

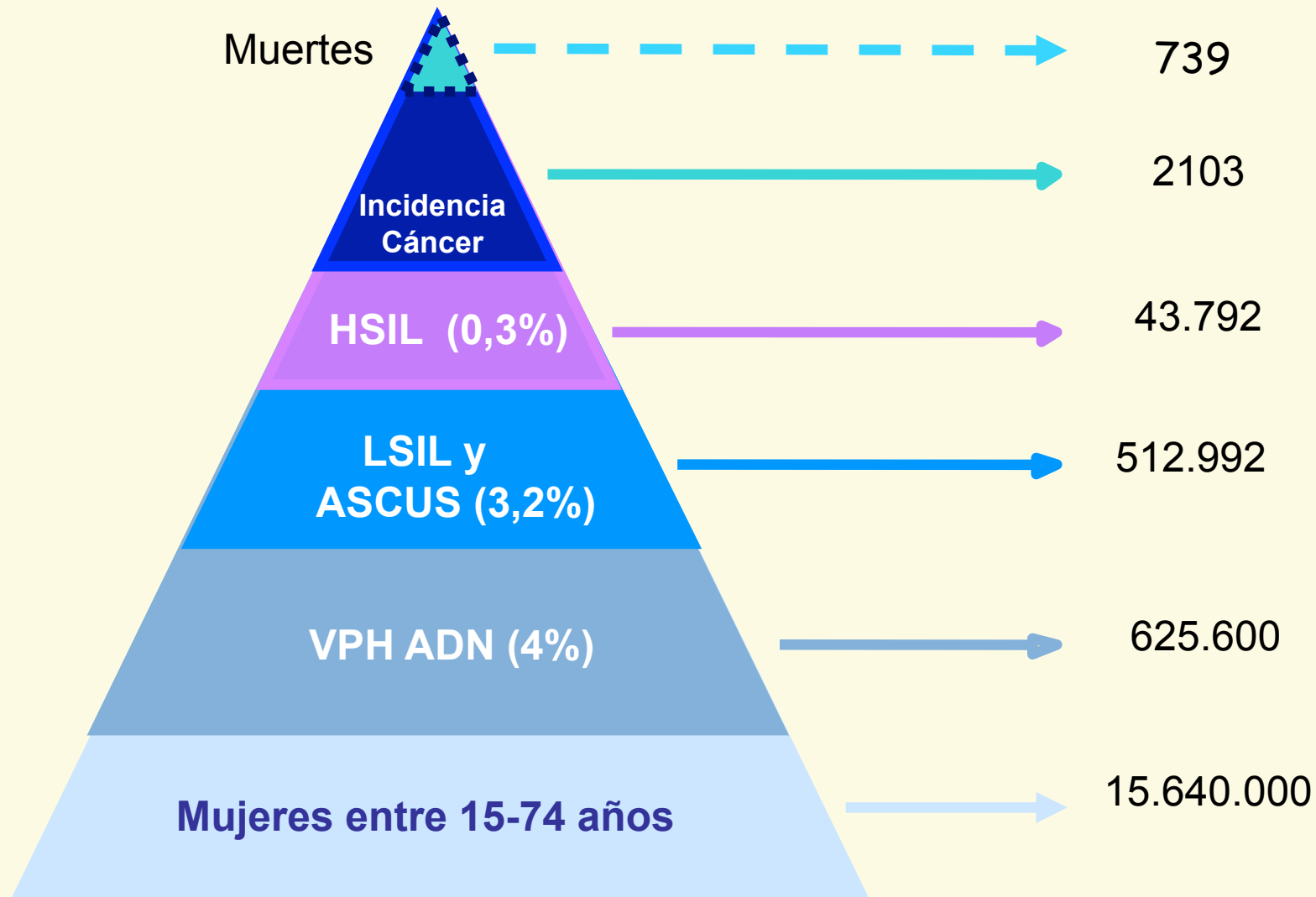
# ANTICONCEPCION Y PATOLOGÍA DEL TGI



## ¿QUÉ LESIONES PUEDE PRODUCIR EL VPH EN EL TGI ?

- ❖ VERRUGAS GENITALES
- ❖ CIN 1, 2, 3 Y CANCER DE CUELLO UTERINO (ESCAMOSO Y ADENOCARCINOMA)
- ❖ VIN Y CANCER DE VULVA
- ❖ VAIN y CANCER DE VAGINA

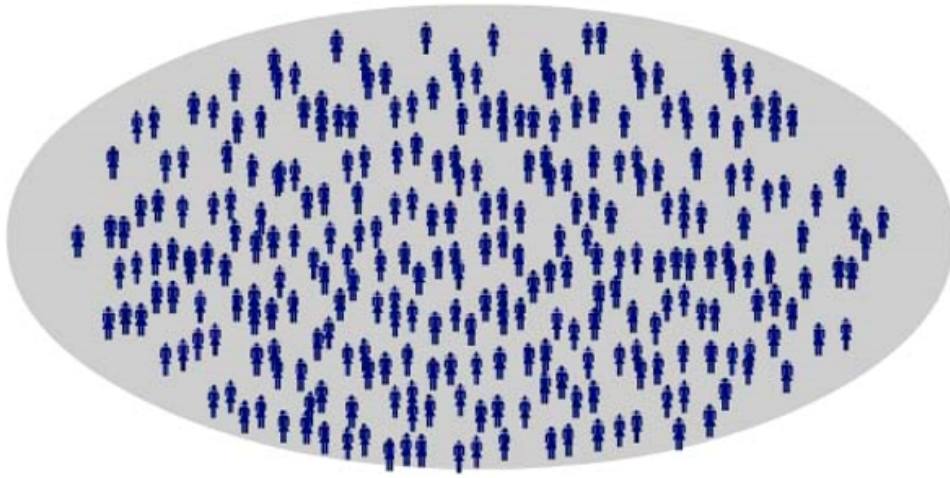
# VPH y lesiones cervicales en España 2002



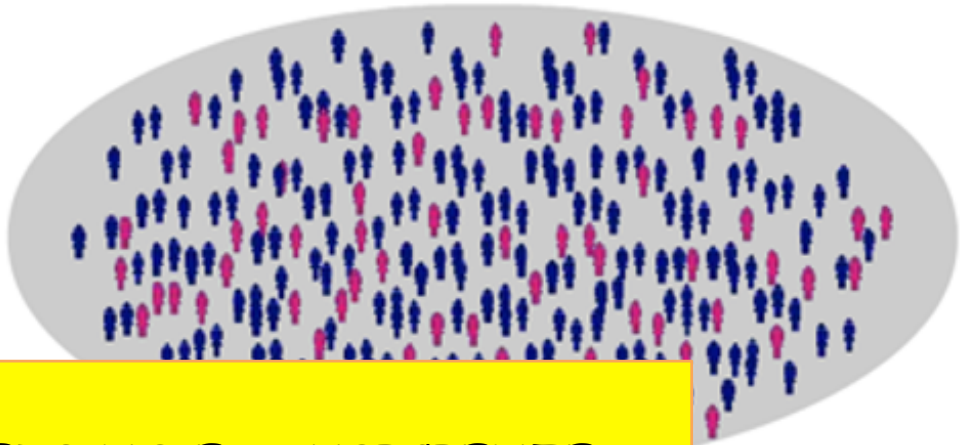
\*

INE padrón 2002, Globocan 2002, Vilaplana et al. 2007, Globocan para datos de incidencia y mortalidad



