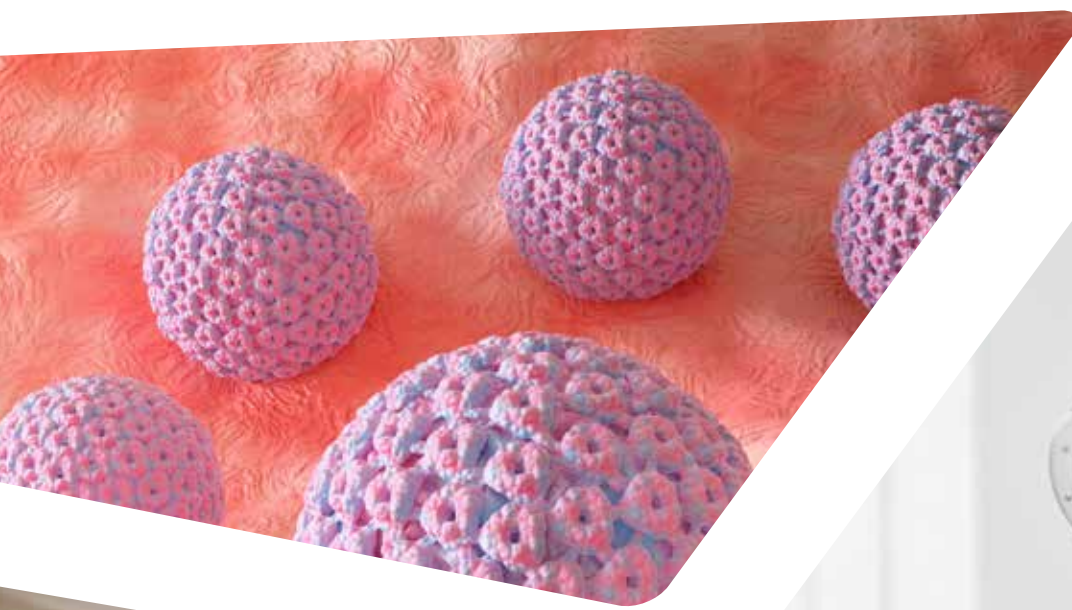


AEMI

Asociación Española de
Microinmunoterapia

Infecciones genitales por el virus del papiloma humano: eficacia de la fórmula PAPI



Documento estrictamente reservado a profesionales sanitarios



La microinmunoterapia: una inmunoterapia *low doses* en las infecciones por el HPV

- ▶ El virus del papiloma humano (HPV) es uno de los virus de transmisión sexual más comunes.
- ▶ La inmunidad juega un papel clave en el aclaramiento del HPV. Además las estrategias de tratamiento basadas en inmunoterapia pueden resultar eficaces para tratar este virus.
- ▶ La microinmunoterapia regula el sistema inmunitario de forma específica y dirigida, ofreciendo un apoyo inmunológico en las infecciones por HPV y las enfermedades asociadas a la infección.

El rol de la inmunoterapia en el tratamiento de las infecciones por HPV

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) es una de las infecciones de transmisión sexual más prevalentes en el mundo y uno de los principales motivos de consulta ginecológica en mujeres mayores de 25 años. Su interés entre la comunidad médica radica, principalmente, en su elevada capacidad para promover el desarrollo de lesiones precancerosas en el epitelio estratificado. En este sentido, el HPV es la causa principal del cáncer cervical, uno de los tipos de cáncer más comunes en las mujeres, según datos de la OMS. Además, está implicado en la patogénesis de otras enfermedades oncológicas como el cáncer orofaríngeo, de pene, vagina y vulva.

En la actualidad no existe un tratamiento específico para erradicar el virus. Dado que la inmunidad desempeña un papel clave en el aclaramiento (del inglés *clearance*) de la infección, las estrategias de inmunoterapia se convierten así en opciones muy atractivas para el tratamiento de estas infecciones y las patologías asociadas. Su principal objetivo es por tanto aprovechar las propias capacidades del sistema inmunitario para hacerse cargo de la infección y prevenir el desarrollo de lesiones precancerosas.

