesión limitada al cuello uterino.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IB1: carcinoma invasivo con profundidad ≥ 5 mm de invasión estromal y &lt; 2 cm en su mayor dimensión.</li> <li>• IB2: carcinoma invasivo de ≥ 2 cm y &lt; 4 cm en su mayor dimensión.</li> <li>• IB3: carcinoma invasivo de ≥ 4 cm en su mayor dimensión.</li> </ul> <p><b>II. Carcinoma extendido a través del útero que no atraviesa la pared de la pelvis o el tercio inferior de la vagina</b></p> <p>IIA. Afectación por encima de los dos tercios superiores de la vagina; sin afectación evidente de los parametrios.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IIA1: carcinoma invasivo de &lt; 4 cm en su mayor dimensión.</li> <li>• IIA2: carcinoma invasivo de ≥ 4 cm en su mayor dimensión.</li> </ul> <p>IIB. Afectación evidente de los parametrios, pero no hacia la pared lateral de la pelvis.</p> <p><b>III. El carcinoma se extiende hacia pared lateral de la pelvis y/o el tumor afecta al tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional y/o involucra nódulos linfáticos pélvicos y/o paraaórticos</b></p> <p>IIIA. Carcinoma que afecta al tercio bajo de la vagina, pero sin extensión a la pared lateral de la pelvis.</p> <p>IIIB. Extensión a la pared lateral de la pelvis y/o hidronefrosis/riñón no funcional.</p> <p>IIIC. Afectación de los nódulos linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, con independencia del tamaño y extensión tumoral.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IIIC1: metástasis solo presentes en nódulo pélvico.</li> <li>• IIIC2: metástasis en nódulo paraaórtico.</li> </ul> <p><b>IV. El tumor se extiende a la pelvis o infiltra la mucosa de vejiga o recto</b></p> <p>IVA. Extensión a órganos pélvicos adyacentes.</p> <p>IVB. Extensión a órganos a distancia.</p>
--

El último informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2022) ha aportado unas cifras estimadas –derivadas de GLOBOCAN 2020– de 604.127 nuevos diagnósticos de cáncer de cérvix en el año 2020 en todo el mundo; así, representó el 3,3% del total de casos de cáncer, situándose como el séptimo tipo tumoral en frecuencia, si bien ocupa el segundo puesto como tumor más frecuente tras el cáncer de mama en mujeres de edades comprendidas entre los 15-44 años. Las tasas de incidencia más altas se producen en América Central y del Sur, en el África subsahariana y en el sudeste asiático.

Para el año 2022, la SEOM calcula que se diagnosticarán en España 2.480 nuevos casos de cáncer de cérvix uterino (más otros 6.773 casos de cuerpo uterino), estimándose una prevalencia de mujeres vivas con la enfermedad de aproximadamente 39.800 (y 83.000 casos, respectiva-

mente); esas cifras se reducen a 5 años hasta 7.600 (y 26.700) mujeres vivas. En términos de mortalidad, en 2020 se registraron 673 muertes por CCU malignos en nuestro país (1.600 muertes por tumores malignos de otras partes del útero). La supervivencia neta a 5 del cáncer de cérvix se sitúa en el 65,5% en la cohorte de pacientes diagnosticadas entre 2008-2013, con ligeras mejoras respecto a periodos previos (para los tumores de cuerpo uterino, dicha tasa crece hasta el 74%).

A modo de recordatorio, entre los factores de riesgo de cáncer de células escamosas de cérvix sobresale la **infección por VPH**, que se detecta en el 99,7% de las pacientes diagnosticadas: 18 tipos del VPH se califican como de alto riesgo de oncogénesis (el 79-90% de los casos se atribuyen a los tipos 16 y 18). Su efecto parece mediado por las proteínas E6 y E7, que han mostrado

un efecto inactivador de los genes oncosupresores p53 y pRb, respectivamente, produciendo una desregulación del ciclo celular que conlleva la transformación maligna. Sin embargo, no se ha establecido una relación entre el diagnóstico de VPH y la evolución de la enfermedad, y su presencia no implica cambios en el manejo terapéutico, por lo que su determinación en el diagnóstico no es precisa, aunque en lesiones premalignas sí está relacionado con un mayor riesgo de enfermedad invasiva. Además, una gran proporción de mujeres con infección nunca llega a desarrollar carcinoma invasivo, siendo eliminado por el sistema inmunitario. En esos casos podrían –o no– aparecer displasias, que son lesiones precursoras que, según sean leves, moderadas o graves, se clasifican como SIL1, SIL2 y SIL3: las 2 primeras suelen desaparecer, pero es

la SIL3 la que con mayor frecuencia (30%) acaba progresando a carcinoma invasivo.

En base a lo anterior, el diagnóstico del cáncer de cérvix se basará en varias técnicas que pueden ser simultaneadas: historia clínica y examen físico, análisis de sangre con pruebas de función renal y hepática, citología/biopsia cervical, conización en caso de tumores microinvasivos, curetaje endocervical, citoscopia y rectoscopia para valoración de infiltración tumoral directa, y pruebas de imagen, como resonancia magnética de pelvis (la mejor prueba diagnóstica para la valoración de partes blandas y de la infiltración de parametrios), tomografía axial computarizada (TAC) y tomografía por emisión de positrones (PET).

## TRATAMIENTO

### Estadios precoces

Tras la evaluación clínica y la correcta estadificación, se valora el mejor tratamiento para cada paciente, que en los estadios precoces será bien radioterapia (RT) o bien cirugía. Si solo se han detectado cambios precancerosos o lesiones preinvasivas en las células del cuello uterino, normalmente descubiertos en programas de cribado, se acepta que se usen procedimientos para extirpar el tejido anormal. En general, las lesiones de bajo grado CIN1 no precisan tratamiento (salvo excepciones de casos complicados), mientras que las de alto grado CIN2-3 sí precisan de tratamiento quirúrgico, cuya técnica puede variar en función de las características de la paciente. La más frecuente es quizás la escisión electroquirúrgica o conización con asa diatérmica (LEEP).

En las mujeres en quienes se ha confirmado el diagnóstico de cáncer maligno de cérvix en estadio precoz, el tratamiento indicado es la cirugía, mediante la realización de histerectomía total –resección quirúrgica del útero– con linfadenectomía pélvica, con mejor resultado en cuanto a supervivencia y con mejor calidad de vida respecto al tratamiento con radioterapia. Actualmente existe gran controversia respecto al modo de abordaje quirúrgico de cara a la histerectomía, esto es, si se debe continuar con el abordaje

mínimamente invasivo con laparoscopia/cirugía robótica o si es mejor optar por la tradicional cirugía abierta. La evidencia más reciente, aunque con limitaciones, parece demostrar que el abordaje mínimamente invasivo tiene mayor tasa de recidiva y peor supervivencia global en comparación con la cirugía abierta.

En todo caso, las posibilidades de técnicas quirúrgicas son diversas (Tabla 4) y hay que valorar siempre si la paciente ha cumplido los deseos reproductores, identificándose varios casos en que puede ser necesaria una alternativa a la histerectomía total:

- > No candidatas a cirugía conservadora, con patología microscópica (estadio IA1) y sin evidencia de factores de alto riesgo: serán candidatas a conización o histerectomía extrafascial.
- > Mujeres con deseo de preservación de fertilidad y lesiones < 2 cm: conización y extirpación únicamente del cérvix. Cualquier embarazo tras este tipo de cirugía se considera de alto riesgo y el parto únicamente podrá ser por cesárea.
- > Mujeres no candidatas a cirugía por un mal estado funcional general: optan a radioterapia.

**Tabla 4. Tipos de histerectomía.**

SUBTOTAL/SUPRACERVICAL
Extirpada la región superior del cérvix. En la intrafascial, los ligamentos uterosacros son conservados.
CLASIFICACIÓN DE PIVER-RUTLEDGE-SMITH
Clase I → Histerectomía extrafascial. La fascia del cérvix y la del segmento uterino bajo, rico en vasos linfáticos, son extirpadas con el útero
Clase II → Histerectomía radical modificada. Se extirpa útero, cérvix y el tercio superior de la vagina y parametrios
Clase III → Histerectomía radical. Ligamentos uterosacros y cardinales son resecaados. La mitad superior de la vagina es resecaada.
Clase IV → Histerectomía radical. El uréter es completamente disecado desde el ligamento vesicouterino. Se resecan tres cuartos de la vagina.
Clase V → Histerectomía radical. Resección de una porción de la vejiga o del uréter distal con implantación en la vejiga.

La **radioterapia primaria** se utiliza en mujeres no candidatas a cirugía por comorbilidad o mal estado funcional. Aunque en ocasiones se prefiere el tratamiento con quimioterapia/radioterapia (QT/RT) concomitante, no existen datos que justifiquen este manejo en pacientes con tumores localizados. La presencia de enfermedad en el tercio inferior de la vagina presupone mayor riesgo de afectación linfática inguinal, por lo que las cadenas ganglionares deben ser incluidas en este campo. La dosis total recibida sobre la pelvis suele ser de 45 grays (Gy) en 25 sesiones diarias con fracciones de 1,8 Gy, pero la presencia de infiltración de vejiga, recto o ganglios requieren una dosis de refuerzo de 50,4-63 Gy. También se puede emplear la braquiterapia hasta un total de 80-85 Gy.