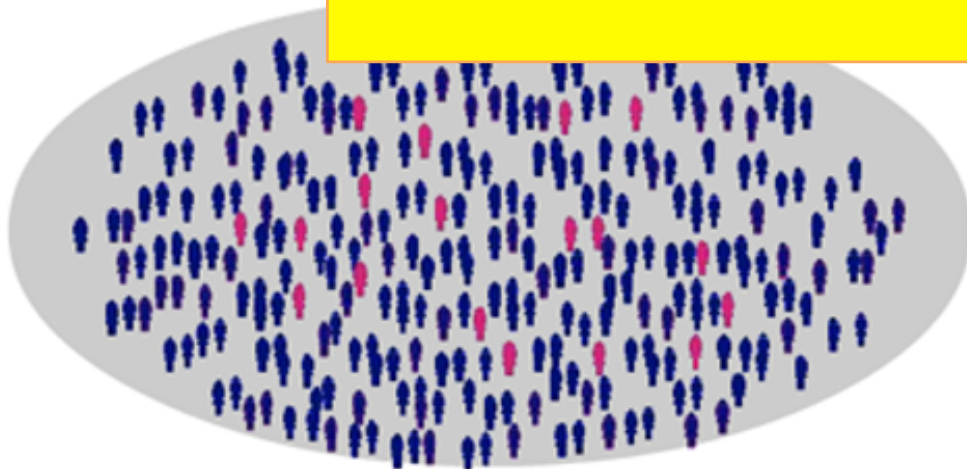


Mujeres con VPH

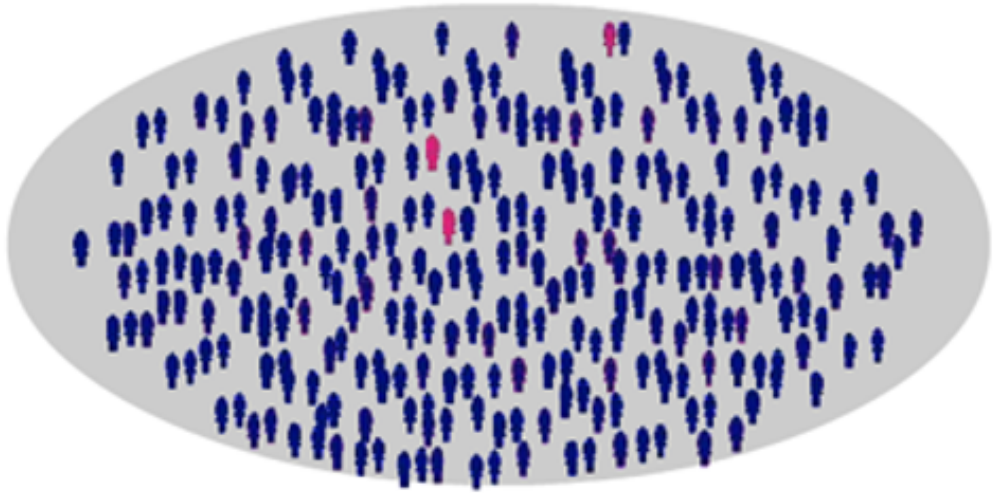


VPH

**EL VPH ES NECESARIO, PERO NO ES SUFICIENTE**



Mujeres que desarrollarán lesiones precancerosas



Mujeres que desarrollarán cáncer de cuello uterino

# HISTORIA NATURAL CANCER CUELLO UTERINO

## 4 FASES:

1. Infección
2. Persistencia
3. Progresión
4. Invasión

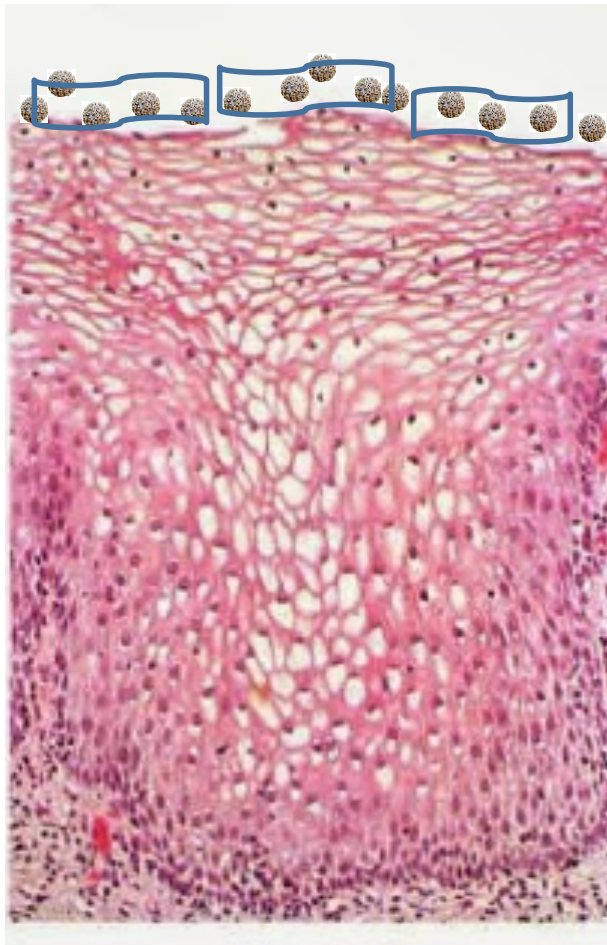
El cáncer de cérvix es consecuencia de una infección persistente por un VPH-AR

El VPH es necesario, pero NO es suficiente

Según su riesgo oncogénico:

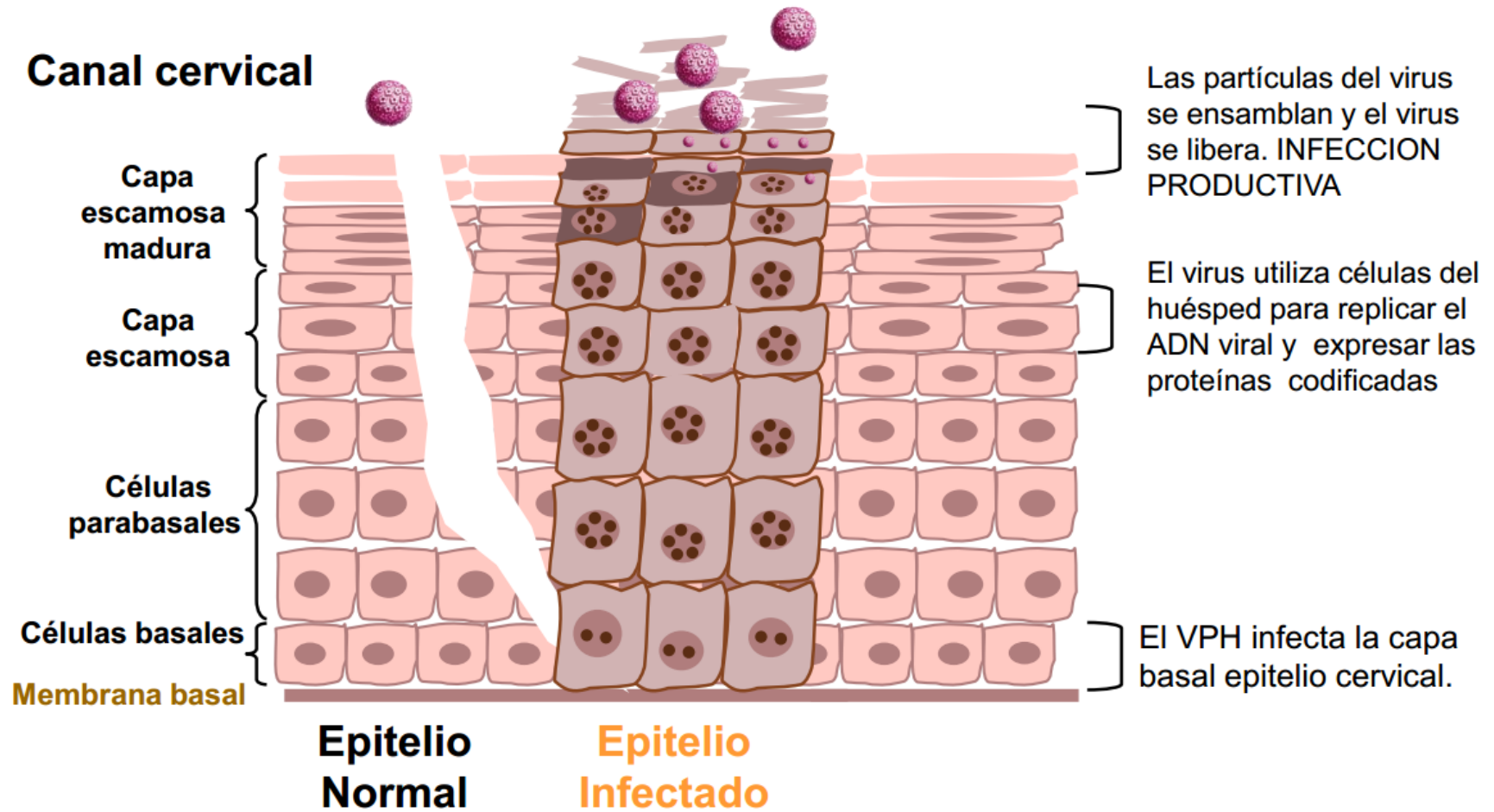
- **Alto riesgo:** 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 y 82
- **Bajo riesgo:** 6,11,40, 42, 43,44,54,61,70,72,81 y CP6108

