



INTRODUCTORIO

Virus del papiloma humano

Clínica y tratamiento

Formación Flash

Dr. Diego Jacques & Dra. Cristina Zemba

Ginecólogo

Dermatóloga



09 de octubre 2023

Formación online

AEMI
Asociación Española de
Microinmunoterapia

¿QUÉ VAMOS A VER EN ESTA FORMACIÓN?

INTRODUCCIÓN

Virus del papiloma humano: epidemiología, clínica y enfoque diagnóstico.

MICROINMUNOTERAPIA

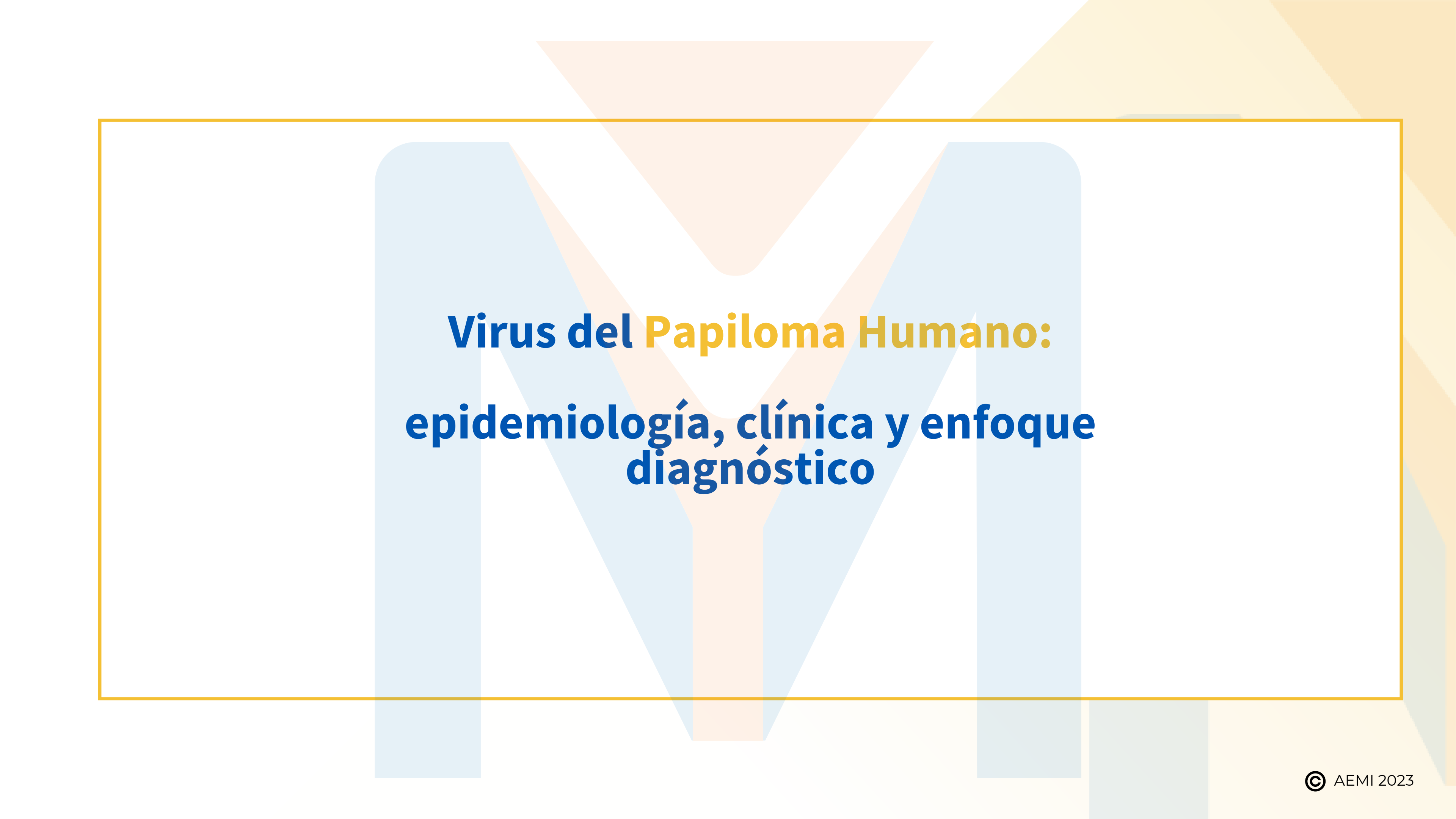
El valor de un tratamiento inmunitario en la consulta de **Dermatología** y de **Ginecología**: particularidades del tratamiento, áreas de aplicación, objetivos de inmunorregulación.

