



Conferencias Magistrales Facultad de Ciencias de la Salud.

CONFERENCIA MAGISTRAL DE GINECOBSTERICIA

DR. MANUEL EMILIO PERDOMO.

DR. LUIS ROJAS GRULLÓN.

JEFE DPTO. GINECOBSTERICIA ESCUELA DE MEDICINA. UNPHU.

HPV Y SUS VÍNCULOS CON EL CÁNCER CERVICAL



Dr. Luis Rojas Grullón.

DATOS HISTÓRICOS DEL CÁNCER DE CERVIX Y EL HPV

- **1700 a. C.** El papiro Edwin Smith mencionaba el cáncer uterino.
- **400 a. C.** Hipócrates era conocedor de la enfermedad.
- **S II d. C.** Galeno → mal pronóstico para la enfermedad.
- **S. XVI** Ambroise Pare aconsejaba la amputación cervical.
- **S. XIX** Virchow y otros investigadores documentaban el aspecto microscópico y macroscópico del cáncer cervical.
- **1842** Domenico Rigone-Stern de Verona → rareza en monjas y solteras.
- **1863** Virchow relaciona comportamiento sexual y enfermedad.
- **1900** Ernst Wertheim → Histerectomía Radical Abdominal.

*Dr. Luis Rojas Grullón. Ginecobstetra. Jefe Dpto. Ginecobstetricia Escuela de Medicina. UNPHU.

HPV Y SUS VÍNCULOS CON EL CÁNCER CERVICAL. Dr. Luis Rojas Grullón.

- **1944 J.V. Meigs** → HRA con extirpación de ganglios linfáticos pelvianos.
- **1954 Papanicolaou** proponía una clasificación citológica.

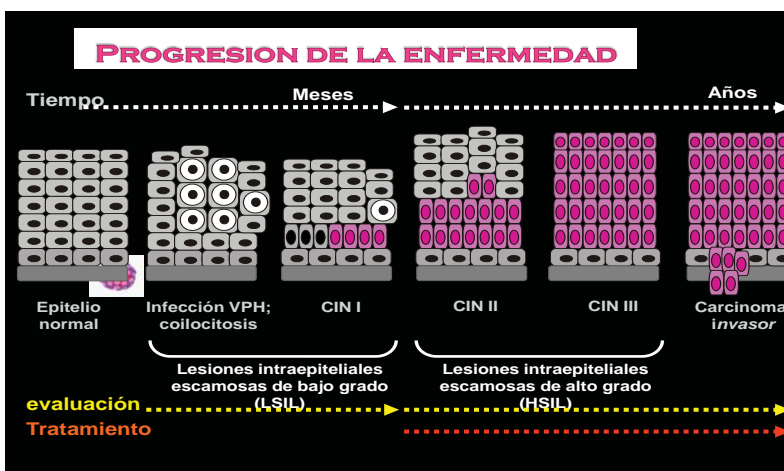
- **1949** Ayre describía cambios celulares inducidos por el PH y sugería relación con la neoplasia.
- **1962** Reid → rol de chlamydia.
- **1969** Naib y cols. implicaban VHS 2.
- **1970** Copleson proponía una acción carcinogénica para el ADN espermático.
- **1970s** se implicaban al CMV, DES, inmunosupresión; y se inicia el gran debut protagónico del HPV.

NEOPLASIA CERVICAL- VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS ASOCIADAS

1. Substrato Genético
2. Coitos a edad temprana
3. Múltiples "Compañeros Sexuales"
4. Un "Compañero sexual que ha tenido múltiples parejas"
5. Historia de enfermedad venérea
6. Tabaquismo
7. Grupo socio-económico bajo
8. Historia de HPV en cérvix
9. Historia de NIC previo
10. Historia de VIN previo

PAPEL DE LOS CO-FACTORES

- La mayoría de las infecciones VPH son transitorias
- Sólo una pequeña fracción de las mujeres infectadas desarrollan cáncer cervical
- VPH es una causa necesaria pero no suficiente de cáncer cervical
- Los co-factores pueden tener un papel en la progresión de la infección VPH a las lesiones cervicales
- Los factores asociados con el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con VPH oncogénico incluyen:
 - **Iniciación sexual en edad temprana
 - **Múltiples compañeros sexuales.
 - **Tabaquismo
 - **ACO
 - **ETS



INGREDIENTES QUE CONVERGEN PARA SU DESARROLLO

1. La mujer en riesgo
2. El hombre sexualmente activo
3. El carcinógeno → HPV

CÁNCER CERVICAL EN EL MUNDO

- 500,000 mujeres diagnosticadas por año.
- Se proyecta para 2050 > 1 millón de nuevos casos de cáncer cervical por año.
- 270,000 muertes > 80% en los países en vías de desarrollo, donde es la causa principal de muertes por cáncer en mujeres.