Especificidades de la microinmunoterapia en el tratamiento de las infecciones por HPV

La microinmunoterapia es un tipo de inmunoterapia dirigida a regular el sistema inmune utilizando mediadores inmunitarios tales como las citoquinas, factores de crecimiento, ácidos nucleicos, etc. en bajas dosis (*low* y *ultra-low doses*). Dado que estos mensajeros circulan de forma natural en el organismo en concentraciones del orden de los nanogramos (10-9 g), picogramos (10-12 g) y femtogramos (10-15 g), los tratamientos de microinmunoterapia utilizan también dosis similares o in-

feriores a las fisiológicas con el fin de trabajar del mismo modo que lo hace el cuerpo y respetar los procesos fisiológicos. Su objetivo es comunicarse con el sistema inmune en su mismo lenguaje para reequilibrar y optimizar su funcionamiento, asegurando una buena tolerabilidad del tratamiento.

En las infecciones por el HPV, la fórmula de microinmunoterapia PAPI, integrada dentro de una estrategia terapéutica, persigue los siguientes objetivos¹:

- Impedir que el virus se multiplique e infecte nuevas células.
- Favorecer la respuesta inmune de las células T y la respuesta humoral dependiente de las células B, ayudando a mejorar la presentación antigénica.
- Reequilibrar la función inmunitaria controlando la inflamación crónica, factor de riesgo oncogénico.

Algunas publicaciones y seguimientos clínicos

En los últimos años se han publicado varios estudios que recogen la experiencia clínica de la aplicación de la microinmunoterapia en el tratamiento de las infecciones genitales por HPV. En 2012 Mazzoli, S. et al. publicaron un seguimiento realizado en pacientes con infección por el HPV de alto riesgo (HR-HPV), confirmada mediante PCR, pero que no presentaban sintomatología clínica. De los 31 pacientes que llevaron a cabo el seguimiento durante 2 años (2009-2010), 16 habían sido tratados con el medicamento de microinmunoterapia 2LPAPI® (1 cápsula al día durante 4 meses) y 15 no recibieron ningún tratamiento. Al final del estudio, los resultados revelaron que el HR-HPV se había negativizado en el 50% (8/16) de los pacientes tratados, mientras que solo el 7% (1/15) se había negativizado en los pacientes no tratados².

Por otro lado, en un estudio realizado en 2016 por Milani G. en Italia, 32 pacientes de entre 22 y 60 años, positivos para HR-HPV (15 de los cuales positivos para los serotipos 16 y 18) fueron sometidos a un tratamiento de 2 meses con el medicamento de microinmunoterapia 2LPAPI® (1 cápsula al día) y la fórmula Galium-Heel (20 gotas sublinguales por la mañana). Los resultados de este seguimiento mostraron, al cabo de tres meses desde su inicio, un aclaramiento viral en 26 de los pacientes tratados (81,25%)³.

La eficacia del medicamento 2LPAPI® también fue evaluada en 2016 en un estudio prospectivo de Thomas, G. et al. (Anexo I) en el que participaron 36 mujeres de entre 20 y 45 años de edad, portadoras de HR-HPV y con una citología anormal de tipo ASCUS o CIN I. Las pacientes se dividieron en dos grupos equitativos: uno tratado con 2LPAPI® (1 cápsula al día durante 6 meses) y un grupo control sin ninguna medicación. Los resultados mostraron, por un lado, un aclaramiento mayor del virus a los 12 meses desde el inicio del seguimiento en las pacientes tratadas con microinmunoterapia frente a las no tratadas (78% (14/18) vs. 44% (8/18)), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, sí se observó un aclaramiento significativo del virus en las pacientes mayores de 25 años, población con mayor riesgo de desarrollo y progresión de cáncer de cuello uterino⁴.

Conclusión

Si bien es necesario poner en marcha nuevos seguimientos clínicos ampliando el número de pacientes y con un diseño de tipo doble ciego controlado por placebo, los seguimientos clínicos presentados demuestran la eficacia y seguridad de la microinmunoterapia. Además, dados estos resultados y la amplia experiencia clínica que existe en el campo, la microinmunoterapia se revela como una opción de tratamiento a valorar en las infecciones por HPV, dentro del arsenal terapéutico del médico y ginecólogo.