CASOS PRÁCTICOS Y EXPERIENCIA PROFESIONAL

Ejemplos con casos clínicos reales: la fórmula PAPI en práctica.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

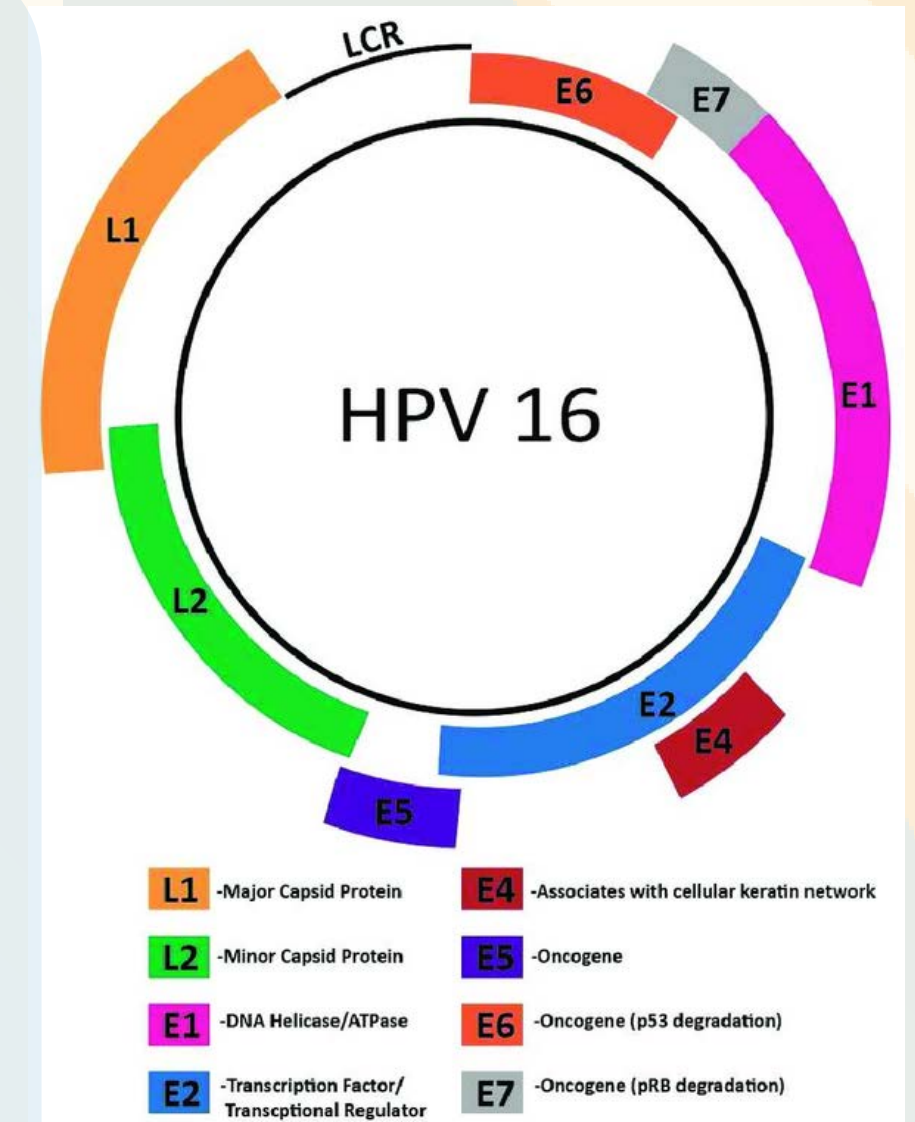





**Virus del Papiloma Humano:
epidemiología, clínica y enfoque
diagnóstico**

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

- Virus ADN pequeño, no encapsulado, 8000pb.
- Familia: Papovaviridae.
- Género: Papillomavirus.
- Especie específico (aves, mamíferos...).
- 8 genes:
 - E1, E2, E4, E5, E6, E7 (transformación celular y tendencia cancerosa).
 - L1 y L2 (esta última responsable de la penetración).
- **Infecta la célula basal epitelial.**
 - Produce una **inflamación crónica y local** (NFκB).
 - Produce una inactivación de la células de Langerhans.
 - Vuelve eterna la célula escamosa y basal del epitelium cérvico vaginal (**oncogenecidad**).



 Fuente: Sausen, Daniel & Shechter, Oren & Gallo, Elisa & Dahari, Harel & Borenstein, Ronen. (2023). Herpes Simplex Virus, Human Papillomavirus, and Cervical Cancer: Overview, Relationship, and Treatment Implications. Cancers. 15. 3692. 10.3390/cancers15143692.