Adicionalmente, tras estudiar la pieza quirúrgica (o sea, con posterioridad a la histerectomía) se evalúa el riesgo de la progresión de la enfermedad para decidir la indicación del tratamiento adyuvante, considerando fundamentalmente dos supuestos:

1. Se considera un **riesgo intermedio** cuando se trata de tumores de > 4 cm, hay invasión linfovascular o infiltración estromal profunda, en cuyo caso las recomendaciones orientan a la **adyuvancia con RT**: un meta-análisis realizado en 2012 demostró beneficio con reducción del riesgo de progresión frente a cirugía sola, pero sin diferencias en supervivencia a 5 años. Solo se dispone de datos limitados en cuanto al beneficio del tratamiento combinado con QT basada en platino y RT, por lo que no suele ser la adyuvancia de elección.

2. Se estima un **alto riesgo** cuando se afectan los márgenes quirúrgicos, los ganglios pélvicos o hay afectación microscópica de los parametrios. En tales casos sí se indica el **tratamiento con QT-RT**, en base a resultados de ensayos clínicos realizados con cisplatino y 5-fluorouracilo (4 ciclos de cisplatino a 70 mg/m<sup>2</sup> el día 1 más 5-fluorouracilo 1.000 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua durante 4 días, cada 3 semanas) en combinación con RT. En cambio, en la práctica se emplea más el cisplatino como agente único por vía intravenosa (5-6 ciclos). Los datos comparativos frente a tratamientos con RT exclusiva sugieren mejores tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), presentando además menos tasa de recurrencia, aunque con mayor toxicidad asociada.

### Enfermedad localmente avanzada

Se considera que la patología se encuentra en extensión local cuando se verifica un diagnóstico tumoral en un estadio entre IB2 y IVA (véase Tabla 3). En esos casos se pueden plantear las siguientes alternativas terapéuticas.

- **Quimiorradioterapia.** Los principales ensayos que han evaluado esta opción en tumores localmente avanzados compararon, en pacientes previamente sometidas a cirugía, el tratamiento adyuvante posterior o bien la QT-RT concurrente con intención radical: se observó una mayor tasa de toxicidad sin presentar mayor supervivencia respecto a la QT-RT. La combinación consiste en **RT concurrente con cisplatino** asociado a 5-fluorouracilo o bien cisplatino en monoterapia<sup>7</sup>; las pacientes que presentan contraindicación al cisplatino (insuficiencia renal, neuropatía moderada, etc.) pueden ser tratadas con carboplatino.

No obstante, dado que también se pueden presentar complicaciones locales derivadas del tumor, hay que considerar posibles intervenciones como la colocación de *stent* ureteral o tubo de nefrostomía para lograr la continuidad del tratamiento. En estas ocasiones se han estudiado diferentes opciones como la gemcitabina, pero su uso conlleva mayor toxicidad, principalmente hematológica.

- **Braquiterapia.** Se recomienda posteriormente a la QT-RT, y consiste en la **radiación local de la vagina** con altas dosis mediante la colocación precisa de una fuente de radiación (permite dejar el tejido sano sin irradiar), de modo que puede hacerse a varios niveles: braquiterapia intracavitaria (en óvulos, cilindros y anillos vaginales), braquiterapia intersticial (implantación de agujas para casos de afectación vaginal extensa, en ocasiones guiada por laparoscopia) o braquiterapia de tasa de dosis pulsada (mediante un implante de iridio-192). En las pacientes con afectación ganglionar paraaórtica –las de peor pronóstico del grupo– se han realizado estudios para

valorar la QT-RT con ampliación del campo, con buenos resultados, pero mayor toxicidad, por lo que no se recomienda su uso de forma profiláctica, únicamente si hay confirmación de afectación ganglionar.

- **Radioterapia de intensidad modulada (IMRT).** Parece que presenta menor toxicidad sobre tejido sano respecto a la RT convencional, pero por ahora la escasa evidencia disponible no permite concluir sobre su beneficio-riesgo.

Por último, el uso de la QT neoadyuvante de forma previa a la histerectomía no ha sido estudiado, por lo que en el momento actual no se considera una opción terapéutica adecuada, aunque sí podría realizarse en aquellos países con difícil acceso a RT.

<sup>7</sup> La monoterapia con cisplatino (a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> semanal en 5-6 ciclos) ha demostrado similares beneficios con mejor perfil de toxicidad frente a la combinación de cisplatino con 5-fluorouracilo.

## Enfermedad metastásica

A diferencia de lo que ocurre con otros tipos tumorales, el CCU metastásico (estadio IVB de la FIGO) es poco frecuente en el diagnóstico inicial, pero aproximadamente entre un 15% y un 60% de las pacientes lo desarrollan en la evolución de la patología. Además, el 30% de las pacientes con CCU sufrirán una recaída tras recibir un tratamiento óptimo; hasta un 75% de las recidivas ocurren en los 3 años siguientes al diagnóstico.

Para aquellas con enfermedad oligometastásica podría plantearse el tratamiento quirúrgico, pero en la mayoría de las ocasiones se trata de una situación incurable en la que suele haber afectación de los ganglios pélvicos o paraaórticos y de localizaciones viscerales como el hígado y el pulmón (los órganos más afectados). El pronóstico en esta situación es malo, con una supervivencia a 5 años de solo el 16%. Se suele recurrir a la **quimioterapia convencional**, representando el antiangiogénico bevacizumab la única opción de inmunoterapia disponible. El objetivo en estas pacientes es el control sintomático y la consecución de una mejor calidad de vida.

Las opciones de tratamiento de **primera línea de quimioterapia** consideran el uso como agentes únicos de cisplatino, carboplatino o paclitaxel, y se valoran como opciones de tratamiento combinado el uso de **cisplatino+paclitaxel±bevacizumab**, carboplatino+paclitaxel o de cisplatino+topotecán.

En el año 2004 se publicaron los resultados de un ensayo clínico de fase 3 (*GOG 169*), en el que se comparaba el tratamiento de primera línea de CCU con cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia *versus* cisplatino más paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>, administrándose 6 ciclos cada 3 semanas. Se obtuvieron resultados positivos para el subgrupo de la combinación, con una tasa de respuestas objetivas del 19% con la monoterapia con cisplatino y del 36% para la combinación. La SLP también fue mayor (mediana de 4,8 vs. 2,8 meses), pero sin mostrar superioridad en SG. Otro estudio realizado en 2005 aleatorizó a las pacientes en 3 brazos de tratamiento: cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> el día 1 más topotecán 0,75 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 3 cada 3 semanas y un tercer brazo con me-

totrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino; este último fue interrumpido por toxicidad. Se observó beneficio clínico para la combinación de cisplatino y topotecán, con una SG de 9,4 meses vs. 6,5 meses del cisplatino en monoterapia. Posteriormente, en el año 2009, la divulgación de los resultados del estudio *GOG 204*, que comparaba diferentes combinaciones de cisplatino con vinorelbina, paclitaxel, gemcitabina y topotecán, concluyó que los mejores resultados se producían con la combinación de cisplatino más paclitaxel.

No obstante, dado que se vio que el tratamiento con cisplatino se asociaba con una importante toxicidad, se probó el tratamiento con carboplatino, principalmente para aquellas pacientes con contraindicación para cisplatino o que lo habían recibido durante el tratamiento concomitante con RT. A este respecto, un nuevo estudio (*JCOG 0505*) evidenció una tasa de respuesta similar con ambos fármacos sin diferencias en cuanto a SG, en base a lo cual se estableció el tratamiento con carboplatino+paclitaxel como otra opción de tratamiento en primera línea.

Con el objetivo de mejorar la eficacia obtenida por esas combinaciones basadas en platino, se investigó la posibilidad añadir en primera línea agentes antiangiogénicos. Un estudio pivotal de fase 3 (*GOG 240*) evaluó, en 4 brazos de tratamiento, la eficacia de **bevacizumab** en combinación con cisplatino más paclitaxel o bien de topotecán más paclitaxel con/sin bevacizumab. El uso de este monoclonal se asoció con una mejora significativa en las tasas de respuesta, en SLP y en SG, pero también con una mayor incidencia de efectos adversos (está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial no controlada, antecedentes de tromboembolismos o en aquellos con riesgo de fístulas/perforaciones), aunque esto no impactaba sustancialmente en la calidad de vida. Así pues, el uso de bevacizumab (Alymsys®, Aybintio®, Mvasi®, Oyavas®, Ziraveb®) en primera línea del cáncer de cérvix metastásico se encuentra autorizado por la FDA estadounidense y por la EMA europea en combinación con cisplatino más paclitaxel o bien con paclitaxel más topotecán (principalmente en pacientes que no tienen un buen estado funcional para soportar el uso de platino); también se puede usar para el tratamiento del cáncer de cérvix recurrente o persistente.

El diagnóstico de CCU metastásico es infrecuente en pacientes embarazadas, que deberían ser manejadas en centros con experiencia y unidad experimentada de neonatología. Su abordaje dependerá del estadio de la enfermedad y la fase del embarazo, siendo posible en algunas ocasiones retrasar el tratamiento hasta después del parto. Si este no se puede demorar, la quimioterapia basada en platino con o sin paclitaxel se puede proponer a partir del 2º trimestre de gestación. La radioterapia está contraindicada durante el primer trimestre, y sobre la pelvis también entre las semanas 18-38 por el riesgo de malformaciones, por lo que se descarta como parte del tratamiento (Sánchez, 2020).

En **segunda línea y sucesivas** del CCU metastásico, lo principal es conocer si la recaída es pélvica central y resecable, en cuyo caso se podría valorar un rescate quirúrgico en forma de exenteración pélvica<sup>8</sup>, siempre en función del tratamiento previo y el intervalo desde su finalización.