A pesar del impacto de las revisiones médicas periódicas (Papanicolaou) en muchos países, las mujeres siguen estando en riesgo.

Cáncer cervical mujer de 24 años

IMPACTO DEL HPV EN ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES

- Las infecciones cervicales y vaginales por el HPV constituyen las ETS más comunes en la población joven sexualmente activa de Norte América.
- Se estima en 6.2 millones el número de jóvenes sexualmente activos que cada año se contaminan en USA por HPV.
- 75% de estas infecciones ocurren entre la edad entre 15-24 años.

PREVALENCIA E INCIDENCIA DEL HPV (OMS)

- Prevalencia mundial es de 3-9 %
- Aproximadamente 630 millones de humanos infectados
- Virus del papiloma Humano (VPH) 30 millones de nuevos casos de HPV genital son diagnosticados por año alrededor del mundo.
- HPV en USA
- Prevalencia estimada 20 millones
- Incidencia estimada 6.2 millones por año

Virus del Papiloma Humano VPH

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO VPH

- El VPH es uno de varias especies del género virus de papiloma en la familia Papillomaviridae
- Existen más de 200 tipos de VPH
- VPH es un virus relativamente

pequeño que contienen dos cadenas de ADN dentro de una capa esférica (cápside)

GENÉTICA Y ESTRUCTURA DEL HPV

- El genoma del VPH es una molécula única de ADN circular de doble cadena 1
- E6: oncógeno – inactiva p53 (supresor de tumores / reparación de ADN)
- E7: oncógeno – se enlaza con pRb (inhibidor de transcripción de genes)
- L1: proteína mayor de la cápside viral – inmunogénica
- L2: proteína menor de la cápside viral – inmunogénica

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN Y ADQUISICIÓN DEL HPV

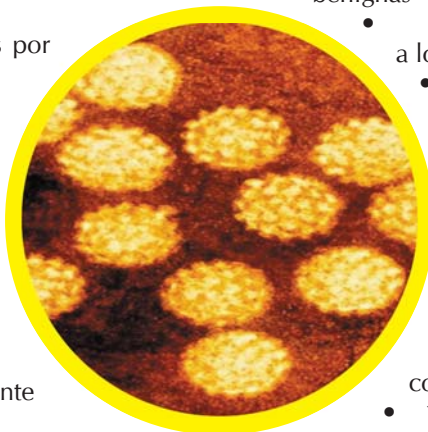
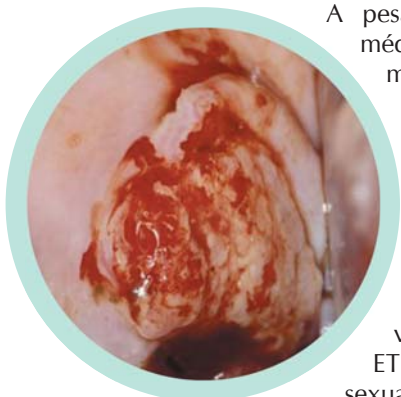
- La infección por VPH se transmite fácilmente
- La adquisición es por contacto genital piel con piel. No es necesario el coito ~50% de las mujeres sexualmente activas se infectan con VPH oncogénicos en algún momento, generalmente poco después de la iniciación sexual
- El condón reduce el riesgo, aunque no es totalmente efectivo
- Toda mujer está en riesgo de infección con VPH oncogénicos, que pueden causar cáncer cervical
- La prevalencia es mayor (aproximadamente 20%) en mujeres menores de 25 años de edad.
- contacto sexual
- Rutas no sexuales
 - Transmisión vertical.