GENOTIPOS Y AFECCIONES CLÍNICAS

Genus + Species	Type	
Alpha 1	HPV 32	More frequent in mucosal lesions than cutaneous (low risk) Oral epithelial hyperplasia, cervical intraepithelial neoplasia Condylomata acuminata (HPV 6 and HPV 11) Recurrent Respiratory Papillomatosis (HPV 11 and HPV 6) Butcher's wart (cutaneous, HPV 7)
Alpha 8	HPV 7	
Alpha 10	HPV 6 HPV 11	
Alpha 13	HPV 54	
Alpha 9	HPV 16 HPV 31	High-risk mucosal lesions Each type shows different carcinogenicity Bowenoid papulosis, Bowen's disease (cutaneous, HPV 16)
Alpha 7	HPV 18 HPV 45	
Alpha 5	HPV 51	
Alpha 6	HPV 56	
Alpha 11	HPV 34	
Alpha 3		Low-risk mucosal lesions
Alpha 14		
Alpha 2	HPV 3 HPV 10	More frequent in cutaneous lesions than mucosal (low-risk) Flat warts (Alpha 2) Verruca vulgaris (common warts) (Alpha 4)
Alpha 4	HPV 2 HPV 57	
Beta 1	HPV 5 HPV 8	Most frequently causes cutaneous lesions, DNA is also detected in mucosa A possible role in the development of skin cancer Commonly associated with Epidermodysplasia verruciformis (EV, Beta 1 and 2) or immunosuppressed patients (acquired EV) In general immunocompetent population, infection is asymptomatic DNA is detected on plucked hairs, suggesting the hair follicle as a site of infection
Beta 2		
Beta 3		
Beta 4		
Beta 5		
Gamma 1	HPV 4 HPV 65	Gamma-PV DNA is detected from skin and mucosal sample of healthy population Infection is asymptomatic in general immunocompetent population Causes lesions in immunosuppressed patients Some types are known to cause cutaneous lesions in general population Common warts, Plantar warts, Pigmented warts (HPV 4 and 65), Epidermoid cysts (HPV 60) Histologically distinct intracytoplasmic inclusion bodies
Gamma 4	HPV 60	
other Gammas		
Mu 1	HPV 1	Cutaneous lesion especially in palm and plantar (Myrmecia, HPV 1) Histologically distinct intracytoplasmic inclusion bodies Eccrine duct is thought to be a site of infection
Mu 2	HPV 63	
Nu 1	HPV 41	Isolated from cutaneous lesions



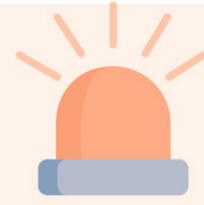
Fuente: Nagayasu Egawa, John Doorbar. The low-risk papillomaviruses. Virus Research, 2017, 231: 119-127, ISSN 0168-1702. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.12.017>.

EPIDEMIOLOGÍA

- El VPH es la **infección de transmisión sexual** más frecuente en todo el mundo.
- La infección cérvico vaginal por VPH es muy **común en mujeres jóvenes sexualmente activas con una prevalencia del 60-80%**, aunque esto depende de la edad y factores de riesgo asociados.
- ¿Curación completa o latencia viral?
 - En la mayoría de las pacientes infectadas el aclaramiento (clearance) viral se produce de forma natural en 2 años y más del 80% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado remiten espontáneamente, especialmente en pacientes jóvenes. El tiempo requerido para el clearance de VPH 16 es de un promedio de 8-16 meses.
- Sin embargo, los genotipos de alto riesgo se han asociado a la etiopatogenia del **cáncer cervical invasivo.**