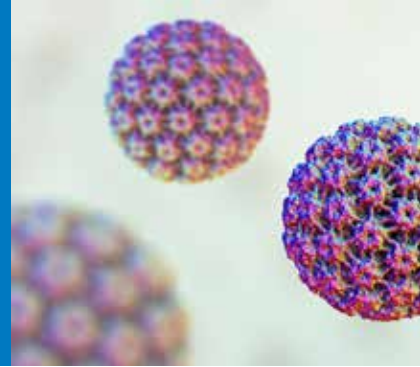
Bibliografía

1. Jacques Grauwet, D. *El papilomavirus humano: tratamiento con microinmunoterapia. Carta informativa de la microinmunoterapia - AEMI. Mayo 2014.*
2. Mazzoli, S., Cai, T., Meacci, F., Addonision, P., & Dorfman, P. *High Risk Human Papillomavirus genital infections in asymptomatic population: effectiveness of micro-immunotherapy. International Journal of High Dilution Research 2012, 11(40).*
3. Milani, G. *Terapia biológica del papilomavirus humano. La Medicina Biológica 2016, 1: 39-47.*
4. Thomas, G., Cluzel, H., Lafon, J., Brubwyler, J., Lejeune, B. *Efficacy of 2LPAPI®, a Micro-immunotherapy Drug, in Patients with High-Risk Papillomavirus Genital Infection. Advances in Infectious Diseases 2016, 6: 7-14.*

Las fórmulas de microinmunoterapia son tratamientos secuenciales a base de citoquinas, mediadores endógenos naturales, ácidos nucleicos y otras sustancias inmunomoduladoras, en bajas dosis y de absorción sublingual, dirigidos a modular específicamente diferentes mecanismos implicados en el origen y desarrollo de una enfermedad determinada. La fórmula **PAPI** busca específicamente modular una serie de eventos implicados en el desarrollo y evolución de las infecciones por HPV y las patologías relacionadas con la infección.

Composición de la fórmula PAPI	Interleucina 1 (IL-1)	10 y 17 CH
	Interleucina 2 (IL-2)	10 y 17 CH
	Interferón-α (IFN-α)	10 y 17 CH
	Ciclosporina A	7, 10 y 17 CH
	Ácido ribonucleico (ARN)	10 y 18 CH
	Ácido nucleico específico SNA-HLA II	10 y 16 CH
	Ácido nucleico específico SNA-PAPI	10 y 16 CH

Eficacia del 2LPAPI[®], un fármaco de microinmunoterapia, en pacientes con infección genital por virus del papiloma humano de alto riesgo



Extracto del artículo publicado en marzo de 2016 en la revista
“*Advances in Infectious Diseases*”

Introducción

Desde un punto de vista etiológico, la relación entre los virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo (High Risk-HR) y el desarrollo de cáncer de cuello uterino está ampliamente documentada¹, siendo la mayoría de estos casos causados por infecciones persistentes de los genotipos 16 y 18². Los HPV también están implicados en el desarrollo de otros cánceres como el anal, vulvar, vaginal y de pene³, así como en el carcinoma bucofaríngeo⁴. Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de cuello uterino fue el cuarto cáncer más frecuente en mujeres en 2012, con un total de 266.000 fallecimientos en todo el mundo. La población europea no se vio tan afectada como la población de los países menos desarrollados (donde el cáncer de cuello de útero es el segundo cáncer más común), con 34.000 mujeres diagnosticadas en la Unión Europea durante ese mismo año⁵.

Los HPV se transmiten por contacto genital. La prevalencia de los tipos de alto riesgo (HR-HPV) es superior en mujeres jóvenes de 20 años de edad, en las que alcanza el 53,6%. Este porcentaje tiende a disminuir con la edad, llegando a un 20% en las mujeres entre los 30 y los 50 años, y a cerca de un 16% en las de edad más avanzada⁶.

La inmunidad, tanto innata como adaptativa, desempeña un papel clave en la infección por el HPV. El virus expresa diversas proteínas tempranas (*Early proteins*) durante la primera etapa del ciclo viral, algunas de las cuales son necesarias para que las demás se expresen. Dos de ellas, las proteínas E6 y E7⁷, son cruciales para el desarrollo del cáncer de cuello uterino porque inhiben las proteínas supresoras de tumores p53 (cuando la E6 se une a la p53, esta se degrada, lo que evita la apoptosis celular y promueve la replicación del ADN viral) y pRb (a través de la E7). La E6 y la E7 también intervienen en

la tolerancia inmunitaria a través de la regulación a la baja de la expresión de los interferones de tipo I en los queratinocitos. Otra proteína E, la proteína E5, es responsable de la regulación a la baja de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad humano de clase I (HLA-I, Human Leukocyte Antigen)⁸.

Actualmente no existe ningún tratamiento que permita erradicar el HPV, a pesar de que se han hecho avances prometedores en el campo de la inmunología⁹⁻¹⁰.