En caso de recaída a distancia, el planteamiento preferente sería ofrecer algún ensayo clínico que pudiera estar disponible o iniciar una nueva línea de tratamiento: para pacientes que progresan a una 1ª línea y no son candidatas a la combinación de varios fármacos, se debe proponer tratamiento con agentes quimioterapéuticos en monoterapia, aunque no existe evidencia de que mejoren la SG en comparación con el tratamiento de soporte. La elección individualizada del tratamiento depende de la situación general de la paciente, el tratamiento previo recibido y la toxicidad residual. Como agentes únicos pueden emplearse: carboplatino, NAB-paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 en ciclos de 28 días), vinorelbina (30 mg/m<sup>2</sup> semanal los días 1 y 8 en ciclos de 21 días), paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o 135 mg/m<sup>2</sup> si ha habido RT previa), pemetrexed (900 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas), ifosfamida (1,2 g/m<sup>2</sup> los días 1-5 cada 28 días), topotecán (1,5 mg/m<sup>2</sup> los días

1-5 cada 21 días), o irinotecán (125 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas).

Finalmente, cabe destacar que hasta el momento actual se han probado otras familias de fármacos, como los inhibidores de tirosina cinasas, pero no han mostrado mayor eficacia que los fármacos previamente comentados. A diferencia de lo que ha ido sucediendo progresivamente en otros tumores, los nuevos fármacos de inmunoterapia no han irrumpido todavía en el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento del cáncer de cérvix metastásico (Martínez *et al.*, 2017).

No obstante, en los últimos años se han presentado algunos resultados interesantes. Es el caso, por ejemplo, del fármaco anti-PD-1 **pembrolizumab**, que en el estudio de fase 3 **KEYNOTE-826** ha demostrado su capacidad, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, para incrementar significativamente la SLP en comparación con placebo (mediana de 10,4 vs. 8,2 meses; HR= 0,62; p< 0,001), prolongando también la SG (tasa a 24 meses del 53% vs. 41,7% con placebo) en pacientes con CCU persistente, recurrente o metastásico y expresión de PD-L1 (Colombo *et al.*, 2021). De forma similar, otro fármaco anti-PD-1 autorizado en España, **nivolumab**, está siendo estudiado en monoterapia y en combinación con ipilimumab en pacientes con tumor cervical recurrente o persistente, si bien los datos de estudios aún de fase 2 apuntan a una baja actividad antitumoral (Santin *et al.*, 2020). Para ambas opciones, el perfil de seguridad es aceptable y manejable clínicamente, en línea con lo ya descrito para estos fármacos en el tratamiento de otros cánceres.

<sup>8</sup> La exenteración pélvica es una cirugía compleja que incluye resección de útero, vagina, colon inferior, recto y/o vejiga en función de la afectación. En algunos casos concretos se puede ofrecer solo con fines paliativos: se orienta para aquellas pacientes con una recidiva incurable pero mala calidad de vida por dolor, la presencia de fístulas, necrosis o sangrado.

## PREVENCIÓN

Por la irrefutable conexión entre la infección por VPH con el cáncer de cuello uterino (CCU), la prevención de esta ITS cobra una especial relevancia sociosanitaria, y convierte al CCU en el tipo de tumor sobre cuya incidencia más puede actuarse. Esto fue el motivo de mayor peso que llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a impulsar en agosto de 2020 la *Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema mundial de salud pública en el periodo 2020-2030*.<sup>9</sup>

Durante las pasadas cinco décadas, el cribado poblacional en mujeres asintomáticas mediante la citología o tinción de Papanicolau, empleada como marcador subrogado de la infección por VPH (carece de sensibilidad suficiente para detectar ciertas lesiones pre-malignas, en especial de adenocarcinoma de útero), unida al tratamiento de lesiones cervicales precancerígenas o en estadio precoz, han sido suficientes para prevenir hasta el 80% de los casos de neoplasia invasiva de CCU en los países desarrollados, permitiendo preservar las posibilidades de curación. De hecho, se ha visto que hasta la mitad de las mujeres que padecen CCU no han participado nunca en un cribado y el 10% lo han realizado en un periodo de tiempo de > 5 años. En la actualidad, se recomienda sólidamente el enfoque primario –pruebas de detección de ADN viral (poseen un valor predictivo negativo de casi el 100%)– para el cribado de infecciones por VPH, por haberse erigido como la opción más eficaz en la reducción del riesgo de desarrollo de CCU.

En hombres, la detección de VPH y su correlación con lesiones cancerosas ha sido menos estudiada debido fundamentalmente a la dificultad que plantea la toma de muestras respecto a la localización anatómica de la misma, por lo que no hay indicaciones claras de cribado.

Por otro lado, se reconoce la efectividad del uso de preservativos de látex y de espermicidas en la **profilaxis primaria** de la infección por VPH,

aunque no previenen completamente el contagio, dado que el virus se puede transmitir por el contacto con otras partes del cuerpo no protegidas, como los genitales externos o el ano. Pero, indudablemente, el método más eficaz y coste-eficiente de prevención de la infección por VPH son las **vacunas**, que son capaces de proteger frente a unos genotipos determinados, de especial interés frente a los de riesgo oncológico más elevado.

## VACUNAS

La inclusión de la vacunación frente al VPH en los calendarios vacunales a nivel internacional se debe a la acumulación de evidencia científica contrastada, que llevó a la OMS, en abril de 2009, a recomendar la vacunación sistemática frente al VPH. En diciembre del 2020, 107 estados miembros (el 55% del total) ya habían introducido esta vacuna. A la estrategia de este organismo que busca la eliminación del CCU como problema mundial se la conoce también como la “estrategia 90-70-90”, debido a que uno de sus principales objetivos es que, todos los países puedan lograr para el año 2030 una cobertura vacunal contra el VPH del 90% en mujeres de 9 a 14 años, una cobertura del 70% de detección mediante cribado (realizado, al menos, una vez en mujeres antes de los 35 años y otra antes de los 45 años), y un acceso del 90% al tratamiento de las lesiones precancerosas y el cáncer cervicouterino, con un control y un seguimiento adecuados. Alcanzar estos objetivos significaría que la reducción media en la tasa de incidencia de CCU sería del 2%, 42% y 97% para 2030, 2045 y 2120, respectivamente, lo que resultaría en un total de muertes evitadas por esta neoplasia de aproximadamente 2 millones hasta el año 2040, 5 millones hasta 2050 y más de 62 millones hasta 2120.

En España, la recomendación de vacunación frente al VPH se incluye –desde 2007, cuando se introdujo por primera vez– en el *Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida del año 2022*, publicado por el Ministerio de Sanidad tras consensuarse en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de

<sup>9</sup> Documento accesible en: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA73/A73\\_R2-sp.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-sp.pdf).

Salud (Figura 5); posteriormente, son las distintas Comunidades Autónomas quienes lo adaptan para su aplicación en su territorio.

Este calendario nacional de referencia recoge la recomendación de vacunación a los 12 años solo a las niñas, a quienes se administrarán 2 dosis con una separación de al menos 5-6 meses (según vacuna usada). Además, indica que se deben vacunar todas las mujeres de entre 12 y 18 años de edad no vacunadas con anterioridad,

o vacunadas parcialmente. Si se inicia la vacunación a partir de los 15 años, se administrarán 3 dosis con pauta de 0, 1-2 y 6 meses (según vacuna, pero las tres deberían administrarse en el plazo de 1 año desde la primera). A pesar de lo que plantean las fichas técnicas de los medicamentos, hay consenso en torno al axioma “dosis puesta, dosis que cuenta”, y aunque haya pasado más de 1 año, no será necesario reiniciar la pauta.

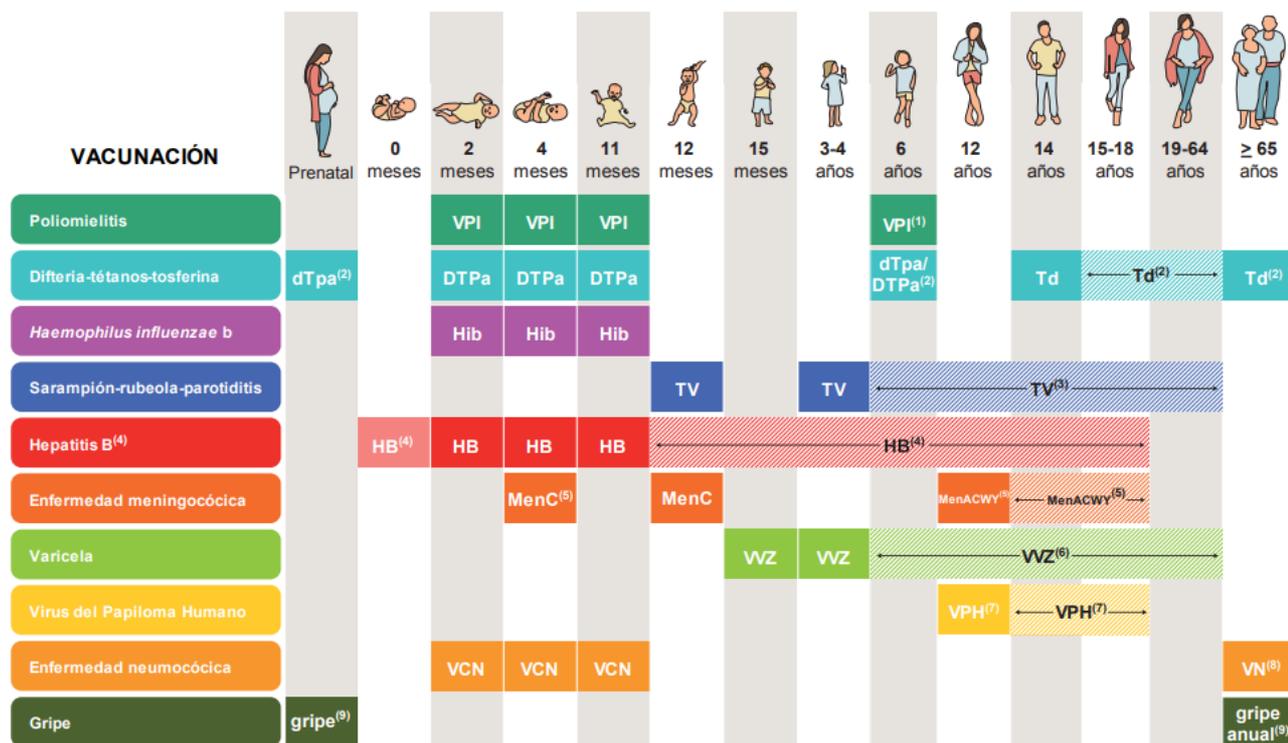


Figura 5. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida del año 2022, aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS el 17 de febrero de 2022.