TIPOS DE VPH ONCOGÉNICOS Y DE BAJO RIESGO

- Cuando menos 30 tipos VPH atacan la mucosa genital
- Se han clasificado uno 15 tipos como oncogénicos
- VPH 16 y 18 causan más del 70% de los cánceres cervical
- Otros tipos oncogénicos incluyen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82.
- Los tipos de bajo riesgo causan verrugas genitales benignas
 - 90% de las verrugas genitales se deben a los tipos VPH 6 y 11
 - Otros tipos de bajo riesgo incluyen 42, 43, y 44

HISTORIA NATURAL DE VPH Y NEOPLASIA CERVICOUTERINA

- El cáncer de cervix es un resultado poco común de una infección común
- Por cada millón de mujeres con alguna infección VPH :2
- 100,000 desarrollan una anomalía



PORQUE VACUNAR CONTRA EL HPV?

- citológica cervical
- 8,000 desarrollan CIN III (carcinoma in situ)
- 1,600 desarrollan cáncer cervical invasivo

PROGRESIÓN O RESOLUCIÓN DEL HPV

- El 50-80% de las mujeres adquirirán una infección por VPH durante sus vidas
 - de éstas, hasta el 50% será un tipo oncogénico (con mucha variación regional)⁴
 - Pero no todas desarrollarán cambios celulares anormales
- La mayoría (más del 80%) de las infecciones por VPH son transitorias, asintomáticas y de resolución espontánea
- La infección persistente con VPH oncogénico es la primera etapa de la cascada de eventos que resulta en la progresión de infección por VPH a cáncer cervical
- Los co-factores también tienen un papel

IMPORTANCIA DEL HPV

- El 50-80% de las mujeres adquirirán una infección por VPH durante sus vidas ;de éstas, hasta el 50% serán de tipo oncogénico (con mucha variación regional)
- Cada tipo VPH está asociado con diversas manifestaciones clínicas:
 - tipos oncogénicos (displasias cervicales)
 - Tipos de bajo riesgo (verruca genital)
- Las evidencias demuestran que hay presencia de ADN VPH en el 99.7% de los especímenes de cáncer cervical, indicando una relación causal entre infección por VPH y cáncer cervical

- Existe una necesidad creciente, no satisfecha del todo, de controlar el cáncer cervical
- Puesto que se identificó la infección VPH como ‘causa necesaria’ de cáncer cervical, una vacuna que protege contra esta infección posee el potencial de satisfacer esta necesidad
- La vacunación debe ser un medio de prevención primaria, integrada a los programas de evaluación ya existentes, para la detección temprana de cáncer cervical.

Conclusiones

- HPV es la infección de transmisión sexual más común y a la vez es responsable del 100% de los cánceres del cérvix.
- Existe vacuna profiláctica 100% efectiva contra serotipos oncogénicos más comunes.
- Por consiguiente es una enfermedad prevenible y con programas bien diseñados y ejecutados con constancia y a largo plazo sus muertes serán ‘progresiva y futuramente evitables’.

Referencias

1. Crum CP y colab. J Clin Oncol 2003; 21: S224-30
2. Tjalma WA. Vaccine 2005; 23: 3231
3. Baseman JG y colab. J Clin Virol 2005; 32 Suppl 1; S16–24
4. Bosch FX y colab. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 3–13
5. de Villiers EM. J Virology 1989; 63: 4898-903
6. Bosch FX y colab. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 796–802.
7. Wallboomers JH y colab. J Pathol 1999; 189: 12–9
8. Bosch FX y colab. J Clin Pathol 2002; 55: 244–65.

PERFIL DE LOS PRODUCTOS COMPARADOS

	Vacuna GSK VPH 16/18	Vacuna Merck VPH 6/11/16/18
Composición	VLP: VPH 16, VPH 18 (20, 20 µg) 500 µg Al(OH) ₃ 50 µg MPL [®]	VLP: VPH 6, VPH 11, VPH 16, VPH 18 (20, 40, 40, 20 µg) 225 µg Al(PO ₄) ₃
Indicación	Cáncer cervical	Cáncer cervical + Verrugas genitales
Objetivo	Mujeres	Mujeres + Hombres
Adyuvante	AS04 (AL(OH) ₃ + MPL [®])	Fosfato de aluminio
Administración	0, 1, 6 meses I.M.	0, 2, 6 meses I.M.
Fase II	Eficacia 100% (VPH 16/VPH 18)	Eficacia 100% (VPH 16/VPH 18/VPH 6/VPH 11)
Fecha de registro	EU e Internacional: 2006	Mundial: 2H 2005 Enfocado a EE.UU. y UE