## Ciclo de vida del VPH en el cérvix





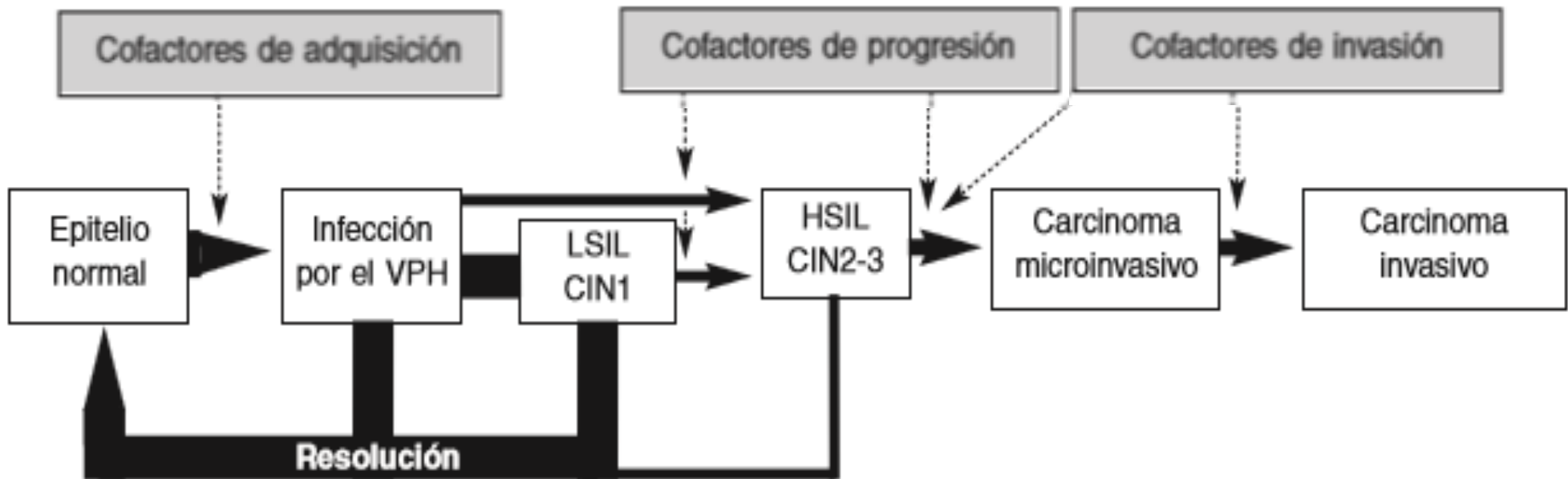
# Ciclo de vida del VPH en el cérvix



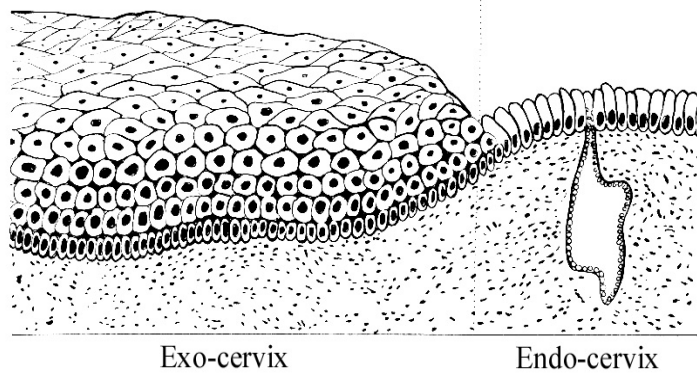
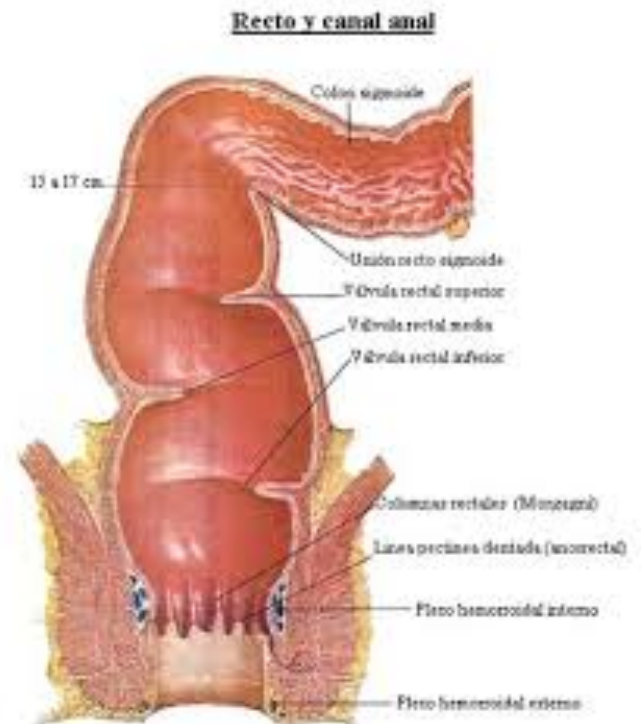
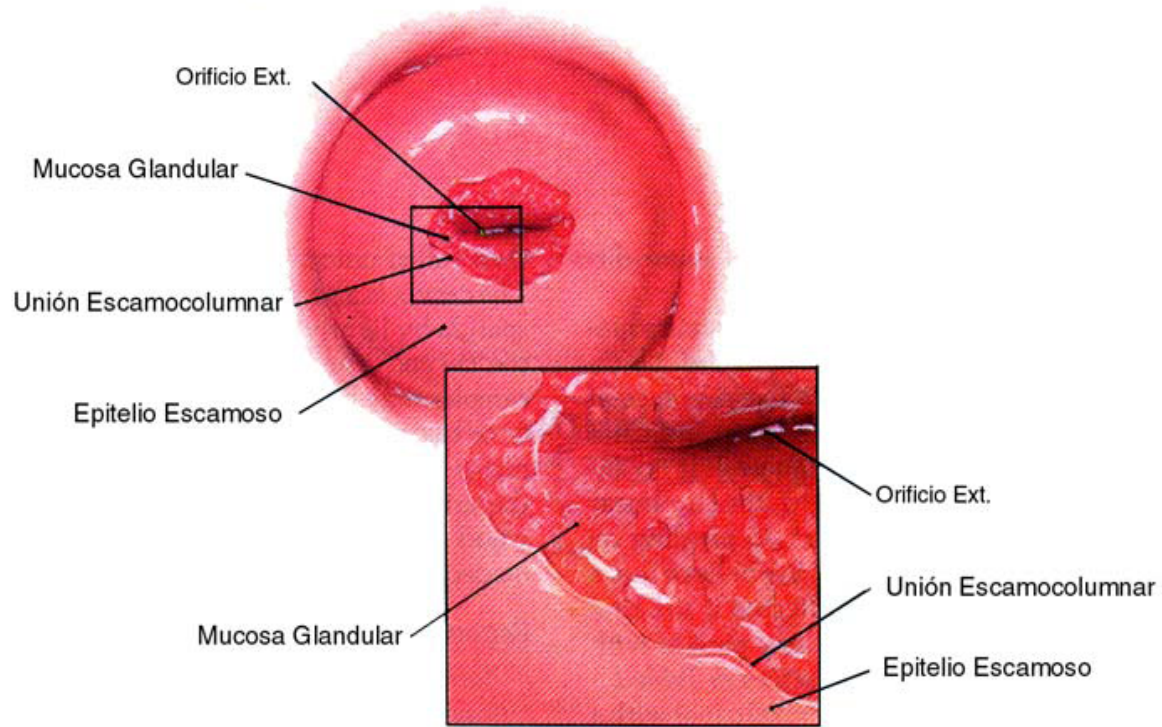
**El HPV usa la maquinaria biosintética de la célula**

*(Adaptado de Frazer IH. Nat Rev Immunol 2004; 4:46–54)*

# HISTORIA NATURAL VPH



# Infección



¿Cómo influyen los distintos métodos anticonceptivos sobre la patología del TGI?