En la gran mayoría de los casos, el papilomavirus desaparece espontáneamente en un plazo de 2 años tras la primoinfección, por acción misma del sistema inmune, y más del 80% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado remiten espontáneamente, sobre todo en pacientes jóvenes. Las Autoridades Sanitarias han elaborado recomendaciones para el seguimiento en casos de un frotis anormal. Se recomienda realizar un examen citológico de control cada 6 meses en pacientes que presentan resultados anormales en la citología de tipo atípicas designadas como ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) o lesiones de bajo grado designadas como LSIL (Low grade Superficial Intra-epithelial Lesion) o CINI (Cervical Intra-epithelial Neoplasia de grado I). En caso de lesiones de alto grado (CINII) se realiza una conización cervical.

El objetivo del presente seguimiento prospectivo fue estudiar, en una población de mujeres de entre 20 y 45 años de edad portadoras de HR-HPV y con una citología anormal de tipo ASCUS o CINI, la evolución de la infección HPV y de la citología, con o sin el apoyo inmunitario del medicamento de microinmunoterapia 2LPAPI[®].

Descripción del seguimiento clínico

Este seguimiento prospectivo se realizó en una consulta ginecológica privada. Entre julio de 2011 y enero de 2014 se evaluó a 36 mujeres (n=36) de entre 20 y 45 años de edad que mostraban un índice de masa corporal normal (IMC) y no eran fumadoras. Todas las pacientes eran portadoras de HR-HPV y presentaban una citología anormal de tipo ASCUS o CINI. Su última citología vaginal normal databa de menos de 12 meses.

Las pacientes sometidas a tratamiento inmunitario o químico, tanto por vía oral como tópica, o que tomaban suplementación nutricional, no se incluyeron en el seguimiento. Tampoco se incluyó a las que habían presentado recidivas ni a las que habían tenido más de una pareja sexual durante el año anterior.

En la primera visita (T0), si la citología vaginal revelaba la presencia de anomalías de tipo ASCUS o de lesiones de bajo grado, se realizaba un test HPV (h2c high-risk HPV DNA Test® de Quiagen). Este análisis se basa en la hibridación del ácido nucleico con amplificación de la señal detectada mediante quimioluminiscencia, lo que permite la detección cualitativa en las muestras cervicouterinas de los trece HR-HPV siguientes: HPV 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68.

Las pacientes con los criterios de selección mencionados anteriormente se repartieron en el grupo de tratamiento (2LPAPI®) o el grupo de control (seguimiento convencional sin ninguna medicación), en función de su disposición a recibir o no el tratamiento con 2LPAPI® durante el periodo de observación de 6 meses. En total, se incluyeron 18 pacientes tanto en el grupo tratado como en el de control.

Las pacientes del grupo tratado debían tomar el medicamento con una posología de 1 cápsula al día (abriéndola para verter el contenido bajo la lengua) por la mañana en ayunas, durante

6 meses. A las pacientes que habían elegido no tomar el medicamento se les hizo un seguimiento como grupo de control, sin recibir ninguna medicación.

En la segunda visita, programada al final del periodo de tratamiento de 6 meses, o después de 6 meses sin tratamiento para el grupo de control, a las pacientes se les realizó una citología vaginal y un test HPV. Se evaluó el cumplimiento del tratamiento y su tolerancia.

La visita final tuvo lugar 6 meses más tarde, en el 12º mes, un año después de haber iniciado el seguimiento, y se realizó una última citología vaginal y un test HPV.

Los objetivos fueron evaluar la eficacia terapéutica del tratamiento de microinmunoterapia tanto en la eliminación del HR-HPV como en el estudio citológico vaginal (regresión de CINI a ASCUS o normalización de la citología), en comparación con el grupo de control sin tratamiento.

La evaluación se llevó a cabo de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki.

Todos los análisis estadísticos fueron llevados a cabo por un estadístico independiente, utilizando el software IBM-SPSS Statistics (versión 21.0).

Resultados

Se estudiaron las características demográficas iniciales de las pacientes.