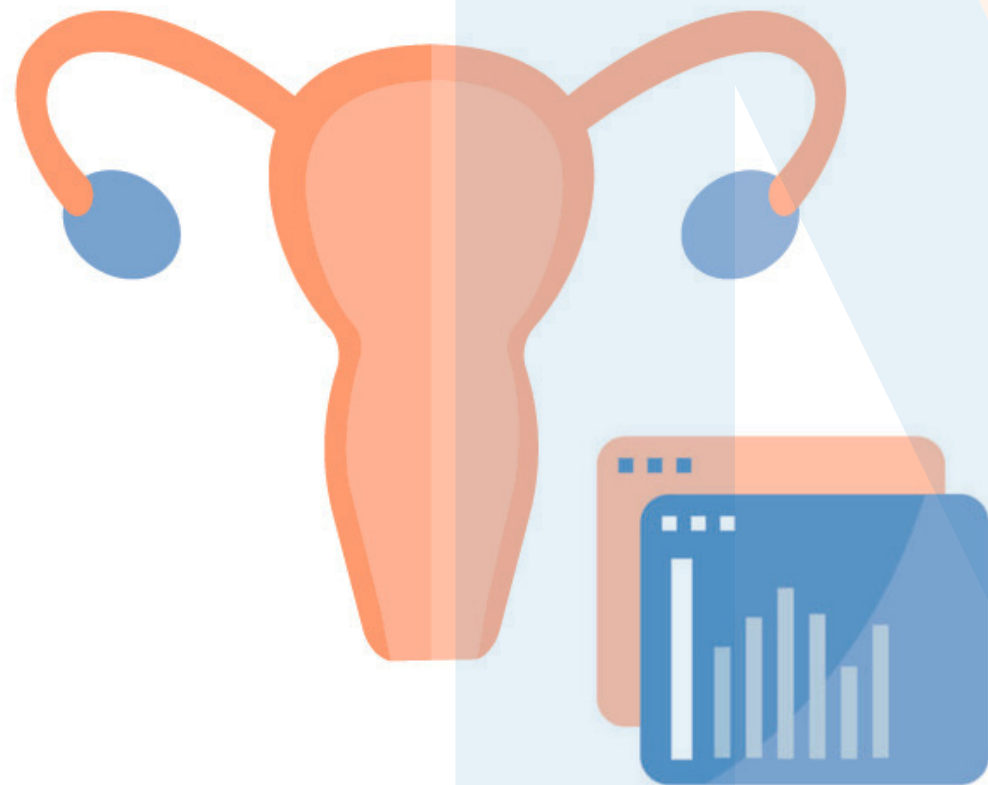
FACTORES DE RIESGO



- Número de parejas sexuales.
 - Edad de la primera relación sexual.
 - Fumar.
 - Otras infecciones (Chlamydia, herpes simple), VIH.
 - Utilización de preservativo.
 - Alcoholismo.
 - Inmunodepresión primaria o secundaria.
 - Inflamación crónica.
- **20-30% de contagios antes de los 30 años.**
 - Transmisión por contacto sexual: genital u oral.
 - El preservativo no protege totalmente.

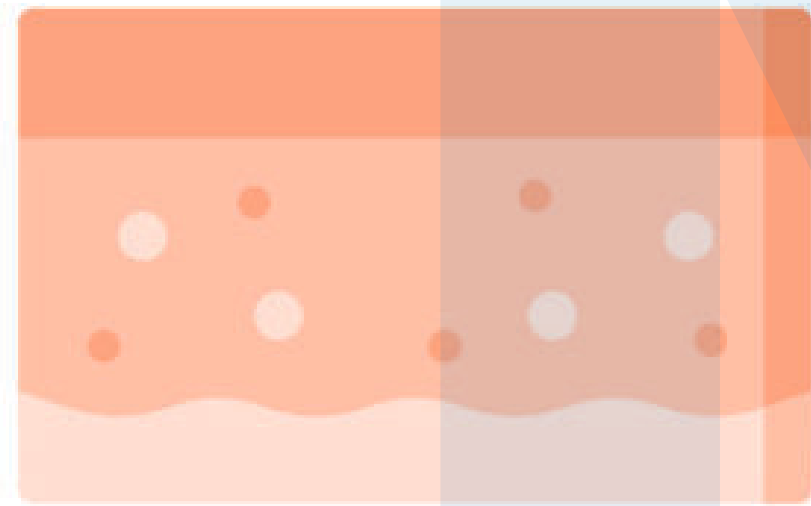


SIGNOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO (GINECOLOGÍA)



- **Pocos signos clínicos:** a veces, infecciones recidivantes: *Cándida albicans*, *Gardnerella*, Herpes II...
- **Citología:** ASCUS, LSIL, HSIL.
- **Replicación genómica (PCR).**
- **Biopsia:** CIN I, CIN II, CIN III.
- **Siempre ver a la pareja** (diagnóstico).

SIGNOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO (DERMATOLOGÍA)



- Según el tipo de transmisión pueden encontrarse lesiones en: mucosa oral, genital o anal.
- **El diagnóstico es eminentemente clínico.**
- **Biopsia cutánea:** para descartar diagnósticos diferenciales.
- **PCR** para tipificación genómica del tipo de VPH implicado.

CONDILOMAS ACUMINADOS



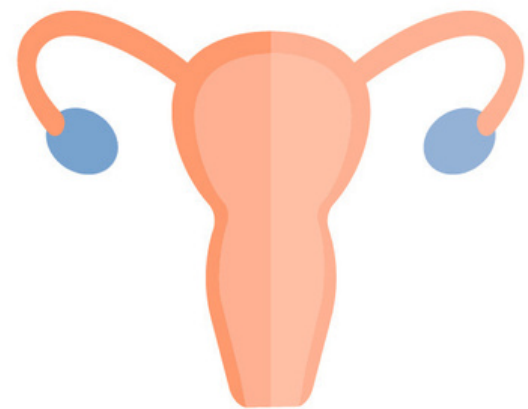
Fuente: DermNet



Fuente: Lim JH, Woo YR, Kim M, Park HJ. A Case of Suggested Pigmented Condyloma Acuminatum. *Ann Dermatol.* 2019 Jun;31(3):355-356.