# Infección

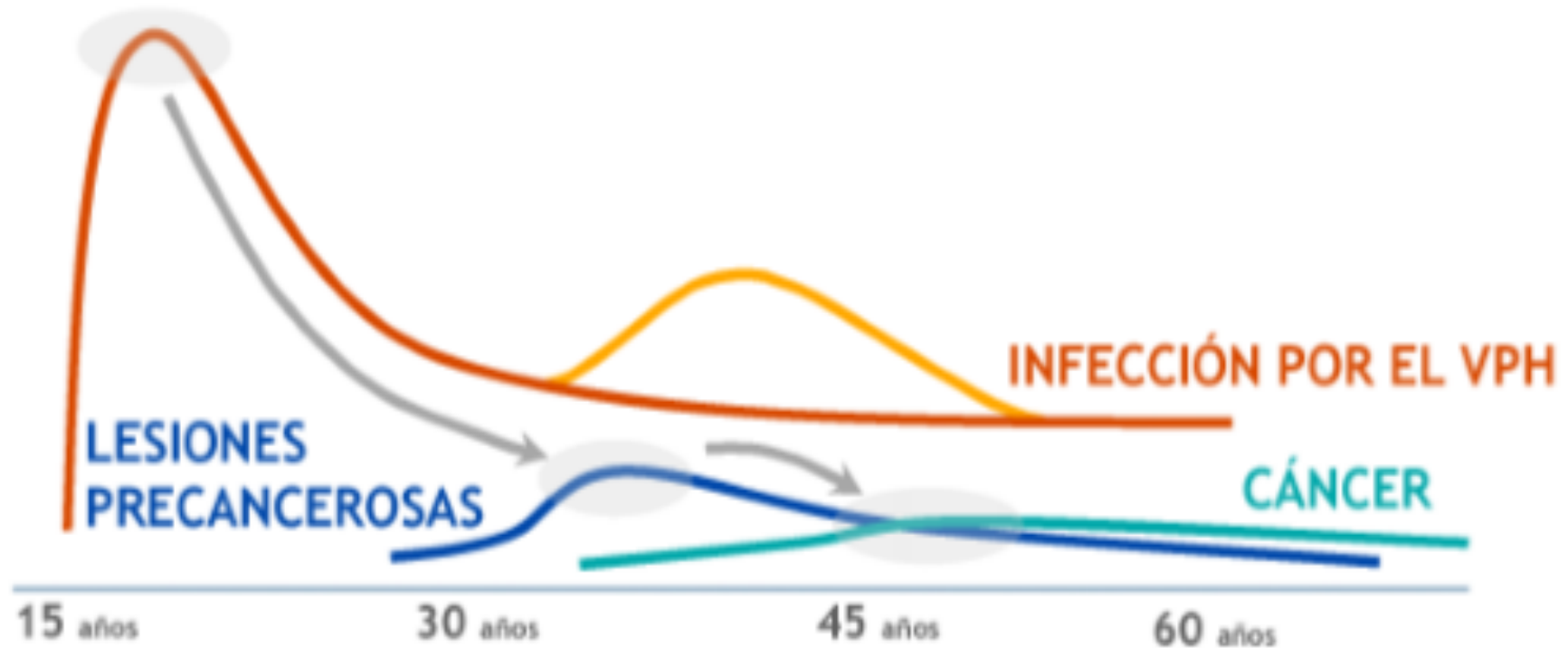
- Infección de transmisión sexual más frecuente
- Principalmente mediante coito vaginal o anal
- LSIL-CIN 1 es la expresión de una infección aguda por el VPH, que suele ser transitoria y asintomática
- 90 % se aclararán en 2 años
- El aclaramiento es menor en edades más avanzadas
- El aclaramiento precede a los cambios histológicos

- Tasa de regresión CIN 1 .....90 %
- Tasa de regresión CIN 2
  - < 24 años 70 % ( si HPV 16: 50 %)
  - > 24 años 30-50 % ( 2 años)
- Tasa de regresión CIN 3 ..... 20-30%

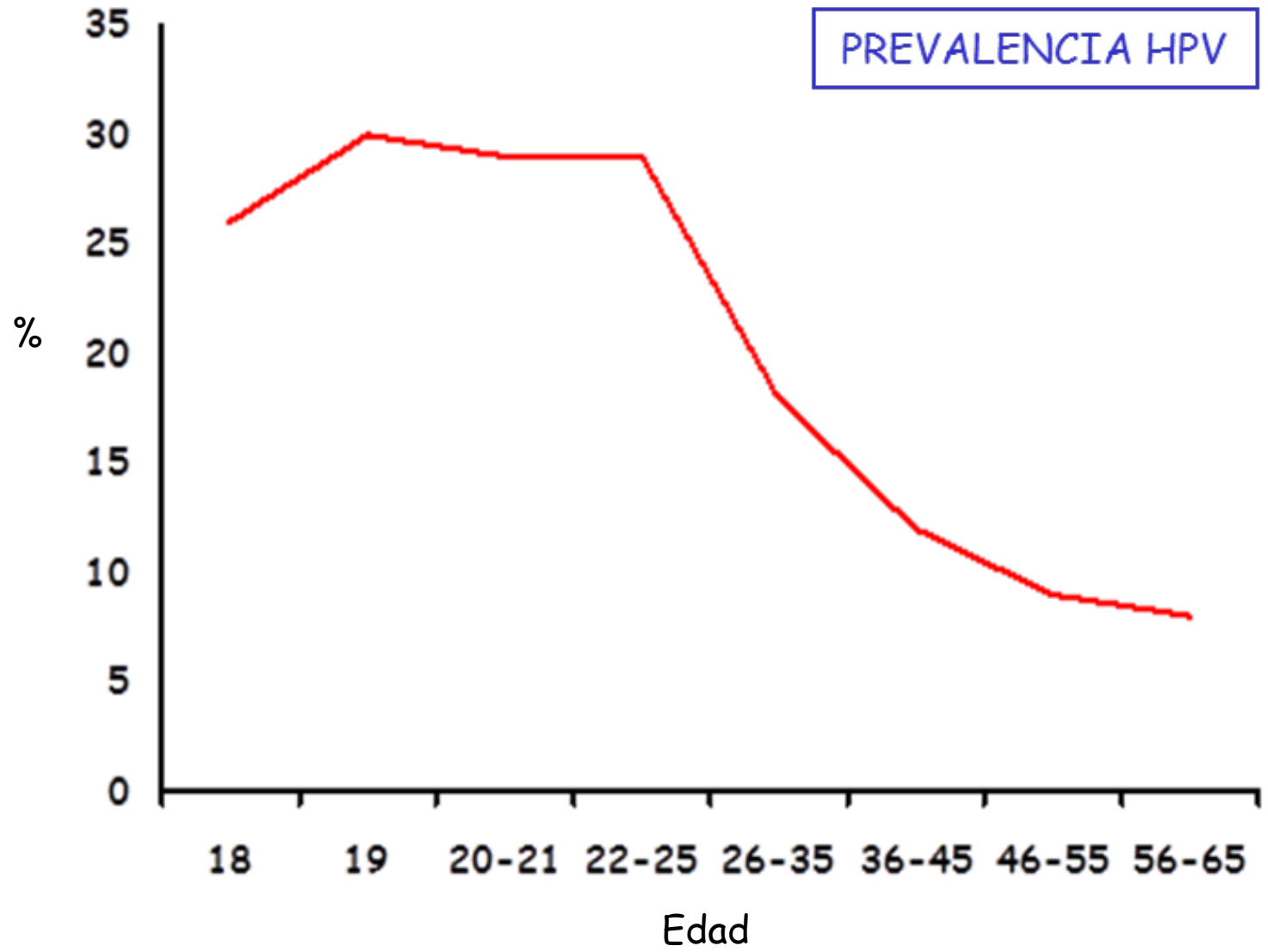
**Depende de la inmunidad celular**

# Infección

Riesgo de infección a lo largo de la vida



# Infección





## Factores de riesgo

- Edad de la primera relación sexual
- Número de parejas sexuales nuevas y recientes.
- Número de parejas sexuales de la pareja masculina
- *ACO*
- Uso incorrecto preservativo