A pesar de que las pacientes del grupo tratado eran, en promedio, mayores que las del grupo control, la diferencia de edad entre ambos grupos no resultó estadísticamente significativa ($p=0,127$): 29,0 años \pm 5,8 (media \pm DE) en el grupo de con-

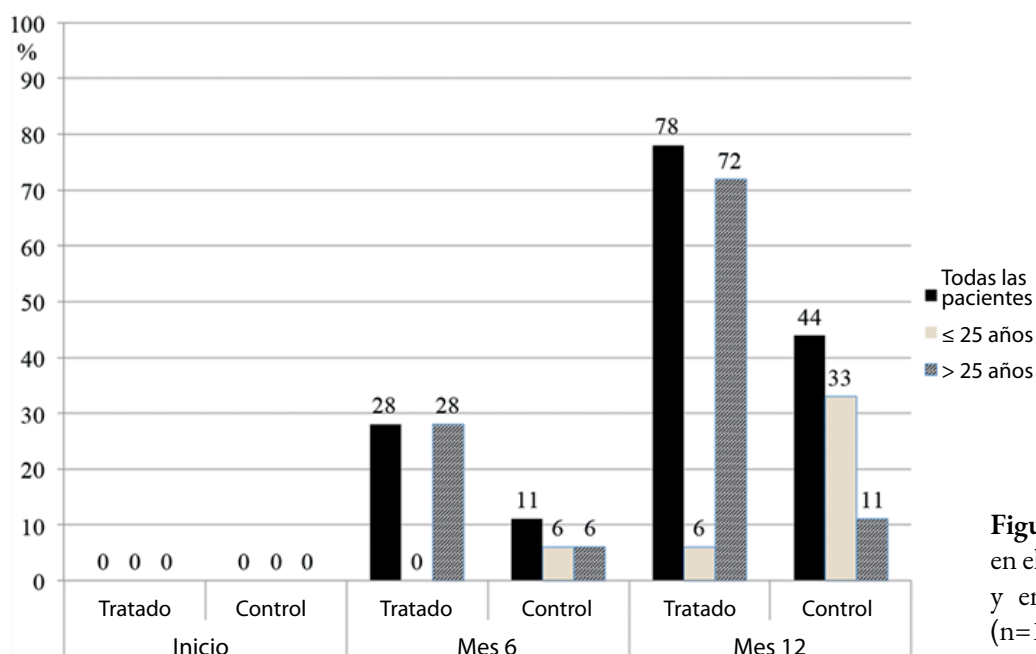


Figura 1. Aclaramiento del HR-HPV(%) en el grupo tratado con 2LPAPI® (n=18) y en el grupo de control no tratado (n=18), y repartición según edades.



control y $32,2 \text{ años} \pm 6,3$ en el grupo de tratamiento. La distribución de edad en los dos grupos de pacientes (≤ 25 y >25 años) no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos de estudio ($p=0,060$), pero sí que se observó un porcentaje más elevado de mujeres jóvenes en el grupo de control (44,4% frente al 11,1% en el grupo tratado).

En el subgrupo de pacientes de edad >25 años, la repartición de las edades entre el grupo tratado y el grupo de control resultó ser similar.

Las anomalías citológicas estaban distribuidas uniformemente entre ambos grupos: 38,9% de ASCUS y 61,1% de displasia de bajo grado en ambos grupos ($p=1,000$). Como ya se ha mencionado, todas las pacientes eran portadoras de HR-HPV.

El principal criterio de evaluación fue el aclaramiento (del inglés *clearance*) viral del HR-HPV al 12º mes. Se pudo observar un aclaramiento del HR-HPV en 8 pacientes (44,4%) del grupo de control y en 14 pacientes (77,8%) del grupo tratado. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,086$).