Conviene subrayar que los principales organismos e instituciones científico-sanitarias, incluyendo los CDC estadounidenses (*Centers for Disease Control and Prevention*), recomiendan la **vacunación universal**, tanto en varones como en mujeres, habida cuenta de que la carga de la enfermedad neoplásica por el VPH en varones es también importante. Es el caso en España del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, el cual, en su reciente *Calendario de vacunaciones AEP de 2022* recogía la recomendación de vacunar a los 11-12 años a ambos sexos con 2 dosis separadas unos 5-6 meses (3 dosis si se inicia la pauta en mayores de 15 años), con preferencia por la **vacuna nonavalente** sobre la bivalente,

que solo tiene datos de inmunogenicidad. Este grupo de expertos considera que, para ambos sexos, la edad mínima de administración de la primera dosis es de 9 años, y que es muy importante que se administre antes del inicio de las relaciones sexuales a fin de prevenir la enfermedad oncológica y la carga de la enfermedad no oncológica relacionada con este virus, cada vez mejor cuantificada también en el sexo masculino (CAV-AEP, 2022).

En la práctica, algunas comunidades autónomas de nuestro país ya están incluyendo en sus calendarios vacunales a los hombres en algunos de los grupos diana de la vacunación frente a

VPH (por ejemplo, en la Comunidad de Madrid, los grupos de varones con prácticas de riego).

Las líneas de investigación en el campo de las vacunas se han centrado en el empleo de la proteína L1 del VPH, una de las principales integrantes de la cápside viral, que mantiene una gran similitud entre todos los genotipos y capacidad de inducir la respuesta inmunitaria. A principios del año 2022 existen en España 3 tipos de vacunas diferentes contra el VPH, basadas todas ellas en partículas similares a virus (VPL, por sus siglas en inglés) preparadas a partir de la proteína L1 mediante la técnica del ADN recombinante, y que en estudios *in vivo* han demostrado la capacidad de inducir una respuesta inmune humoral. Las proteínas recombinantes y las VPL se “fabrican” en levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) o baculovirus de células de insectos infectados (en concreto, un tipo de polilla: *Trichoplusia ni*) a fin de imitar la estructura del virus nativo, pero no contienen ningún ADN viral, por lo que no tienen capacidad infectiva, replicativa u oncogénica.

No hay evidencia de que las vacunas actuales frente al VPH tengan algún efecto terapéutico para la curación de la infección o de la patología relacionada con el VPH que se hubiera establecido con anterioridad a la vacunación.

#### 1. **Vacuna bivalente:** Cervarix® (autorizada en 2007).

Diseñada frente a los genotipos de alto riesgo de VPH 16 y 18<sup>10</sup>, contiene 20 µg de proteína L1 de ambos tipos en cada dosis de 0,5 ml, junto con el adyuvante AS04 (3O-desacil-4'-monofosforil lípido A) como potenciador de la respuesta inmune. Está constituida por partículas VPL no infecciosas producidas por la técnica del ADN recombinante en un sistema de expresión en *Baculovirus* que emplea células derivadas de *Trichoplusia ni*. Tiene autorización para su uso en mujeres y hombres a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones ano-genitales

pre malignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos VPH.

Cuando se administra en la pauta de 2 dosis, la segunda dosis debe administrarse entre 5 y 13 meses después de la primera. Su ficha técnica admite que, al emplearse en la pauta de 3 dosis y si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se administre entre 1 y 2,5 meses tras la primera, y la tercera, entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Los ensayos clínicos conducentes a su aprobación, que enrolaron a más de 14.000 mujeres de 15 a 25 años naïve para los dos genotipos incluidos (seronegativas y negativas para ADN viral al inicio), probaron que esta vacuna tiene una eficacia profiláctica frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 que alcanza el 94,9% para lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales de grado 2 (CIN2) y el 91,7% para lesiones intraepiteliales de grado 3 (CIN3). En el análisis por acumulación de eventos, la protección fue del 92,9% y del 80%, respectivamente. Esa eficacia se mantuvo en niveles elevados (93-94%) frente a la infección persistente a 6 y 12 meses.

Si bien no hubo evidencia de protección frente a la enfermedad causada por dichos tipos de VPH en mujeres que eran ADN positivas al comienzo del estudio, en las infectadas con uno de los tipos de VPH se observó un grado notable de protección cruzada frente a la enfermedad producida por el otro tipo de VPH vacunal e incluso frente a otros genotipos oncogénicos distintos. El nivel de protección frente a la infección o frente a lesiones cervicales de alto grado en población general de mujeres de entre 15 y 25 años –con independencia de la infección o enfermedad previa– se reducía drásticamente, hasta el 46-61%. En mujeres a partir de 26 años de edad, otro estudio pivotal demostró una protección del 57% frente a la infección persistente a los 6 meses y/o lesión displásica de bajo grado CIN1.

En términos de inmunogenicidad, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido para ambos tipos de VPH un mes después de la tercera dosis. La vacuna induce una media geométrica de títulos de IgG muy por encima de los títulos observados en mujeres

<sup>10</sup> Los genotipos 16 y 18 del VPH son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cérvix, el 75-80% de los casos de cáncer anal, el 70% de los casos de neoplasias vaginales y vulvares intraepiteliales de alto grado relacionados con VPH (VaIN y VIN 2/3) y el 80% de los casos de neoplasias anales intraepiteliales de alto grado (AIN 2/3) relacionados con el VPH.

previamente infectadas de forma natural (infección resuelta y aclarada), mayor cuanto menor es la edad de la persona. Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación, que también son comparables entre mujeres y hombres (en quienes la vacunación también ha probado concluyentemente protección frente a lesiones anales premalignas). Se ha visto que los títulos de anticuerpos alcanzan su valor máximo en el mes 7 tras completarse la pauta y, a partir de ese momento, disminuyen gradualmente hasta el mes 18, siendo el momento en el que se estabilizan y alcanzan una meseta que se prolonga al menos hasta el mes 84 (AEMPS, 2012).

## 2. **Vacuna tetravalente:** Gardasil® (autorizada en 2006, la primera vacuna disponible).

Contiene VPL de 4 tipos del VPH: 6 y 11<sup>11</sup> (de bajo riesgo) y 16 y 18 (de alto riesgo). Una dosis de 0,5 ml está compuesta de 20 µg de proteína L1 del VPH-6, 40 µg de proteína L1 de VPH-11, 40 µg de proteína L1 de VPH-16 y 20 µg de proteína L1 de VPH-18, producidas en células de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología del ADN recombinante; las proteínas se adsorben en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante. Está autorizada para mujeres y hombres a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones precancerosas en genitales (cervicales, vulvares y vaginales) y en ano, así como de cáncer cervical y cáncer anal relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del VPH; además, y a diferencia de la vacuna bivalente, tiene indicación en la prevención de verrugas genitales (condiloma acuminado) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH.

Cuando se administre en la pauta de 2 dosis en niños de 9-13 años, la segunda dosis debe administrarse a los 6 meses después de la primera (si se administrara antes, habría que administrar una tercera dosis). Su ficha técnica también admite que, al emplearse en la pauta de 3 dosis en individuos de  $\geq 14$  años y si se requiere flexibilidad

en el esquema vacunal, la pauta sea de 0, 2 y 6 meses: la segunda dosis se debe administrar al menos 1 mes después de la primera y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda, debiéndose completar la pauta dentro del periodo de 1 año.

Sus indicaciones están basadas en una sólida demostración de eficacia en mujeres de entre 16 y 45 años de edad y en hombres de 16 a 26 años, así como en la demostración de la inmunogenicidad en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años. La eficacia clínica fue inicialmente probada en 2 amplios ensayos clínicos aleatorizados, considerados pivotaes (N > 17.600 mujeres de entre 16 y 26 años), en que se observaron buenos resultados en aquellas pacientes VPH-naïve, con niveles de eficacia vacunal del 97-100% para la prevención de neoplasias intraepiteliales de cualquier grado y cánceres cervicales no invasivos inducidos por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, así como de lesiones genitales externas, incluyendo verrugas. También previno la práctica totalidad de casos de infección persistente a los 12 meses. Sin embargo, al considerar a la población global de estudio, tanto mujeres infectadas previamente por VPH como aquellas que no, las tasas de eficacia vacunal descendían hasta el 46-60% para CIN grado 3 o cáncer *in situ* y al 70% para las lesiones genitales externas. En mujeres mayores de 25 años, la protección vacunal también se reduce ligeramente respecto a los porcentajes comentados. En cualquier caso, la disminución en la incidencia de cáncer de cérvix y lesiones precursoras que aporta la vacuna es significativa.

En hombres naïve de entre 16 y 26 años, otro estudio pivotal de fase 3 probó que la vacuna tetravalente protege por completo frente a neoplasia peneana/perineal/perianal intraepitelial de cualquier grado, con una eficacia adicional en torno al 90% frente lesiones genitales externas y verrugas genitales.