# Infección

## Disminución del riesgo de infección

- **Uso correcto del preservativo** la prevalencia en no usuarios es 1,4-2,3 veces mayor
- **Circuncisión** La prevalencia en varones no circuncidados es 1,4- 3 veces mayor



## Persistencia

- Es la detección del mismo tipo del VPH en dos o más ocasiones, con un intervalo de tiempo determinado
- Oficialmente no hay reconocido ningún punto de corte entre la transitoriedad y la persistencia.
- La persistencia de tipos del VPH-AR es **necesaria** para el desarrollo, el mantenimiento y la progresión de las lesiones precancerosas.

El VPH evade el sistema inmune y puede establecer una infección persistente

## Evasión inmune

- Ciclo vital exclusivamente dentro del epitelio
- No hay viremia
- No hay muerte celular
- No hay inflamación
- Inmunosupresión local causada por proteínas virales

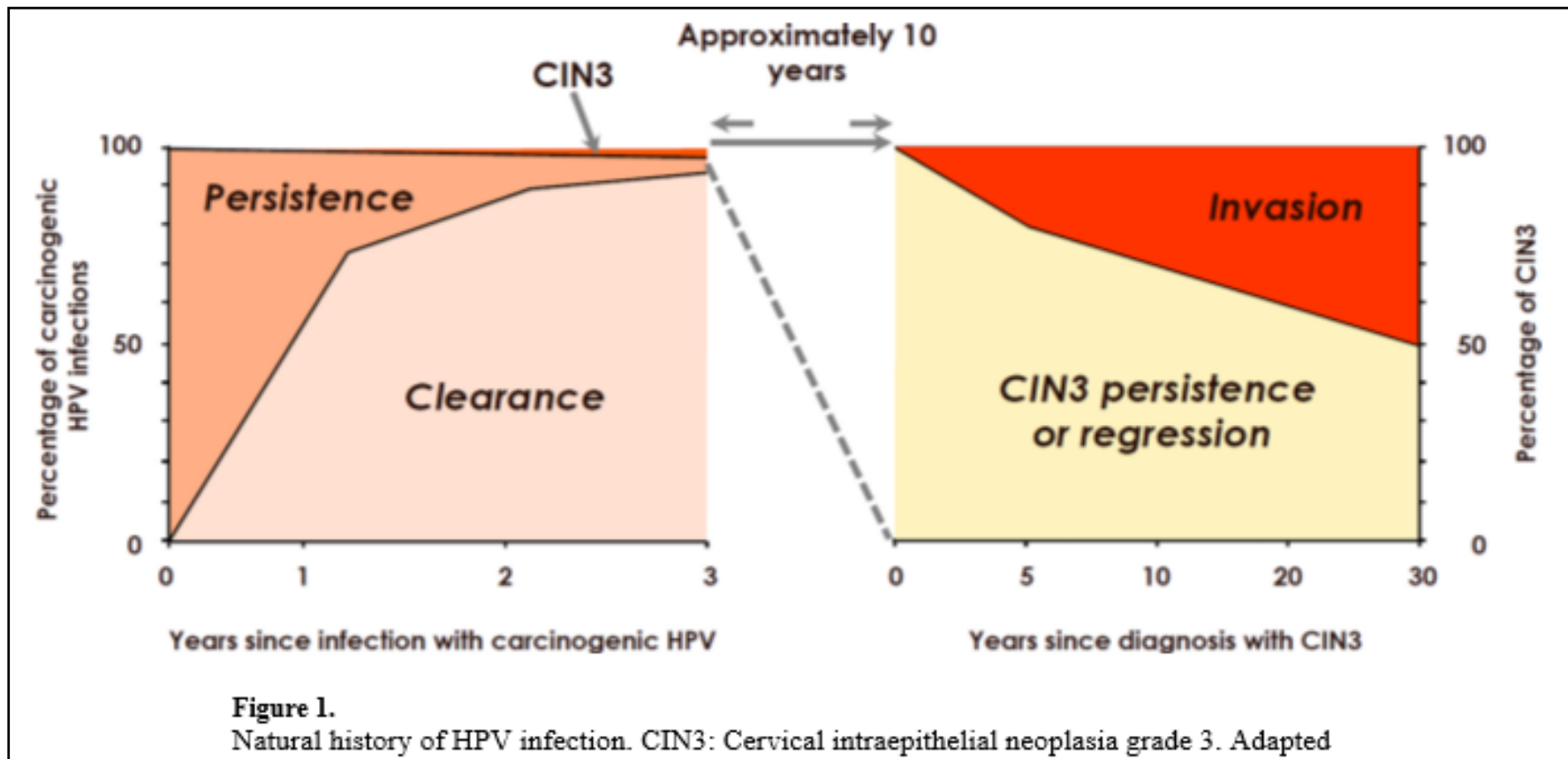
## Persistencia

Solamente una **proporción pequeña** de las infecciones será **persistente**.

El tiempo que transcurre entre la infección y lesiones precancerosas es aprox 5 años.

La persistencia a largo plazo no se correlaciona estrictamente con la carcinogenicidad de los tipos de VPH

# Persistencia



La persistencia del VPH es **necesaria**, pero **no es suficiente**

**Factores de  
progresión**



- **Cofactores ambientales o exógenos** (Tabaco, uso a largo plazo de ACOS, alta paridad, coinfección con otras ITS (clamidia, herpes)
- **Cofactores del virus** (tipos específicos del VPH (16,18), coinfección con otros tipos del VPH, variantes del VPH , carga viral, integración viral )
- **Cofactores del huésped** (hormonas endógenas, factores genéticos, otros factores relacionados con la respuesta inmunológica)