Color piel, blanquecinas o marrones. A veces más planas, a veces con aspecto de coliflor.

ESTRATEGIA HABITUAL



Tratamientos habituales **en Dermatología:**

- Electrocoagulación, crioterapia, láser.
- Imiquimod, extracto de hojas de té verde.

Tratamientos habituales **en Ginecología:**

- Si ASCUS o CIN I - vigilancia cada 6 meses.
- Si CIN II - conización.
- Si CIN III o neoplasia - conización o histerectomía.

**Microinmunoterapia en el abordaje de las
infecciones por VPH**

**El valor de un tratamiento inmunitario en
la consulta**

1

ABORDAJE CLÍNICO

UNA BUENA ANAMNESIS: FUNDAMENTAL

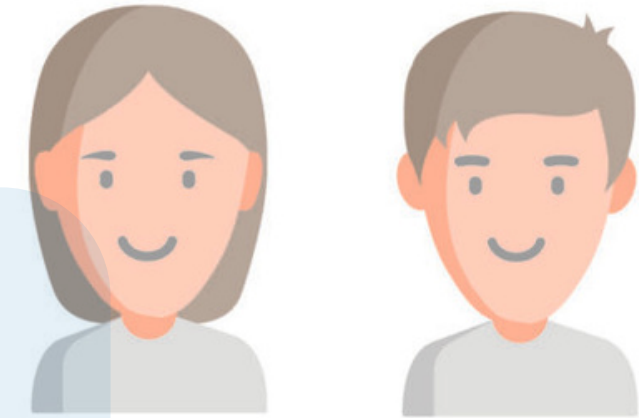


- Tipo de relación sexual habitual: oral, vaginal, anal.
 - HAN DE EXPLORARSE ESAS ZONAS.
- Parejas esporádicas o habituales.
- Infecciones pasadas o concomitantes: VIH, herpes genital, otras enfermedades de transmisión sexual, mononucleosis infecciosa.
- Uso de preservativos.
- Viajes.
- Vacunaciones previas.

2

ABORDAJE CLÍNICO

ASESORAMIENTO MÉDICO: ESCUCHAR Y ACLARAR LAS DUDAS DE NUESTROS PACIENTES



¿Por qué es importante resolver las incertidumbres del paciente sobre la historia natural del VPH?

Desde una perspectiva clínica, clarificar los desconocimientos tiene implicaciones críticas en el plano psicosocial.

3

ABORDAJE CLÍNICO

RAZONAMIENTO CLÍNICO



1. No existe ningún tratamiento destinado a erradicar el virus.
2. La inmunidad innata y adaptativa juega un rol capital en la gestión de la infección por VPH.
3. En **Dermatología**:
 - a. Cuando se detectan condilomas, es probable que la manifestación no sea aislada. Se suelen presentar más de uno.
4. En **Ginecología**:
 - a. En mujeres mayores de 25 años, con VPH positivo y displasia cervical, la probabilidad de remisión espontánea disminuye.
 - b. La infección persistente puede derivar en neoplasia intraepitelial o invasora, consecuencias graves, y las pacientes pueden requerir tratamientos especialmente iatrogénicos como la conización o la histerectomía.

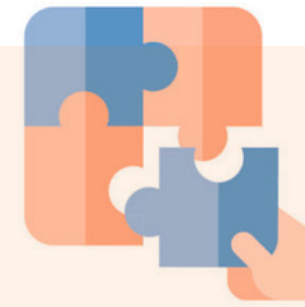
MECANISMOS DE DEFENSA FRENTE AL VPH

- **Barreras físicas:** Epidermis y mucosas. En mucosas, la secreción de un fluido protector y péptidos antimicrobianos (sobre todo la α -defensina 5, que inhibe la unión con la proteína L2 de la cápside).
- **Inmunidad innata:** Es una respuesta temprana. La infección por VPH recluta células de Langerhans, células dendríticas, células NK y linfocitos NKT.
- **Inmunidad adaptativa:** El ciclo de vida del VPH es intraepitelial y los viriones se producen **sólo** en las capas superiores. **No hay citólisis ni viremia**, que pondrían en marcha el sistema inmunitario. Sin embargo, se reclutan CD4+ y CD8 +.



Westrich JA. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res* 231: 21-33, 2017

MICROINMUNOTERAPIA



La microinmunoterapia es un enfoque de tratamiento que aboga por **reequilibrar y regular la señalización inmunitaria**.