Sin haberse identificado el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección frente al VPH, parece probado que esta vacuna también produce la seroconversión para todos los tipos de VPH un mes después de la última dosis en más del 99% de las mujeres vacunadas, alcanzándose títulos de anticuerpos anti-VPH superiores a los inducidos por la infección natural. De nuevo, la inmunogenicidad está relacionada con la edad,

---

<sup>11</sup> Los genotipos 6 y 11 del VPH son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y del 10% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (CIN1).

siendo los títulos mayores en los sujetos menores de 12 años que en los mayores; así, por ejemplo, la titulación media en mujeres de 9 a 15 años es aproximadamente el doble que la obtenida en mujeres de 15 a 26 años. Los niveles de anticuerpos en menores de 16 años son similares o ligeramente superiores en hombres que en mujeres. No se ha establecido la duración exacta de la inmunidad de la vacuna, pero se ha observado que tras completar la pauta de 3 dosis es de al menos 14 años posvacunación (AEMPS, 2011).

### 3. **Vacuna nonavalente:** Gardasil 9® (autorizada en 2015).

Se trata del último medicamento en incorporarse al arsenal profiláctico frente al VPH. Contiene VPLs que incluyen la proteína L1 de 9 tipos virales, de modo que una dosis de 0,5 ml se compone de 30 µg de proteína L1 del VPH-6, 40 µg de VHP-11, 60 µg de VHP-16, 40 µg de VHP-18, 20 µg de VHP-31, 20 µg de VHP-33, 20 µg de VHP-45, 20 µg de VHP-52 y 20 µg de VHP-58. Las proteínas y las VPL, que se adsorben en el medicamento en hidroxifosfato sulfato de aluminio como adyuvante, se producen en células de *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología del ADN recombinante. Como su homóloga tetravalente, esta vacuna está autorizada en mujeres y hombres a partir de los 9 años para la prevención de lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH que incluye, así como para prevenir las verrugas genitales (condilomas acuminados) causadas por tipos específicos del VPH.

En niñas y niños de entre 9 y 14 años, se debe administrar siguiendo una pauta de 2 dosis, asegurando que la segunda se pone a los 5 y 13 meses después de la primera; si se administrara antes de 5 meses desde la primovacunación, se debe administrar siempre una tercera dosis. Su ficha técnica también admite que, al emplearse en la pauta de 3 dosis en individuos de  $\geq 15$  años (también por debajo de esa edad), el esquema de vacunación sea 0, 2 y 6 meses: la segunda dosis se debe administrar al menos 1 mes después de la primera y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda,

debiéndose completar la pauta dentro del periodo de 1 año.

Es predecible que con la adición de los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 la vacuna nonavalente proteja frente a los tipos de VPH que causan aproximadamente el 90% de los cánceres cervicales, más del 95% de los casos de adenocarcinoma *in situ* (AIS), el 75-85% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de alto grado (CIN2/3), el 85-90% de los cánceres vulvares relacionados con el VPH, el 90-95% de las neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, el 80-85% de cánceres vaginales relacionados con el VPH, el 75-85% de las neoplasias vaginales intraepiteliales (VaIN2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, el 90-95% de cánceres anales relacionadas con el VPH, el 85-90% neoplasias anales intraepiteliales (AIN2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, y el 90% de verrugas genitales.

Se han realizado hasta 10 estudios clínicos amplios con esta vacuna, que han permitido demostrar una eficacia protectora en torno al 97-100% frente a las lesiones preneoplásicas e infección persistente, con un beneficio frente a los genotipos 6, 11, 16 y 18 similar al aportado por la vacuna tetravalente, y una inmunogenicidad pareja tanto en varones como en mujeres. La gran ventaja radica en que induce una respuesta inmunitaria específica frente a 5 nuevos genotipos virales, con una eficacia del 96-100% frente a la infección y enfermedad por estos virus en comparación con la vacuna tetravalente. Adicionalmente, se ha probado una inmunogenicidad no inferior –en comparación con las niñas y mujeres de 16 a 26 años– frente a todos los genotipos incluidos tanto en niños y niñas de 9 a 15 años como en hombres de 16 a 26 años y en mujeres de 27 a 45 años. Para mayor detalle de los resultados clínicos, se recomienda consultar la ficha técnica autorizada del medicamento (AEMPS, 2021).

Si se consideran en conjunto las tres vacunas, se puede concluir, a la luz de la evidencia disponible, que todas ellas aportan un beneficio incuestionable, aunque la eficacia disminuye de manera importante en aquellas mujeres que han mantenido relaciones sexuales previamente en comparación con las más jóvenes y todavía sexualmente inactivas, lo que justifica la

recomendación de vacunación en niñas a los 12 años. En términos de seguridad, se trata de vacunas bien toleradas, con un buen perfil toxicológico, en el que predominan por su frecuencia las reacciones adversas –leves en su gran mayoría– en el lugar de la inyección (dolor, eritema e inflamación), cefalea y, en menor proporción, fiebre.

Si bien en los estudios clínicos iniciales se evaluó fundamentalmente la pauta de 3 dosis, los datos de ensayos posteriores apuntan a que la pauta de 2 dosis separadas 6 meses no es menos inmunógena. Una reciente revisión sistemática de la Cochrane ha concluido que una evidencia de calidad moderada-alta respalda la administración de 2 dosis de vacuna frente al VPH, que tiene un efecto inmunógeno similar a las pautas de 3 dosis en niñas de 9 a 15 años (la evidencia sobre resultados clínicos es de menor calidad), siendo también eficaz en la prevención de lesiones y verrugas anogenitales en hombres. Así, la simplificación de las pautas posológicas puede contribuir a ampliar la cobertura vacunal frente al VPH. Dicha revisión también apunta a que no hay diferencias significativas en resultados clínicos entre las vacunas tetra- y nonavalente (Bergman *et al.*, 2019).

### Balance beneficio-riesgo

A los datos derivados de los seguimientos a largo plazo de los primeros ensayos clínicos, con experiencia en inmunogenicidad y eficacia mantenida tras 12-14 años desde la vacunación con las vacunas bivalente y tetravalente en chicas y de hasta de 10 años en chicos con la vacuna tetravalente, se van uniendo los positivos datos de **efectividad** con su uso **en vida real** –en campañas de vacunación sistemática– comunicados por países con buenos sistemas de seguimiento, fundamentalmente Australia, Estados Unidos y algunos países europeos. Igualmente, ya se dispone de datos de inmunogenicidad y efectividad a 8 años con la vacuna nonavalente para chicos y chicas de 9-15 años y para mujeres de 16-26 años.

Los cambios en la prevalencia de los genotipos circulantes son también indicativos del impacto de las campañas de vacunación poblacional. Por

En definitiva, aunque el máximo beneficio con el uso de estas vacunas se obtiene en su uso en edades precoces como prevención primaria, también se han identificado varias ventanas de oportunidad para que la vacunación contra el VPH sea útil como método de **profilaxis secundaria**:

- ✓ Si la lesión preneoplásica o enfermedad ha sido producida por un tipo de VPH no incluido en la vacuna, esta protegerá contra otros tipos.
- ✓ Si ha sido producida por un tipo de VPH incluido en la vacuna, esta protegerá y permitirá controlar el resto de los subtipos.
- ✓ Si la lesión es producida por un tipo de VPH vaginal, la vacuna conseguirá protección contra la reinfección/reactivación.

En base a lo anterior, diferentes comunidades autónomas de nuestro país han puesto en marcha campañas de vacunación en grupos susceptibles a la enfermedad por VPH, tales como pacientes inmunocomprometidas por diferentes motivos (trasplante, infección por VIH, etc.) y/o mujeres sometidas a conización previamente.

ejemplo, en EE.UU., tras más de 10 años de vacunación sistemática a niñas de 11-12 años (con un rescate hasta los 26 años), se ha observado una reducción de la prevalencia de los genotipos vacunales 6, 11, 16 y 18 del VPH de un 78% entre los 20-24 años y un 38% entre los 25-29 años, tanto en mujeres vacunadas como en las no vacunadas, lo cual evidencia la protección directa y de la de grupo.

Una interesante revisión sistemática y meta-análisis publicado en 2019 evaluó el impacto a nivel poblacional de la administración de las vacunas bivalente y tetravalente contra el VPH en niñas y mujeres, según los estudios publicados en los 5 años previos con datos de 60 millones de personas y hasta 8 años de seguimiento posvacunación. Sus resultados evidencian que en los primeros 9 años tras la introducción de la vacunación se redujo significativamente la incidencia de infecciones

por los tipos virales 16 y 18 en chicas de 13 a 19 años (83%) y mujeres de 20 a 24 años (66%). Esto se tradujo, en términos clínicos, en una disminución de un 51% y un 31% en los casos de neoplasias intraepiteliales cervicales de grado 2 detectados por cribado en mujeres de 15-19 años y de 20-24 años, respectivamente. Asimismo, la incidencia de verrugas anogenitales se redujo notablemente tanto en varones (32-48%, variable según rangos de edad) como en mujeres (31-67%), lo que prueba que los programas de vacunación solo dirigidos a mujeres también impactan positivamente en varones. Los beneficios directos e indirectos de la vacunación eran mayores y más rápidos en los países con múltiples cohortes de vacunación y altas coberturas (Drolet *et al.*, 2019).