# Progresión

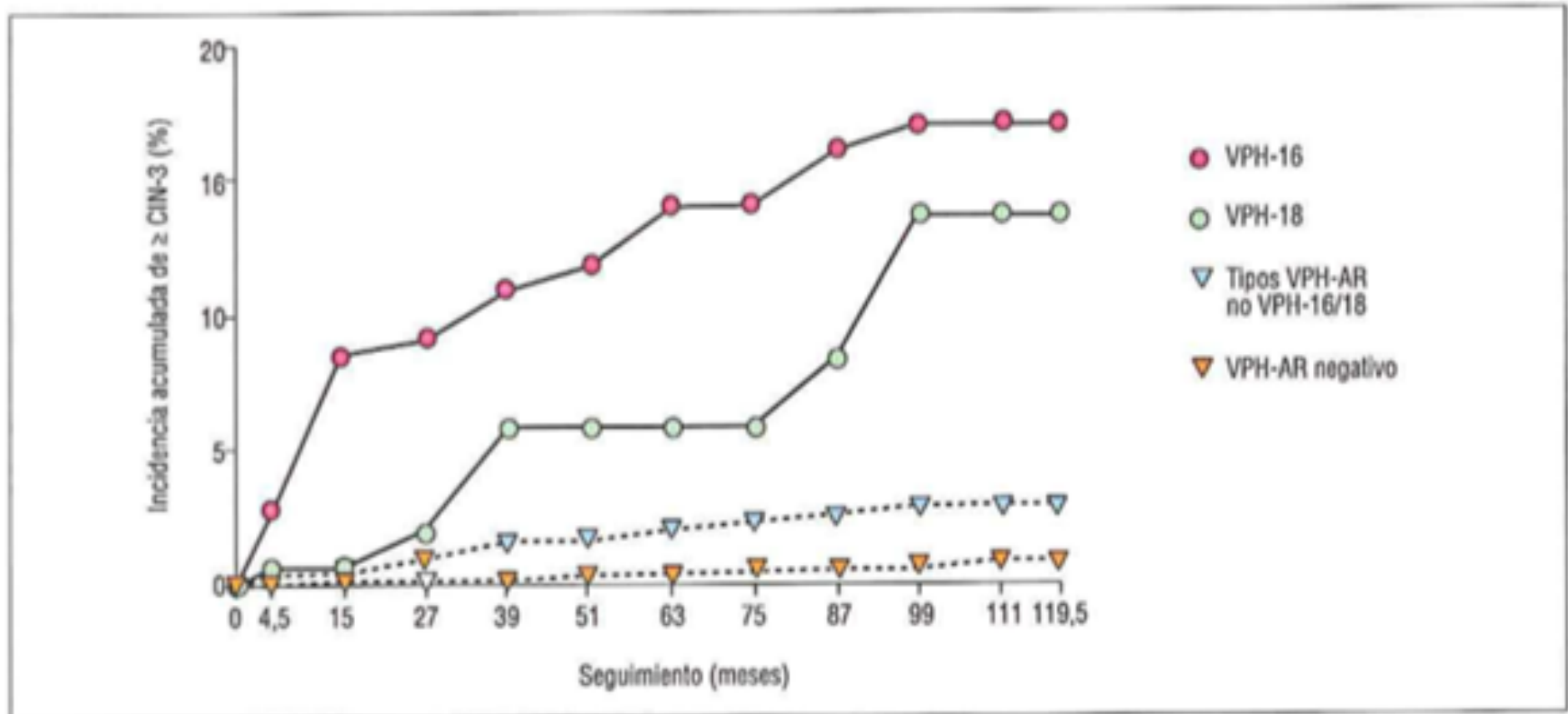


Figura 4 Incidencia acumulada de CIN-3+ en una cohorte de 20.514 mujeres según el genotipo de virus del papiloma humano (VPH)

# Cofactores ambientales o exógenos

## Progresión



Muñoz N et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet. Castellsagué X, Muñoz N. Cap 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003



- Posible factor confusión conducta sexual
- El uso de anticonceptivos hormonales a largo plazo (5 o más años), puede aumentar ligeramente el riesgo de cáncer cervical RR x2 a los 10 años
- Los gestágenos incrementan ligeramente el riesgo.
- Las usuarias de ACOS HPV negativas NO tienen riesgo aumentado de cancer de cervix.



- No se conoce bien el mecanismo, se cree las hormonas promueven la integración del DNA viral en las células del cuello produciendo una desregulación de la expresión de los oncogenes E6 y E7 a través de mecanismos receptores de progesterona y elementos de respuesta hormonal en el genoma viral.



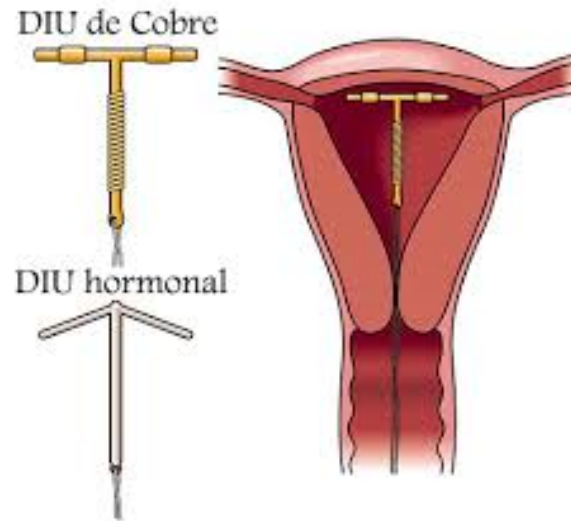
- Las píldoras anticonceptivas no sólo evitan el embarazo, sino que también tienen beneficios médicos.
- Las mujeres deberán discutir con su médico si los beneficios del uso de los anticonceptivos hormonales son mayores a sus riesgos potenciales.

|   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| <b>NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC)</b>        | 2 | 2 | 2 | 2 | <b>Evidencia:</b> Entre las mujeres con infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH), el uso de los AOC a largo plazo ( $\geq 5$ años) puede aumentar el riesgo de carcinoma in situ y carcinoma invasivo. (30;297) La evidencia limitada sobre mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado indica que el uso del anillo vaginal no empeora la condición.(30) |
| <b>CÁNCER CERVICAL*</b><br>(en espera de tratamiento) | 2 | 2 | 2 | 2 |   |



## Cofactores de protección





- El DIU-LNG podría estar asociado con una disminución del aclaramiento de la infección VPH comparándolo con el DIU cobre (70 % vs 42%)
- Con DIU LNG es mayor la adquisición de nuevas infecciones VPH AR (1,7 % vs 6,9 %)

# Invasión

Se produce una sobreexpresión de los oncogenes E6 y E7 (infección transformante)

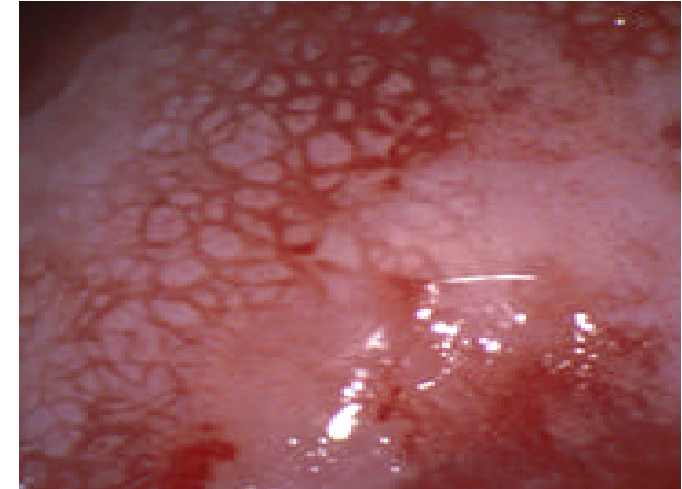
La transformación tumoral se produce por la incapacidad de reparar los errores en la replicación del DNA mediante bloqueo de las proteínas del retinoblastoma y la p53 por los oncogenes E6 y E7 de los VPH AR

La integración viral se asocia a persistencia de la infección y con ello con un riesgo más elevado de transformación, pero no es imprescindible para la transformación tumoral



# Caso clínico 1

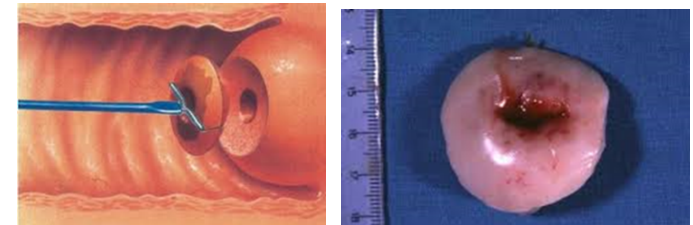
- Mujer de 38 años, G2p2,
- Ac ACOS desde el ultimo parto hace 6 años
- Fumadora de 15 cigarrillos / día
- No cribado desde hace más de 6 años. La remiten a consulta por citología HSIL
- Colposcopia:



- **Recomendaciones:**

- Vacunación
- Dejar tabaco
- Dejar ACOS, plantear otro método Ac

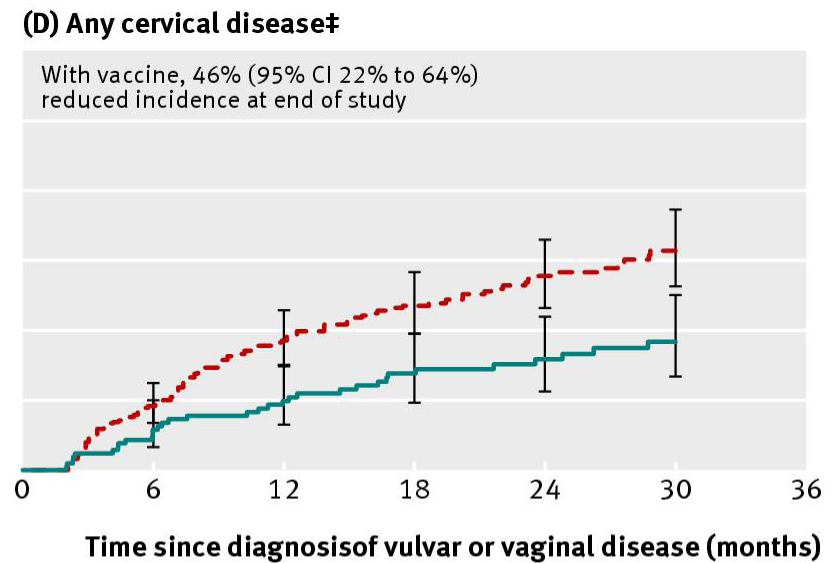
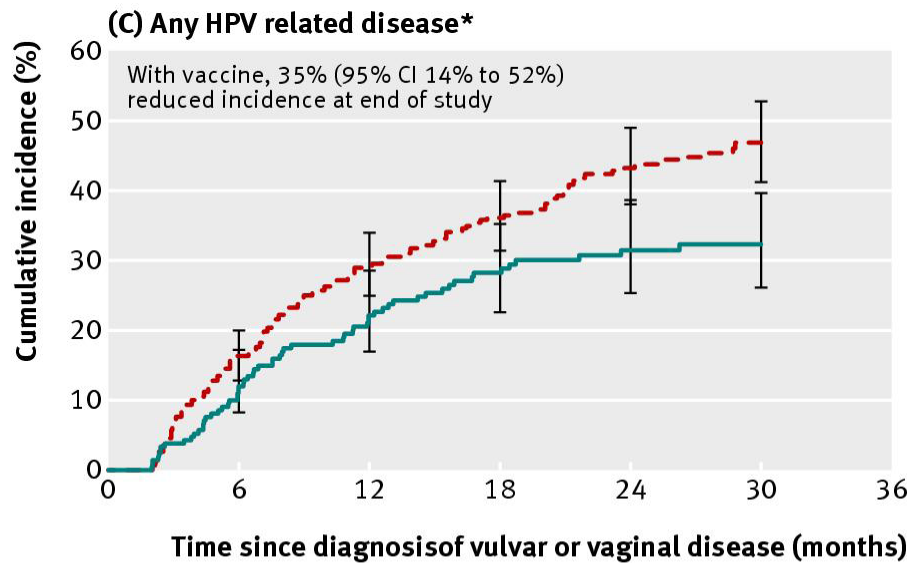
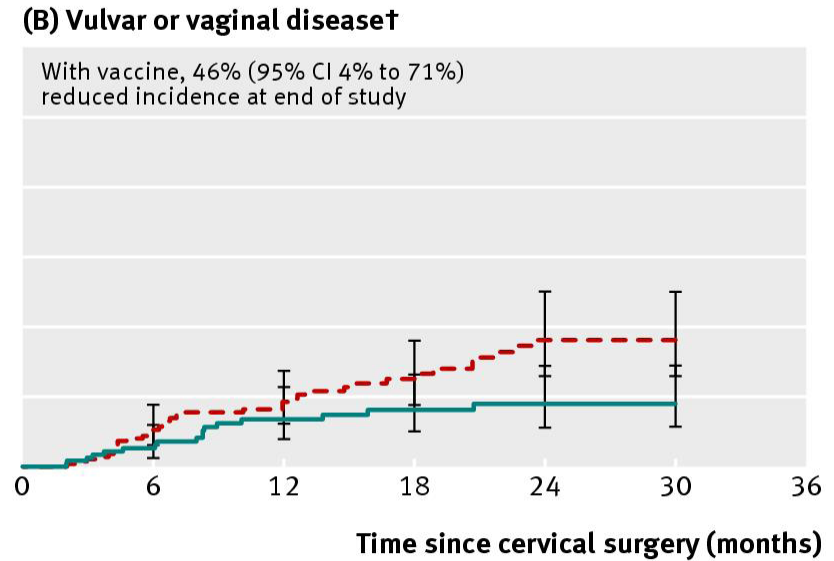
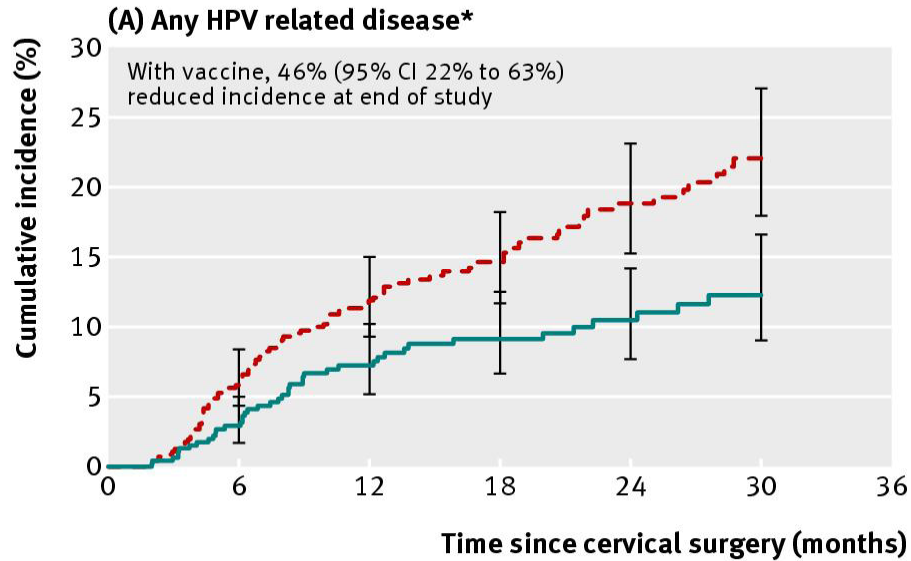
- Biopsia cuello: CIN 2-3
- Tratamiento: Conización con asa.
- AP cono: CIN 3 bordes libres



## Vacunación postratamiento

- En los 2 años siguientes al tratamiento, el 15% de mujeres desarrollan lesión residual/recurrente  
Riesgo de ca cérvix: 3-12 veces superior al de la población general
- Tras CIN... mayor probabilidad de presentar un segundo cáncer primario de vagina, vulva y ano
- Factores que incrementan las recurrencias: tamaño lesión, grado de CIN, inmunodepresión, bordes afectados ... .. PERSISTENCIA VPH
- Factores que las disminuyen: la VACUNACIÓN