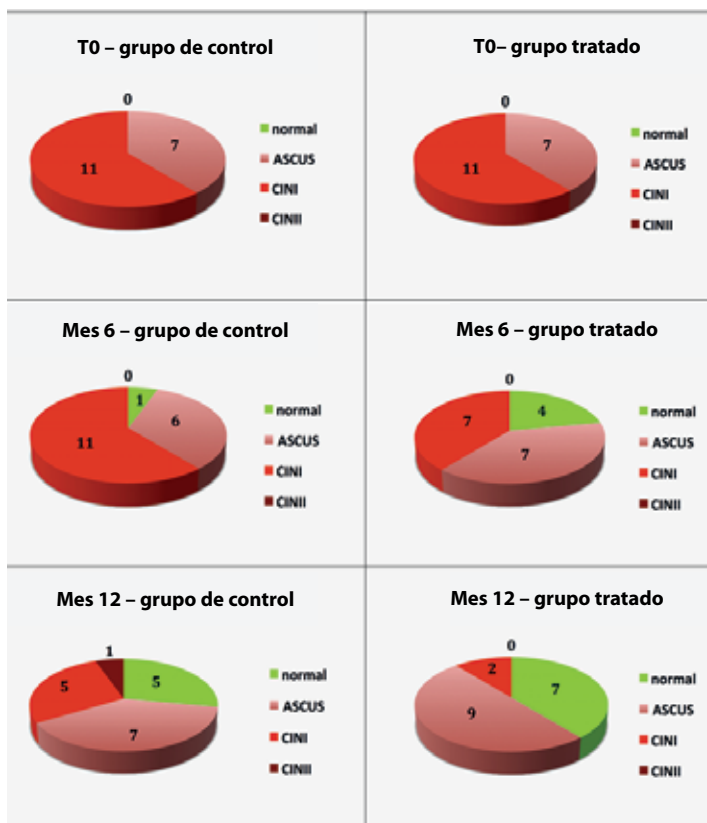


Figura 2. Estudio citológico vaginal de las pacientes con HR-HPV en el grupo tratado con 2LPAPI® (n=18) y en el grupo de control no tratado (n=18) en la visita inicial, a los 6 meses y a los 12 meses.

ASCUS (*Atypical squamous cells of undetermined significance*) = atipias; CINI (*Cervical Intra-epithelial Neoplasia grade I*) = lesiones de bajo grado; CINII (*Cervical Intra-epithelial Neoplasia grade II*) = lesiones de alto grado.

Al 6º mes (fin del tratamiento) se pudo observar un aclaramiento viral del HR-HPV en 2 pacientes (11,1%) del grupo de control y en 5 pacientes (27,8%) del grupo tratado. Esta diferencia tampoco es estadísticamente significativa ($p=0,402$) (Figura 1).

En cambio, en el subgrupo de las pacientes mayores de 25 años, en el 12º mes se pudo observar un aclaramiento viral del HR-HPV en 2 pacientes (20%) del grupo de control vs. 13 pacientes (81,3%) en el grupo tratado. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,004$) (Figura 1).

La evaluación de la citología fue considerada como un criterio de evaluación secundario. La repartición de las citologías de tipo ASCUS y CINI fue uniforme en los dos grupos al inicio (Figura 2).

En el 6º mes, la evolución de las citologías no es estadísticamente significativa entre los dos grupos.

En el 12º mes, aunque globalmente el porcentaje de resultados CINI baja de 61% a 11% en el grupo tratado vs. 28% en el grupo de control, la evolución no es estadísticamente significativa.

En cambio, si se considera el subgrupo de las pacientes mayores de 25 años, la evolución de la citología es notable pero no estadísticamente significativa en el 6º mes ($p=0,060$), y cercana a la significación estadística en el 12º mes ($p=0,053$).

El tratamiento con 2LPAPI® fue bien tolerado y no se notificaron efectos indeseados (Figura 2).

Discusión

El diseño de este seguimiento es relativamente similar al utilizado por el Dr. Jacques Grauwet¹¹, excepto por el hecho de que, paralelamente al grupo tratado con 2LPAPI®, se ha incluido en este un grupo de control no tratado. El Dr. Jacques Grauwet indicó un aclaramiento medio de HR-HPV de un 80% en las pacientes tratadas con 2LPAPI® durante 6 meses a razón de una cápsula al día.

En el presente seguimiento, se observó un aclaramiento medio similar: 78% en el conjunto de las pacientes tratadas con el 2LPAPI® durante 6 meses y 81% si se considera el subgrupo de pacientes mayores de 25 años.

En el conjunto de pacientes se observó un aumento del aclaramiento en pacientes tratadas vs. no tratadas, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,086$). Es importante destacar que el aclaramiento de HR-HPV a los 12 meses fue mayor que el medido justo después de terminar el tratamiento a los 6 meses. Este dato podría corroborar la acción terapéutica del medicamento a largo plazo sobre el sistema inmunitario, que sigue ejerciendo su efecto una vez concluido el tratamiento.

El aclaramiento del HR-HPV tiende a disminuir con la edad. Los resultados observados corroboran los de la bibliografía: cuanto más jóvenes sean las pacientes, mayor será el aclaramiento natural (el 33% en pacientes menores de 25 años, frente al 11% en pacientes mayores de 25 años).