Hace escasas semanas salían a la luz los resultados de un estudio observacional de cohortes realizado en Inglaterra (Reino Unido), donde se introdujo en 2008 la vacuna bivalente para la vacunación masiva de chicas de 12-13 años. Con datos de los registros clínicos de cáncer (entre 2006 y 2019) establecieron tres cohortes distintas según año de vacunación y cobertura vacunal en ese momento, que totalizaron unos 13,7 millones de años de seguimiento de mujeres de entre 20 y 30 años. Los autores estimaron una reducción relativa en la tasa de incidencia de cáncer cervical del 34% cuando la vacunación la recibieron a los 16-18 años de edad, 62% si se vacunaron entre 14 y 16 años y 87% entre 12 y 13 años, en comparación siempre con la cohorte de no vacunadas. La reducción correspondiente al riesgo de lesiones intraepiteliales de grado 3 (CIN3) fue del 39%, 75% y 97%, respectivamente. O sea, que en el periodo temporal estudiado se habían evitado una media de 448 casos de cáncer y 17.235 casos de CIN3 respecto a las cifras esperadas, y permite concluir que el programa de inmunización en Inglaterra casi ha permitido erradicar casi por completo el cáncer de cérvix en mujeres nacidas a partir de 1995 (Falcaro *et al.*, 2021).

Estos resultados están en línea con los obtenidos en otro estudio realizado en Suecia con datos de 1,7 millones de niñas y mujeres de 10 a 30 años, desde 2006 hasta 2017, que probó, tras un ajuste por covariables, que la tasa de incidencia de CCU se redujo en un 88% en

niñas vacunadas antes de los 17 años y en un 53% en las vacunadas después (reducción global de un 74%). Esta fue la primera evidencia robusta de la efectividad vacunal frente al cáncer de cérvix (Lei *et al.*, 2020).

En algunos países también se ha constatado la influencia que la vacunación sistemática de las mujeres ejerce en la carga de la enfermedad por el VPH en varones, confirmando el efecto de inmunidad de rebaño. Por ejemplo, en Australia, con coberturas vacunales –con 3 dosis– en torno al 70% en mujeres adolescentes y jóvenes, se ha probado una importante reducción de la frecuencia de verrugas genitales en varones que tenían < 30 años de edad en 2011. No obstante, otros países europeos han reportado resultados discrepantes, lo que podría atribuirse a la mayor movilidad o migración de las personas en el viejo continente, que aumentaría el contacto con mujeres no vacunadas procedentes de otros países (CAV-AEP, 2022).

Otro trabajo investigó la efectividad de la vacuna bivalente frente a las infecciones orofaríngeas por el VPH, que se asocian con el aumento de cánceres de cabeza y cuello (mayoritarios en varones). En una sola cohorte de población de países occidentales, se puso de manifiesto una eficacia vacunal frente a las infecciones orofaríngeas por VPH-16/18, VPH-31/45 y VPH-31/33/45 del 82,4%, 75,3% y 69,9%, respectivamente, en un periodo de 6 años (Lehtinen *et al.*, 2020).

Por otra parte, en términos de **seguridad**, tras más de 300 millones de dosis administradas en todo el mundo de las vacunas anti-VPH, son numerosos los estudios (por ejemplo, Bi *et al.*, 2020) han demostrado que estas vacunas exhiben una excelente seguridad y tolerabilidad en diferentes grupos de edad, lo que determina un balance beneficio-riesgo muy favorable que justifica el apoyo sin reticencias de la vacunación por las principales instituciones sanitarias internacionales. Las principales conclusiones derivadas de las revisiones Cochrane de ensayos clínicos así lo defienden (Arbyn *et al.*, 2018).

Tales hallazgos están en línea con lo consignado en las fichas técnicas de los medicamentos, en referencia a los ensayos clínicos conducentes a

la autorización. En ellos, la proporción de individuos que interrumpió por reacciones adversas la pauta vacunal en investigación fue muy baja (0,1-0,2%). Con un perfil toxicológico comparable en los distintos grupos etarios, la mayoría de las reacciones adversas notificadas son de intensidad leve-moderada y autolimitadas en duración, destacando por su frecuencia las reacciones en el lugar de inyección, como dolor, hinchazón y enrojecimiento (77-85%, aparecen en los primeros 5 días tras una dosis), y dolor de cabeza (13-16%, en los 15 días tras una dosis). Con Gardasil 9® se vio que, si se administraba de forma concomitante con una dosis de la vacuna combinada de difteria, tétanos, tos ferina y poliomiélitis, se notificaba una incidencia ligeramente superior de reacciones en el lugar de la inyección (hinchazón, eritema), cefalea y fiebre, si bien las diferencias fueron inferiores al 10%.

En España, se han publicado recientemente datos sobre la evolución de la notificación de eventos adversos relacionados con la vacunación frente al VPH en la Comunidad Valenciana. Los autores observaron que las tasas de notificación se han reducido considerablemente en dos periodos de tendencia observados para las niñas de 14 a 15 años; la mayoría de los efectos adversos reportados tienen carácter leve (74%) (Egoavil *et al.*, 2020).

Con los seguimientos a largo plazo disponibles, se ha podido descartar definitivamente la asociación de estas vacunas con el desarrollo de muy diversas enfermedades autoinmunes y neurológicas, incluida la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, tanto en meta-análisis de ensayos clínicos como con datos de origen poblacional en diversos países con vacunación sistemática. Amplios estudios de cohortes también han permitido excluir el riesgo aumentado de desarrollar diabetes tipo 1 o eventos de tromboembolismo venoso (CAV-AEP, 2022). También se ha excluido la asociación de síndrome de Guillain-Barré con la vacuna tetravalente en chicos y chicas de 9 a 26 años en EE.UU., con un registro de más de 2 millones de dosis. Por su parte, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) concluyó que los datos disponibles no apoyan que la

administración de la vacuna frente al VPH pueda causar el síndrome de dolor regional complejo ni el síndrome de taquicardia postural ortostática (AEMPS, 2015), cuando se valora la incidencia esperada de tales eventos en la población general no vacunada.

En la actualidad ya se dispone de datos de seguridad amplios para la vacuna nonavalente, en los que no se detectan problemas nuevos o inesperados ni patrones de notificación de eventos adversos clínicamente importantes, siendo su perfil consistente con los datos de ensayos clínicos previos a su comercialización y de los obtenidos para la vacuna tetravalente.

Por último, los análisis farmacoeconómicos realizados al respecto demuestran que en el colectivo de niñas preadolescentes (de 9 a 14 años), que constituyen el grupo diana principal, la vacunación es claramente coste-efectiva, al reducir la carga económica asociada a las enfermedades derivadas del VPH; también en la subpoblación de hombres que tienen sexo con hombres con una cobertura global de hasta el 50% antes de los 26 años (Díaz *et al.*, 2018). Puesto que se ha probado que la efectividad y eficiencia disminuyen a medida que aumenta la edad de la persona receptora, la OMS recomienda la vacunación a poblaciones secundarias, como niñas posadolescentes (15-26 años) y mujeres adultas (> 26 años), pero solo cuando es abordable económicamente y no sustrae recursos económicos para la población principal, lo cual podría ser un impedimento importante en países en vías de desarrollo<sup>12</sup>. Algunos estudios sugieren que, incluso en países de altos ingresos (como EE.UU.), la vacunación frente al VPH en mujeres y hombres adultos mayores de 30 años es una política ineficiente (Kim *et al.*, 2021), aunque sus beneficios en salud individual y colectiva sean indudables.

---

<sup>12</sup> Dado que la eficiencia es una relación entre los beneficios obtenidos y los recursos utilizados, el precio de la vacuna es un determinante principal del resultado. Así, incluso vacunando a los 25 años, el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) sería inferior a 30.000€/año de vida ajustado a calidad (AVAC) si el precio de una dosis se redujera hasta los 35 €. En España, el precio por dosis (PVPI-va) oscila entre 121,81 € y 172,55 €.

## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

En el contexto de la lucha frente al virus del papiloma humano y la evitación de las enfermedades asociadas, son amplios y muy relevantes los campos de actuación del farmacéutico en sus distintos ámbitos de competencias. Así, por ejemplo, son claves su labor en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos en centros académicos e industria farmacéutica, en las campañas de salud pública impulsadas desde las administraciones sanitarias, el papel del especialista a nivel hospitalario en la optimización de la farmacoterapia del cáncer de cérvix y otras lesiones malignas asociadas al VPH, o el acto de dispensación de vacunas y otros medicamentos relacionados a nivel de la farmacia comunitaria.

Pero, habida cuenta de las amplias posibilidades de prevención comentadas, quizás la labor más importante del farmacéutico como profesional sanitario, con independencia de su ámbito de actuación profesional, es la **educación sanitaria orientada a la prevención**. En otras palabras: la **promoción de la vacunación** de niñas y niños pre-adolescentes. Para ello, la amplia red de más de 22.000 farmacias españolas, por sus características de ubicuidad, accesibilidad y cercanía a los ciudadanos, constituye un útil elemento en la lucha frente al VPH, por ser en muchas ocasiones el primer punto de acceso de los pacientes al sistema sanitario y donde pueden acceder a una información con rigor científico.

Las tres vacunas disponibles tienen asignadas condiciones especiales de financiación pública en nuestro país, de modo que se han establecido reservas singulares en su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud: se encuentran financiadas en su dispensación por los servicios de farmacia de hospitales (sin cupón precinto) cuando se usen para los grupos de riesgo específico determinados sobre la base de las recomendaciones oficiales de vacunación. Por tanto, en la práctica, será el farmacéutico hospitalario el que con más frecuencia afronte su dispensación.