— Quadrivalent vaccine    - - - Placebo



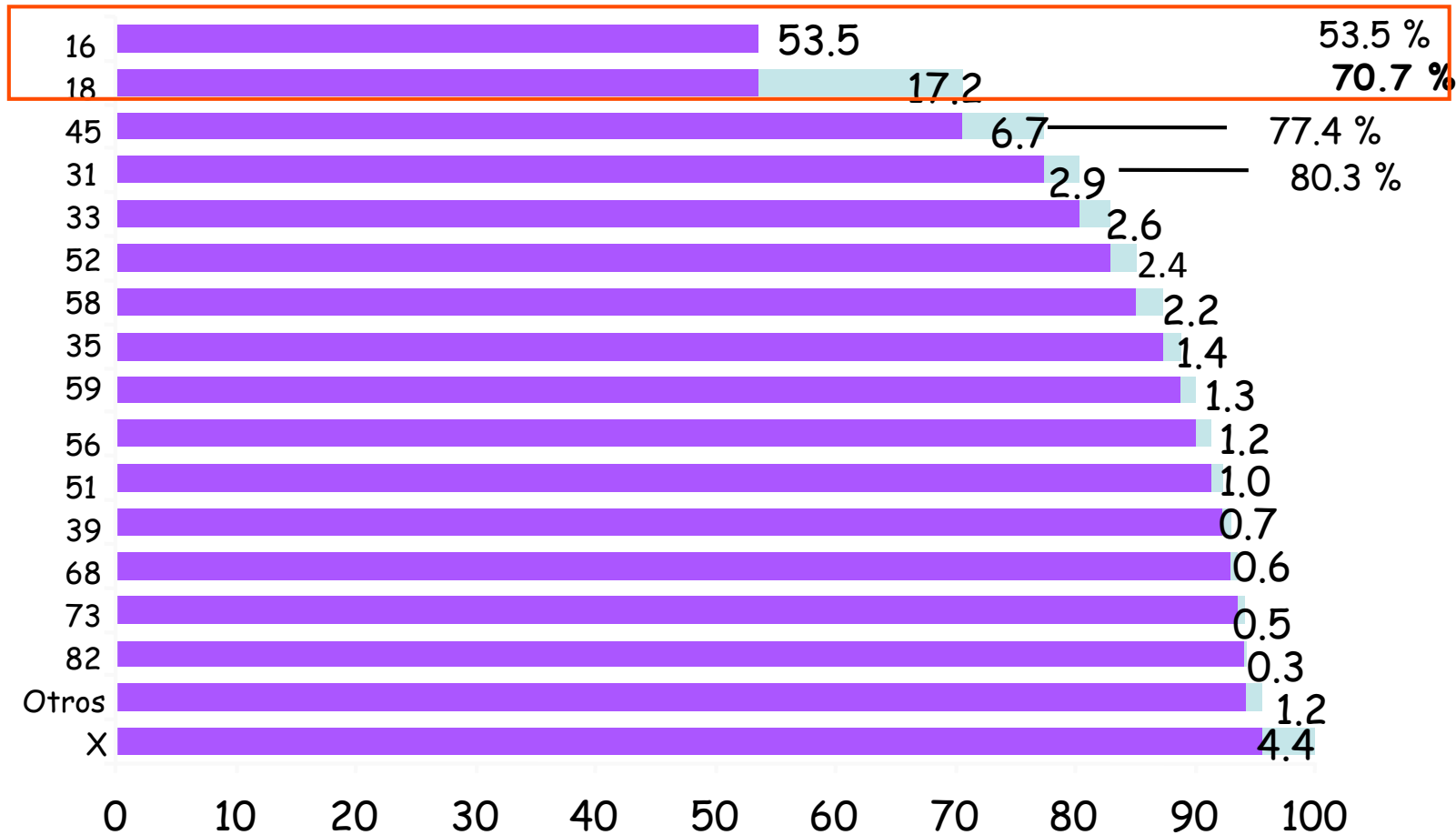
\*Cervical intraepithelial grade I or worse, genital warts, vulvar intraepithelial neoplasia grade I or worse, or vaginal intraepithelial neoplasia grade I or worse

†Genital warts, vulvar intraepithelial neoplasia grade I or worse, or vaginal intraepithelial neoplasia grade I or worse

‡Cervical intraepithelial grade I or worse

## Tipos de VPH asociados con el cáncer de cuello uterino

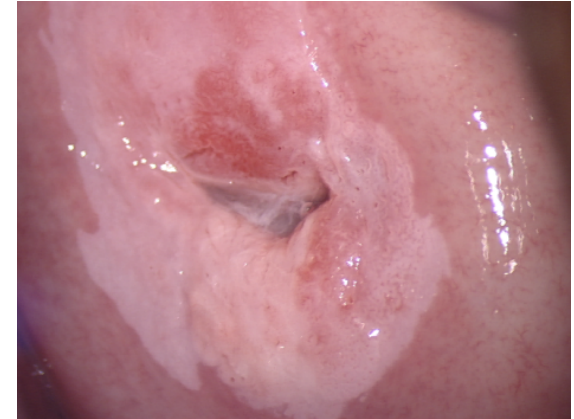
Tipos de VPH



Proporción de casos de cáncer de cérvix asociados con distintos tipos de VPH

## Caso clínico 2

- Mujer de 34 años, G1p1 FIV Ac ACOS , no fuma
- AP quistectomia por endometriosis bilateral
- La remiten a consulta por citología HSIL
- Colposcopia:



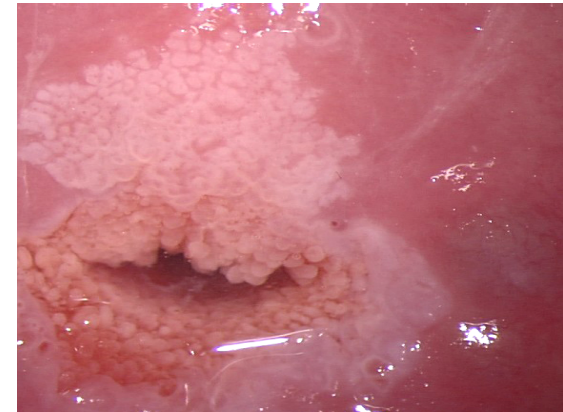
- Biopsia cuello: CIN 2-3
- Conización con asa.
- AP: HSIL-CIN 3 bordes libres

### Recomendaciones:

- Vacunación
- Continuar ACOs, plantear Mirena?
- Usar barrera

## Caso clínico 3

- Mujer de 23 años,
- AP: G0p0 Ac ACOS , resto sin interés
- AP SOP
- La remiten a consulta por citología LSIL
- Colposcopia:



Biopsia de cuello: CIN 1

### Recomendaciones:

Vacunación

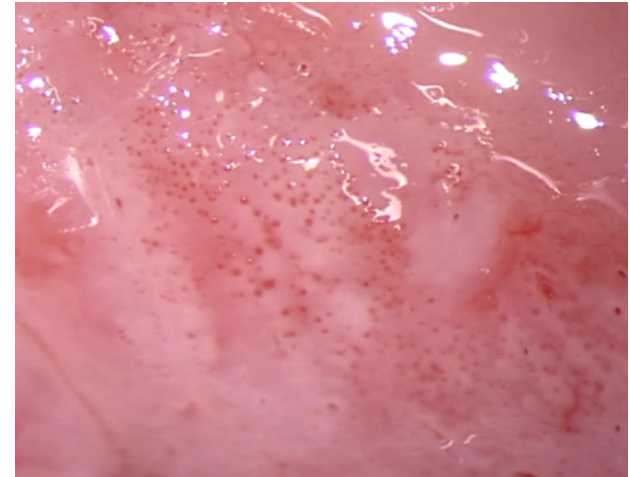
Observación o tratamiento ?

Continuar ACOs /usar preservativo o ambos?

NOTA: no debería haberse realizado la citología

## Caso clínico 4

- Mujer de 25 años,
- AP: Nuligesta
- Vacunada VPH ( antes de tener relaciones)
- AP: SOP
- La remiten a consulta por citología LSIL
- Colposcopia



Biopsia: CIN 1

- **Recomendaciones:**
  - Observación o tratamiento
  - Continuar ACOs o usar preservativo



- La mayoría de las personas se infectan con el VPH a través de las relaciones sexuales
- El VPH es necesario pero no es suficiente para producir cáncer de cervix
- Es necesaria la infección persistente por el VPH y una serie de cofactores (exógenos, del huésped o del virus) que favorecerían la progresión a cáncer





- Importancia de la inmunidad celular en el proceso de regresión y progresión de las lesiones
- ¿Podemos actuar sobre algunos de los factores de persistencia/progresión para intentar cambiar la historia natural ?
- Hay que individualizar con cada paciente según sus antecedentes personales, el anticonceptivo más adecuado a su situación personal



**MUCHAS GRACIAS!!**