El 2LPAPI® aumenta significativamente ($p=0,004$) el aclaramiento del virus en las pacientes mayores de 25 años, grupo que presenta mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino. Es dentro de esta categoría de pacientes que el medicamento tuvo también su máximo efecto en la normalización de la citología (regresión de grado CIN I a ASCUS y de ASCUS a la normalidad), y cercano a la significación estadística, en comparación con el grupo de control ($p=0,053$).

A pesar de las limitaciones metodológicas (tamaño limitado de la muestra que no se calculó a priori, falta de grupo placebo, sin aleatorización ni doble ciego), este seguimiento destaca la eficacia del medicamento 2LPAPI® en el aclaramiento del HR-HPV en la población con mayor riesgo de desarrollar posteriormente cáncer de cuello uterino y confirma la seguridad del medicamento (fue muy bien tolerado y las pacientes del grupo de tratamiento no notificaron efectos adversos). Ahora bien estos resultados deberán ser confirmados en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con un grupo control placebo, realizado en mujeres que son portadoras de HR-HPV y mayores de 25 años.

En ausencia de tratamiento, este medicamento constituye una opción terapéutica para las pacientes infectadas por los HR-HPV y puede ser recetado con seguridad en la práctica clínica diaria de una consulta ginecológica.

Bibliografía

1. Schiffman, M., Castle, P.E., Jeronimo, J., Rodriguez, A.C. and Wacholder, S. (2007) Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Lancet*, 370, 890-907. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0)
2. Bernard, H.U., Burk, R.D., Chen, Z., van Doorslaer, K., Hausen, H. and de Villiers, E.M. (2010) Classification of Papillomaviruses (PVs) Based on 189 PV Types and Proposal of Taxonomic Amendments. *Virology*, 401, 70-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>
3. World Health Organization (2015) Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer. *Fact Sheet*, 380.
4. Ernster, J.A., Sciotto, C.G., O'Brien, M.M., Finch, J.L., Robinson, L.J., Willson, T. and Mathews, M. (2007) Rising Incidence of Oropharyngeal Cancer and the Role of Oncogenic Human Papillomavirus. *The Laryngoscope*, 117, 2115-2128. <http://dx.doi.org/10.1097/MLG.0b013e31813e5fbb>
5. World Health Organization, IARC, Globocan (2012) Cervical Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012.
6. Markowitz, L.E., Hariri, S., Lin, C., Dunne, E.F., Steinau, M., McQuillan, G. and Unger, E.R. (2013) Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003- 2010. *Journal of Infectious Diseases*, 208, 385-393. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit192>
7. Wentzensen, N., Vinokurova, S. and von Knebel Doeberitz, M. (2004) Systematic Review of Genomic Integration Sites of Human Papillomavirus Genomes in Epithelial Dysplasia and Invasive Cancer of the Female Lower Genital Tract. *Cancer Research*, 64, 3878-3884. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0009>
8. Sasagawa, T., Takagi, H. and Makinoda, S. (2012) Immune Responses against Human Papillomavirus (HPV) Infection and Evasion of Host Defense in Cervical Cancer. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 18, 807-815. <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-012-0485-5>
9. Zhang, J., Li, S., Yan, Q., Chen, X., Yang, Y., Liu, X. and Wan, X. (2013) Interferon-Beta Induced MicroRNA-129-5p Down-Regulates HPV-18 E6 and E7 Viral Gene Expression by Targeting SP1 in Cervical Cancer Cells. *PLoS ONE*, 8, e81366. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0081366>
10. Wang, Z., Wakae, K., Kitamura, K., Aoyama, S., Liu, G., Koura, M., Monjurul, A.M., Kukimoto, I. and Muramatsu, M. (2014) APOBEC3 Deaminases Induce Hypermutation in Human Papillomavirus 16 DNA upon Beta Interferon Stimulation. *Journal of Virology*, 88, 1308-1317. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.03091-13>
11. Jacques Grauwet, D. (2011) Genital Infections Due to Human Papilloma Virus Treated with Micro-Immunotherapy [Infecciones genitales por VPH tratadas por microinmunoterapia]. *Revista Médica de Homeopatía*, 4, 103-105

AEMI

Asociación Española de
Microinmunoterapia

Asociación Española de Microinmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36

08002 Barcelona

Tel: 93 100 41 14

Email: info@aemi.es

www.aemi.es



[@AEMI_es](https://twitter.com/AEMI_es)



[@microinmunoterapia](https://www.facebook.com/microinmunoterapia)