En España, según datos del Ministerio de Sanidad<sup>13</sup>, la cobertura media de vacunación frente al VPH en chicas adolescentes en 2020 era del 91,9% para la primera dosis y del 82,4% para la segunda, con diferencias notables entre comunidades autónomas: para la primera dosis la cobertura varía desde el 89,0% de la Comunidad Valenciana hasta el 99,9% de Galicia, mientras que para la segunda dosis el rango oscila entre el 55,2% de Ceuta y el 94,9% de la Rioja, pasando por el 77,6% de Madrid. Aragón, Baleares, Canarias y Castilla y León no han ofrecido datos. De tales cifras se desprende que las coberturas en muchas CC.AA. de nuestro país siguen siendo inferiores a las de otras vacunas sistemáticas. Es evidente, por tanto, la necesidad existente de que todos los profesionales sanitarios estén adecuadamente informados sobre su efectividad y seguridad y refuercen los mensajes positivos sobre esta vacunación, para mejorar la aceptación de la vacuna y conseguir incentivar el enfoque profiláctico en países en vías de desarrollo a fin de reducir la carga mundial de la enfermedad. Se consignan a continuación algunos aspectos a tener en consideración y que el farmacéutico, como experto en el medicamento, puede transmitir a la población.

Quizás uno de los primeros puntos a reforzar en la educación sanitaria sobre el VPH es el relativo a su epidemiología. Se contagia esencialmente en las relaciones sexuales, y no a través de besos o abrazos, por los asientos de los inodoros, por mala higiene, por compartir utensilios de comida o bebida, ni por bañarse en piscinas o jacuzzis. Tienen más posibilidades de contraer la infección las mujeres que inician las relaciones sexuales a temprana edad, con múltiples parejas o si su pareja tiene, a su vez, varias parejas.

Como en el abordaje de otras ITS, la **promoción de comportamientos sexuales seguros** representa una piedra angular en la profilaxis primaria. El riesgo de contagio depende del

<sup>13</sup> Datos disponibles en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/docs/Tabla11.pdf>

número y tipo de exposiciones, la utilización de métodos de prevención o el consumo de sustancias –drogas de uso recreativo o alcohol– asociadas al sexo. La evaluación clínica del uso de preservativos ha demostrado en general altas tasas de protección frente a la mayoría de las ITS y, aunque ha sido algo más controvertida la evidencia respecto a la prevención del VPH, se acepta como una medida que minimiza dicho riesgo. Los preservativos de diferentes materiales tienen efectividades similares al usarse de forma correcta y consistente, lo que implica su uso en todas las prácticas realizadas (oral, vaginal, rectal), con juguetes o accesorios sexuales y su uso único con cada pareja. La información sobre la eficacia clínica del preservativo femenino es menor, pero en general se acepta que resulta similar a la de los preservativos masculinos de látex.

Algunos grupos de población en quienes se ha descrito un riesgo relativo mayor de contraer ITS –y, por extensión, la infección por VPH– son, por ejemplo, los hombres que tienen sexo con hombres o las personas transgénero, si bien las nociones de **educación sexual** en campañas de prevención se han de hacer extensibles a toda la población de adolescentes y jóvenes. Para mujeres que han estado expuestas al VPH por contacto sexual con una persona infectada, es recomendable efectuar anualmente una revisión ginecológica que permita descartar la infección, normalmente mediante el *test de Papanicolaou* cervical, que puede permitir detectar lesiones precancerosas vinculadas con este virus y eliminarlas con el tratamiento adecuado. En esta recomendación conviene tener presente que la probabilidad de adquisición de nuevas ITS no es desdeñable a lo largo de la vida en mujeres sexualmente activas, con un riesgo variable entre el 5% y el 15% anual en una mujer de mediana edad.

Sea como fuere, la medida más efectiva de prevención primaria de la infección por VPH es la **vacunación**. Se dispone para ello de tres medicamentos biológicos diferentes que, en su **dispensación** en la farmacia, deben ir acompañados de una serie de **advertencias** para asegurar su calidad, seguridad y eficacia:

- > Se trata de suspensiones inyectables formuladas en jeringuillas precargadas de 0,5 ml. Son suspensiones blancas y turbias.

Tras el almacenamiento, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente e incoloro, debiendo ser agitadas enérgicamente antes de su inyección hasta obtener una suspensión homogénea.

- > Se deben conservar en nevera, manteniéndose la cadena del frío entre 2°C y 8°C. Se deben administrar lo antes posible una vez que estén fuera de la nevera, minimizando los tiempos de desviación de la temperatura. No obstante, los datos de estudios de estabilidad sugieren que sus componentes son estables durante 72 h a temperatura ambiente (0-42°C), tras lo cual se deberían usar o desechar.
- > No se pueden congelar. Al contener algunas de ellas sales de aluminio, la congelación inactivaría la vacuna.
- > Hay que conservarlos en su embalaje original para protegerlos del posible efecto de la luz.
- > Es conveniente cerciorarse de su fecha de caducidad. El periodo de validez máximo de estas vacunas oscila entre 3 años (Cervarix®) y 5 años (Gardasil® y Gardasil 9®).
- > No se deben administrar por otra vía distinta a la intramuscular. No se conoce su perfil beneficio-riesgo por vía subcutánea o intradérmica.
- > Se recomienda completar la pauta con la misma vacuna que se administró en la primera dosis.
- > Ninguna de las partes de la jeringa ni el tapón contiene látex (algunas personas no emplean preservativos por la alergia a dicho componente).

En España, el Ministerio de Sanidad ha emitido la recomendación de vacunar solo a niñas a los 12 años, con una pauta de 2 dosis separadas al menos 5-6 meses (según vacuna usada), con la posibilidad de vacunarlas después de los 12 y hasta los 18 años en aquellas que no han recibido la pauta o la han recibido incompleta; a partir de los 15 años, con la pauta de 3 dosis. A pesar de ello, es preciso recordar que el consenso científico actualmente aceptado recoge la recomendación de **vacunación universal**, tanto a niñas como a niños; cuanto antes en su vida, mejor.

En el intenso debate sobre la vacunación a varones, diversas sociedades científicas, como la Asociación Española de Pediatría, se

posicionan a favor (Tabla 5), lo que debe ser reflejado en la actividad asistencial del farmacéutico.

**Tabla 5.** Decálogo de razones para recomendar la vacunación frente al VPH en adolescentes varones. Tomada de (CAV-AEP, 2022b).

Causa para vacunar	Explicación razonada
1. Fracción importante de casos en el varón de patología oncológica relacionada con el VPH	En nuestro medio, de todos los casos de patología oncológica relacionada con el VPH, una cuarta parte corresponde al varón.
2. Cáncer de cabeza y cuello y cáncer anal en aumento, sobre todo en varones	La incidencia de estas neoplasias está aumentando de forma progresiva, sobre todo en el varón. El cáncer de cabeza y cuello es mucho más frecuente en el varón; el cáncer anal es tan frecuente en el varón como en la mujer.
3. Cáncer de cabeza y cuello relacionado con el VPH	La implicación del VPH en el cáncer de cabeza y cuello parece que es mayor de lo que se pensaba (> 20-30%), implicando a toda la vía respiratoria.
4. No hay cribado de las otras patologías oncológicas relacionadas con VPH	No existen medidas alternativas de cribado del cáncer relacionado con VPH en varones (pene, anal, cabeza y cuello), como sí ocurre con el de cérvix en mujeres.
5. Impacto en las verrugas genitales en el varón	La carga de enfermedad no oncológica en el varón es considerable: la mitad de los casos de verrugas genitales se dan en el varón.
6. La inmunidad de grupo generada con la vacunación solo de chicas es incompleta para el varón	La vacunación sistemática solo de las chicas genera una inmunidad de grupo parcial en los chicos, por varias razones: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hay un 20-25% de chicas no vacunadas que son potenciales transmisoras del VPH a los chicos heterosexuales.</li> <li>• Algunos países que no tienen incluida la vacunación frente al VPH en las chicas. Dada la alta movilidad e interacción intersexual de los jóvenes, es muy probable el contacto con chicas extranjeras no vacunadas.</li> <li>• El efecto de inmunidad de grupo no se ha podido observar en países europeos que han estudiado este efecto, posiblemente por esa alta movilidad</li> <li>• Los hombres homosexuales no pueden beneficiarse de la inmunidad de grupo que se puede generar vacunando solo a las chicas.</li> </ul>
7. Mejora la inmunidad de grupo en la mujer	Aquellas chicas no vacunadas con prácticas heterosexuales pueden protegerse indirectamente con la vacunación del varón.
8. Ayuda a la erradicación global de la infección por el VPH	Vacunando no solo a chicas sino también a chicos se colaborará en el objetivo diana de erradicar la infección por el VPH en humanos. Los chicos son además los mayores transmisores del virus a nivel mundial
9. Igualdad-equidad sexual	Si la vacuna protege frente al cáncer relacionado con el VPH en ambos sexos, es ético incluir a ambos sexos en las recomendaciones.

<p>10. Autorización para el empleo de las vacunas VPH en el varón y experiencia en otros países</p>	<p>Actualmente, las 3 vacunas frente al VPH disponibles están autorizadas para su uso en varones desde los 9 años de edad, aunque con la bivalente hay muy poca experiencia.</p> <p>A día de hoy, hasta 42 países tienen incluida la vacunación sistemática frente al VPH en varones, incluyendo algunos de nuestro entorno cercano: EE.UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Argentina, Brasil, Chile, Panamá, Uruguay, Israel, Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, República Checa, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, Finlandia, Francia, Hungría, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Luxemburgo, Noruega, Países Bajos, Portugal, Serbia, Suecia, Suiza y Reino Unido.</p>
---	--

El ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) publicó una guía en 2020 en la que destacaba los datos de inmunogenicidad no inferiores de la vacuna nonavalente respecto a las vacunas tetravalente y bivalente, señalando que, desde el punto de vista del coste-efectividad, si la prioridad es aumentar la cobertura vacunal entre las niñas puede ser más rentable la consecución de este objetivo que la inclusión de varones en los programas de vacunación, mientras que si el objetivo principal es prevenir las enfermedades relacionadas con el VPH en general, una vacunación universal sin distinción de género puede ser lo más rentable. Si el objetivo final de la vacunación persigue la erradicación de los VPH de alto riesgo, los modelos muestran que la consecución del 70% de cobertura vacunal en los preadolescentes en ambos sexos puede suponer la erradicación de los genotipos vacunales en la población general.