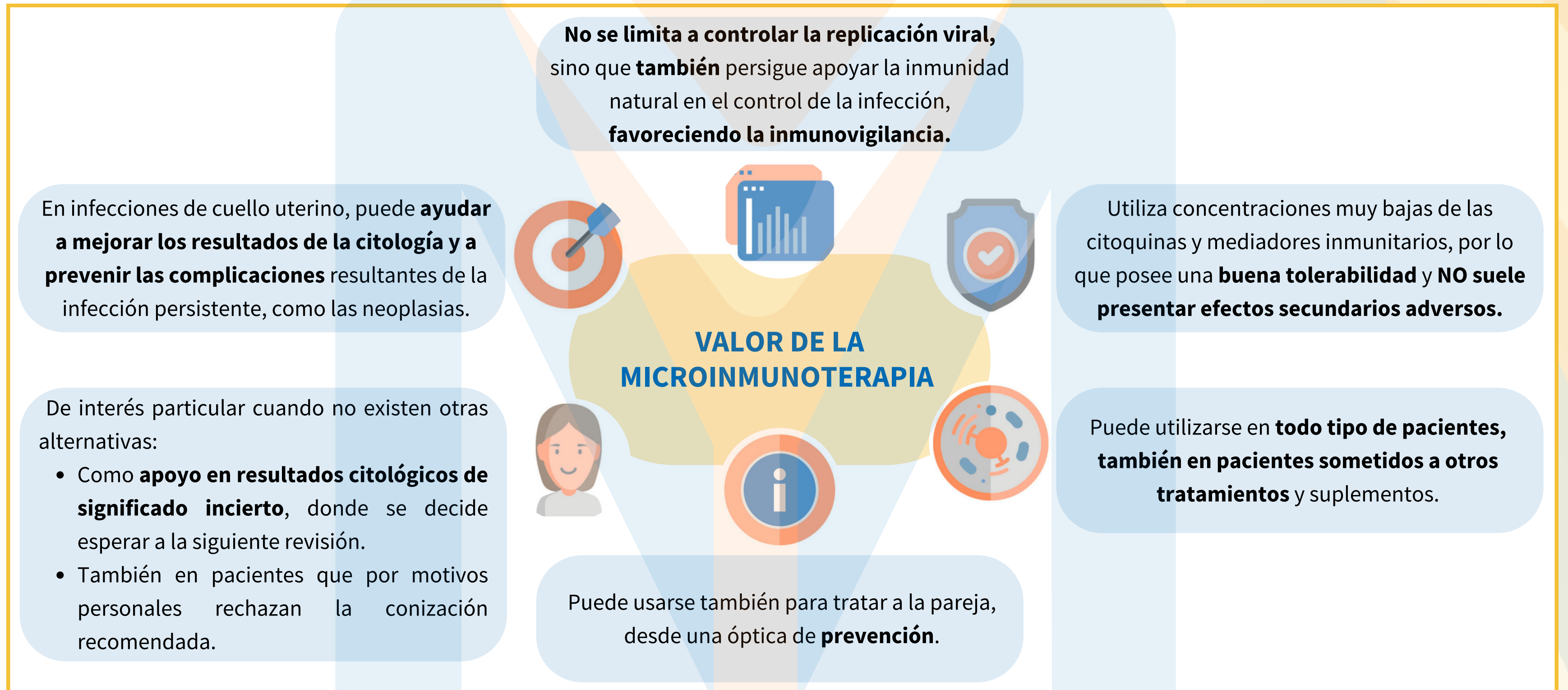
Se caracteriza por utilizar **sustancias inmunomoduladoras como las citoquinas**, con el fin de **regular al alza, a la baja** o **modular** los mediadores inmunitarios implicados en la respuesta fisiopatológica.

Las fórmulas de microinmunoterapia utilizan estos mediadores preparados a **bajas dosis**, dosis similares o inferiores a las concentraciones fisiológicas a las que dichas sustancias circulan en el cuerpo, con el fin de garantizar su **buena tolerabilidad**.



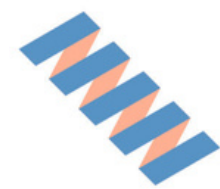
ABORDAJE TERAPÉUTICO CON MICROINMUNOTERAPIA

¿POR QUÉ RECURRIR A LA MICROINMUNOTERAPIA EN LAS INFECCIONES POR VPH?



Sobre la base de la práctica y experiencia clínica de las asociaciones de microimmunoterapia a nivel internacional (AEMI, IFMI, MeGeMIT).

COMPOSICIÓN DE LA FÓRMULA PAPI



Sustancias inmunomoduladoras (ej. Citoquinas)

- Interleuquina 1
 - 10 y 17 CH
- Interleuquina 2
 - 10 y 17 CH
- Interferon alfa (IFN- α)
 - 10 y 17 CH
- Ciclosporina A (CsA)
 - 7, 10 y 17 CH



Inmunomodulación



Ácidos nucleicos

- Ácido ribonucleico
 - 10 y 18 CH



Activación inespecífica de la inmunidad



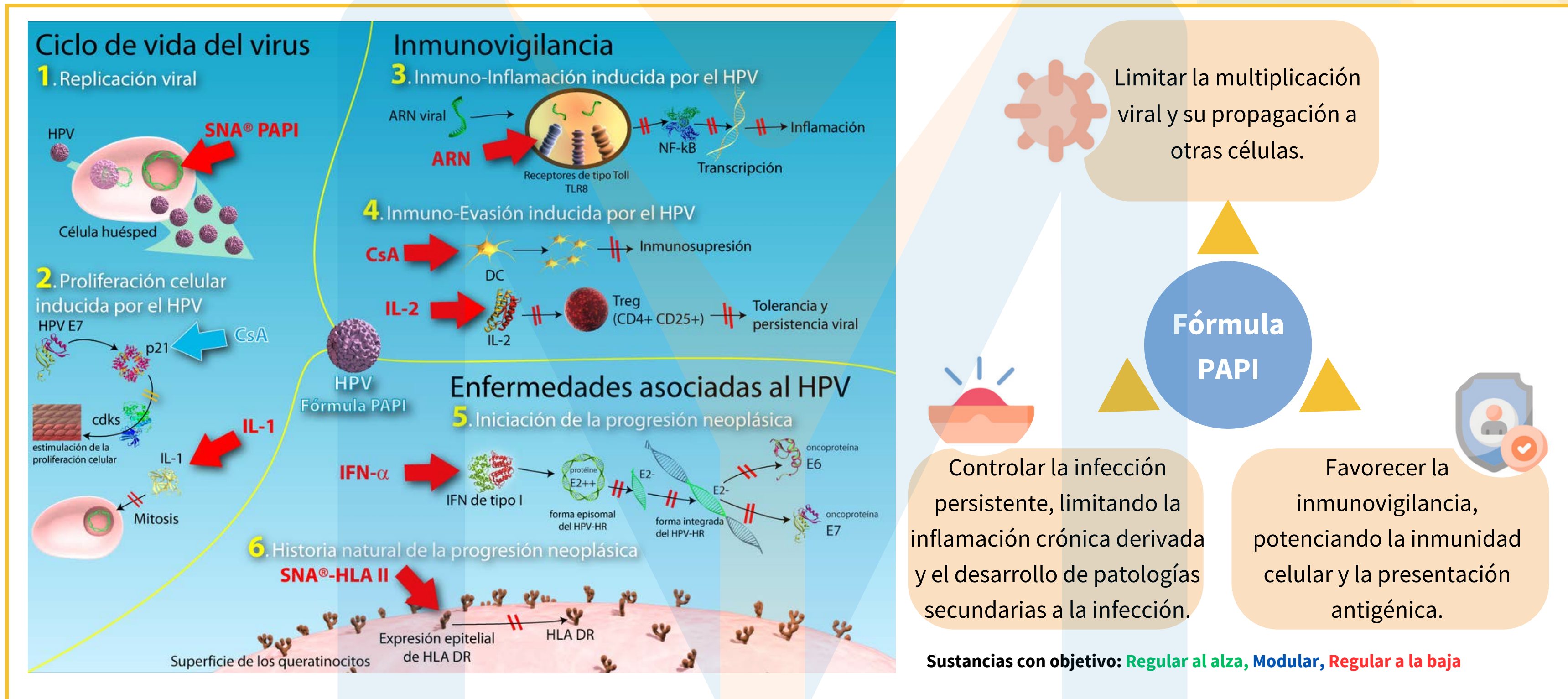
Ácidos nucleicos específicos

- SNA[®]- HLA II
 - 10 y 18 CH
- SNA[®]- PAPI
 - 10 y 18 CH



Neutralizar la síntesis de una proteína constituyente de un virus y/o de una proteína sobre-expresada

OBJETIVOS GLOBALES DE INMUNORREGULACIÓN



PAUTAS DE TRATAMIENTO

Práctica clínica

Fórmula PAPI

Condilomas acuminados

1



al día

Hasta desaparición de los síntomas.

**Displasia cervical:
(citología positiva o hallazgo PCR)**

1



al día

Durante mínimo 6 meses.

**Riesgo de neoplasia
(CIN II, CIN III)**

Fórmula PAPI

1



al día

+

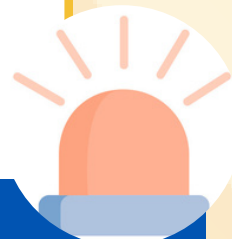
Fórmula C1

1



al día

Durante mínimo 6 meses.

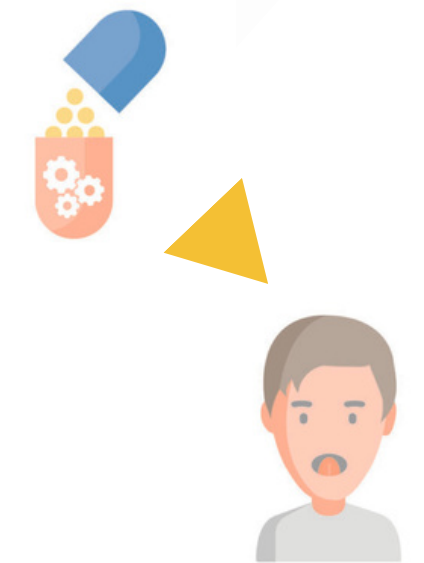


**¡No olvidar
tratar a la
pareja!**

Sobre la base de la práctica y experiencia clínica de las asociaciones de microinmunoterapia a nivel internacional (AEMI, IFMI, MeGeMIT).

PARTICULARIDADES DE LAS FÓRMULAS DE MICROINMUNOTERAPIA

- **Los tratamientos son secuenciales:** las fórmulas de microimmunoterapia siguen una secuencia específica que imita la cascada de eventos de la reacción inmunitaria. **Los tratamientos están numerados de forma ascendente: de 1 a 10**, y deben tomarse en ese orden.
- **Son sublinguales: la cápsula se abre** y se vacía su contenido bajo la lengua. Se trata de aprovechar las características inmunocompetentes de la mucosa sublingual en el modo de administración.
- **¡Las cápsulas se toman separadas de las comidas!**
 - 20-30 min antes o 1 hora después.
 - En caso de prescripción de varias cápsulas/día, conviene también separar las tomas de 2 horas.
- Son **medicamentos:** de venta exclusiva **en farmacias.**



Casos prácticos y experiencia profesional en microimmunoterapia



CASO CLINICO

Abordaje de condilomas acuminados con microimmunoterapia



Varón
26 años

Dra. Cristina Zemba

MOTIVO DE VISITA

Condilomas en pubis (no en zona prepucial, debido al uso de condón).
Múltiples parejas sexuales femeninas.

TRATAMIENTO

- **Fórmula PAPI durante 6 meses** y sesiones de crioterapia cada 3 semanas.

SEGUIMIENTO

- A los 3 meses clearance de lesiones.
- Sin embargo, se insiste en continuar con la **fórmula PAPI durante 3 meses más.**

Se le solicita comunicar a sus contactos la visita al ginecólogo en prevención!!

CASO CLINICO

Abordaje de infección genital por VPH con microinmunoterapia



Mujer
61 años

MOTIVO DE VISITA - 03-05-2013

- PCR: + HPV 16.
- Citología normal.
- Pareja + HPV 18.

TRATAMIENTO - 29-08-2013

- **Fórmula PAPI 1 cápsula/ día 6 meses.**

SEGUIMIENTO - 23-03-2014

- PCR: negativa.

SEGUIMIENTO - 19-02-2015

- PCR: negativa - no HPV.

CASO CLINICO

Abordaje de displasia cervical con microimmunoterapia



Mujer
42 años

Dr. Diego Jacques

MOTIVO DE VISITA - 21-09-2016

- Antecedentes 2013: ASCUS + PCR negativa.
- Biopsia: HSIL- CIN II.
- PCR: + HPV 16.

TRATAMIENTO

- **Fórmula PAPI + Fórmula C1 - 1 cápsula/ día - 6 meses.**

SEGUIMIENTO - 10-05-2017

- Biopsia: no displasia.
- PCR: + HPV 16.
- Citología negativa.

TRATAMIENTO

- **Fórmula PAPI 1 cápsula/ día 6 meses.**

SEGUIMIENTO - 21-03-2018

- Citología negativa.
- PCR: negativa - no HPV.

CASO CLINICO

Abordaje de papilomatosis laríngea con microinmunoterapia



Varón
41 años



MOTIVO DE VISITA 26-07-2022

Disfonía.

SEGUIMIENTO 02-09-2022

ORL: Endoscopia - Laringoscopia.

Verrugas +++.

PCR: + HPV 6-11.

Escisión de algunas, quedan muchas.

TRATAMIENTO 28-10-2022

- **Fórmula PAPI 1 cápsula/ día - 6 meses más.**
- **Fórmula VERU 1 cápsula/día - 3 meses.**

SEGUIMIENTO 01-08-2023

- Reducción muy importante de las verrugas.
- Disfonía mucho mejor.

SEGUIMIENTO 24-09-2023

- Recuperación total de la voz.

Dr. Diego Jacques

Preguntas y respuestas



¿Tienes preguntas, dudas?

Utiliza nuestro servicio de asesoramiento clínico HelpMi para resolver tus dudas mientras te formas.





INTRODUCTORIO

¡Gracias por tu atención!

¿Te has quedado con ganas de más?

En el Espacio Profesional de AEMI podrás encontrar muchos más materiales formativos sobre la microinmunoterapia.

¡Conéctate!



Espacio gratuito y exclusivo para sanitarios.