La vacunación es también posible en adultos mayores (> 26 años), especialmente si no recibieron antes la pauta vacunal completa. Aunque ese grupo etario se beneficia menos de la vacuna (la probabilidad de que ya se hayan expuesto al VPH con anterioridad es mayor) y no se recomienda la vacunación rutinaria, debe ser valorada en casos concretos en personas con especial riesgo. La identificación de esas personas desde la farmacia puede activar la vía asistencial conducente a la vacunación.

De igual modo, el farmacéutico ejercerá un papel importante en el **seguimiento farmacoterapéutico** de pacientes que han sido diagnosticadas de cáncer de cuello uterino y que se encuentran en tratamiento. En ese acompañamiento, se han descrito ciertos signos de alerta antes los cuales conviene derivar a la

paciente para valoración por su especialista –oncólogo– por ser sugestivos de recidiva de la enfermedad, tales como: sangrado vaginal, dolor pélvico o abdominal, síntomas urinarios, rectorragia o hematoquecia y alteraciones de tránsito gastrointestinal. Así, se puede diferenciar, con las preguntas adecuadas, entre una sospecha de recidiva local (si ha presentado sangrados, dolor o secreción maloliente) o de recidiva sistémica (si predomina el cansancio, aumento de dolor óseo, pérdida de peso o pérdida de apetito).

Una vez que acabe el tratamiento, en pro de la prevención secundaria, la primera revisión se recomienda a los 3-6 meses mediante una prueba de imagen (PET-TC o TC de tórax-abdomen-pelvis). Durante los dos primeros años a las pacientes de alto riesgo se les recomienda someterse a un examen físico y ginecológico cada 3 meses; semestral si son de bajo riesgo. Desde los 3 hasta los 5 años, se hará un seguimiento semestral y, desde los 5 años, revisión anual. La conveniencia de una citología anual dependerá del tipo de tratamiento recibido previamente, no siendo aconsejable sistemáticamente en pacientes que hayan sido tratadas con radioterapia. Además, es preferible la determinación genética del tipo de VPH, pues si se trata de un subtipo de alto riesgo se asocia a un mayor riesgo de recaída, especialmente en aquellas pacientes sometidas a cirugías de preservación de fertilidad.

En resumen, el tratamiento de cáncer de cérvix se basa, fundamentalmente, en la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Algunos aspectos a considerar sobre el perfil de seguridad de estas opciones terapéuticas son los siguientes (Sánchez, 2020):

- > La radioterapia a largo plazo debilita los músculos del recto dando lugar a alteraciones del tránsito gastrointestinal, incontinencia o sangrado rectal. En torno a 2 años después del final de la radioterapia puede comenzar el linfedema en extremidades inferiores, con un riesgo mayor si dentro del tratamiento previo se llevó a cabo una linfadenectomía.
- > La quimioterapia con platinos y taxanos también ocasiona efectos adversos durante el tratamiento en forma de neuropatía sensitivo-motora. Esta puede remitir meses después de finalizar el tratamiento o persistir a largo plazo.
- > La histerectomía aumenta el riesgo de incontinencia urinaria y prolapso vaginal incluso años después de la cirugía, por debilidad de los músculos del suelo pélvico. Se debe recomendar la realización de actividad física orientada a fortalecer esta musculatura.
- > Muchas de las pacientes tratadas son jóvenes y el tratamiento impacta en su vida sexual; hasta 5 años tras acabar el tratamiento las pacientes refieren falta de deseo o satisfacción con las relaciones. La radioterapia puede provocar inicialmente dolor, eritema o sangrado, llegando a causar una fibrosis vaginal con el paso del tiempo. Es importante animar a la paciente a usar dilatadores plásticos desde que finaliza el tratamiento: no solo facilitarán las relaciones sexuales sino también la exploración ginecológica. A nivel psicológico los principales problemas incluyen trastornos del estado de ánimo, estrés, ansiedad y pánico ante una posible recaída.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals). 2012. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07419006/FT\\_07419006.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07419006/FT_07419006.pdf).
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Gardasil 9® (MSD Vaccines). 2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151007002/FT\\_1151007002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151007002/FT_1151007002.pdf).
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Gardasil® (MSD Vaccines). 2011. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06357008/FT\\_06357008.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06357008/FT_06357008.pdf).
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Vacunas frente al virus del papiloma humano: los datos no apoyan su relación con los síndromes CRPS y POTS. Nota informativa MUH-(FV) 10/2015, 5 de noviembre de 2015. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_10-vacuna-papiloma-humano.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_10-vacuna-papiloma-humano.pdf).
- **Aragón Sanz MÁ, Vallés Gállego V, Clemente Roldán E, Oncins Torres R, Comes García MD, González Ballano I et al.** Estrategias para la implantación del cribado poblacional de cáncer de cuello uterino con test del virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol.* 2016; 59(6): 377-82.
- **Arbyn M, Xu L.** Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines.* 2018; 17(12): 1085-91. DOI: 10.1080/14760584.2018.1548282.
- **Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V et al.** Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2019(11). DOI: 10.1002/14651858.CD013479.
- **Bhatia N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K et al.** Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 145(1): 129-35. DOI: 10.1002/ijgo.12749.
- **Bi D, Apter D, Eriksson T, Hokkanen M, Zima J, Damaso S et al.** Safety of the AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in adolescents aged 12-15 years: end-of-study results from a community-randomized study up to 6.5 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2020; 16(6): 1392-1403. DOI: 10.1080/21645515.2019.1692557.
- **Brotherton JM, Saville AM, May CL, Chappell G, Gertig DM.** Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. *Cancer Causes Control.* 2015; 26(6): 953-4. DOI: 10.1007/s10552-015-0568-6.
- **Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R et al.** Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385(20): 1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435.
- **Comité Asesor de Vacunas – Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP).** Calendario de Vacunaciones de la AEP. Razones y bases de las recomendaciones 2022. Madrid: AEP; 2022a. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2022> (consultado el 17 de febrero de 2022).
- **Comité Asesor de Vacunas – Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP).** Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; 2022b (consultado a 18 de febrero de 2022).
- **Cortés Bordoy J;** Grupo de Consenso sobre Vacunas VPH de Sociedades Científicas Españolas. Vacunación frente al virus del papiloma humano. Documento de consenso 2011 de las sociedades científicas españolas. *Semergen.* 2012; 38(5): 312-26. DOI: 10.1016/j.semerg.2012.04.016.
- **Díaz M, De Sanjosé S, Bosh X, Bruni L.** Present challenges in cervical cancer prevention: Answers from cost-effectiveness analyses. *Rep Prac Oncol Radiother.* 2018; 23(6): 484-94.
- **Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M.** HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 394(10197): 497-509. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
- **Egoavil CM, Tuells J, Carreras JJ, Montagud E, Pastor-Villalba E, Caballero P et al.** Trends of Adverse Events Following Immunization (AEFI) Reports of Human Papillomavirus Vaccine in the Valencian Community-Spain (2008-2018). *Vaccines (Basel).* 2020; 8(1): 117. DOI: 10.3390/vaccines8010117.
- **Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J et al.** The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021; 398(10316): 2084-92. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
- **Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J et al.** The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021; 398(10316): 2084-92. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
- **González González A, Barragán Prada H, García Fernández S, Sánchez Díaz AM.** Infecciones nefrogenitourinarias y de transmisión sexual. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 447-82.
- **Kim J, Simms K, Killen J, Smith M, Burger E, Sy S, Regan C et al.** Human papillomavirus vaccination for adults aged 30 to 45 years in the United States: A cost-effectiveness analysis. *PLoS Med.* 2021; 18(3): e1003534. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003534>.
- **Lehtinen M, Apter D, Eriksson T, Harjula K, Hokkanen M, Lehtinen T et al.** Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial. *Int J Cancer.* 2020; 147(1): 170-4. DOI: 10.1002/ijc.32791.
- **Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F et al.** HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1340-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338.
- **Li Y, Xu C.** Human Papillomavirus-Related Cancers. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1018: 23-34. DOI: 10.1007/978-981-10-5765-6\_3. PMID: 29052130.
- **Martínez Jáñez N, Cortés Salgado A, Cortés Castán J, Carrato Mena A.** Terapéutica de los cánceres ginecológicos. En: *Trastornos oncológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 301-43.
- **National Cancer Institute (NCI).** El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer. 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>.
- **Nogues JC, Fassas S, Mulcahy C, Zapanta PE.** Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer. *J Am Board Fam Med.* 2021; 34(4): 832-7. DOI: 10.3122/jabfm.2021.04.200588.
- **Okunade KS.** Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020; 40(5): 602-8. DOI: 10.1080/01443615.2019.1634030. Erratum in: *J Obstet Gynaecol.* 2020; 40(4): 590.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS) - World Health Organization (WHO).** Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 - Recommendations. *Weekly Epidemiol Record.* 2017; 92: 241-68.
- **Sánchez Lorenzo L.** Cáncer de cérvix. 2020. Disponible en: <https://seom.org/174-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABblico%20%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-cervix>.
- **Santin AD, Deng W, Frumovitz M, Buza N, Bellone S, Huh W et al.** Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002). *Gynecol Oncol.* 2020; 157(1): 161-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.12.034.
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España 2022. 2022. ISBN: 978-84-09-38029-9. Disponible en: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf).