

artículo original

Ozonoterapia en la Infección por Virus del Papiloma Humano (HPV)

Ozone Therapy in Papillomavirus Infection- HPV

Dra. Adriana Schwartz. MD

Ginecóloga-Obstetra. Directora Clínica Fiorela

Palabras clave

*ozono intravaginal,
aceite ozonizado,
Virus del Papiloma
Humano,
Solución Salina
Ozonizada,
genotipo 16, 18,
Condiloma
Acuminata,
ozonoterapia, cáncer
de útero.*

Resumen

Se realizó un estudio sobre 30 pacientes infectadas con virus de papiloma humano (HPV por su sigla en inglés), que no habían tenido remisión espontánea al transcurrir un año desde el primer diagnóstico. Las muestras fueron recogidas entre octubre 2014 y febrero 2017. Se analizaron los frotis cervicales tanto por genotipificación del HPV por PCR y Reverse Line Blot, y citología cervical por la prueba de Papanicolaou. El estudio se realizó con el objetivo de comprobar la eficacia del O2/O3 solo y en combinación con otras medidas complementarias. Las pacientes fueron divididas en dos grupos

a) **Grupo O3 + (tratado con ozono más terapia integradora):** Fue tratado con ozonoterapia intravaginal, solución salina ozonizada (SSO3) IV, microinmunoterapia oral, Glutación, VitC, Se y Zinc por vía I.V

b) **Grupo ozono (tratado solo con ozono):** Fue tratado únicamente con ozonoterapia intravaginal. Si bien el número de pacientes no permite unas conclusiones seguras, las pacientes del grupo tratado con ozono más terapia integradora presentaron grandes ventajas comparadas ($p < 0,05$) con el grupo tratado solo con ozono

Positivos (citología negativa después de 3 meses de concluir la terapia)

- ❖ **Grupo O3 + (tratado con ozono más terapia integradora):** 16 de 20 => 80.0 %
- ❖ **Grupo ozono (tratado solo con ozono):** 6 de 10 => 60.0 %

Se demostró que la sinergia de la terapia del ozono con los otros tratamientos fue más efectiva, permanente e inocua que la aplicación de ozono intravaginal en solitario..

Keywords

Intravaginal ozone,
ozonized oil,
Human Papilloma Virus,
Ozonated Saline Solution,
genotype 16, 18,
Condiloma Acuminata,
ozone therapy,
womb cancer.

Abstract

We analyze a study of 30 patients infected with human papillomavirus (HPV) without having spontaneous remission after one year as of the first diagnosis. The samples were collected between October 2014 and February 2017. Cervical swabs were analyzed both HPV genotyping by PCR and Reverse Line Blot, and cervical cytology by Pap testing.

The study was carried out with the objective of verify the efficacy of O2 / O3 alone and in combination with other complementary measures. The patients were divided into two groups.

a) Group O3 + (treated with ozone plus integrative therapy): It was treated with intravaginal ozone, ozonated saline solution, micro-immunotherapy and administration IV of GSH, Se, Zinc and VitC.

b) Ozone Group (treated exclusively with ozone): It was administered with intravaginal ozone therapy alone. Although the number of patients does not allow a safe conclusion, the group of patients treated with ozone plus integrative therapy presented a great advantages ($p < 0,05$) compared to the group of patients treated exclusively with ozone.

Positive (negative cytology after 3 months of finishing the therapy)

❖ Group O3 + (patients treated with ozone plus integrative therapy): 16 de 20 => 80.0 %

❖ Ozone group (patients treated exclusively with ozone): 6 de 10 => 60.0 %

It was shown that the synergy of the ozone therapy with the other treatments was more effective, permanent and harmless than the application of intravaginal ozone alone.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Schwartz, Adriana. (2017). Ozonoterapia en la Infección por Virus del Papiloma Humano (HPV). *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 7, nº 1, pp 5-16

Introducción

La infección del virus de papiloma humano (HPV por sus siglas en inglés) es una preocupación de ámbito mundial. Y con razón. El cáncer cervical es causado por la infección del virus de papiloma humano. Su infección persistente de alto riesgo (especialmente el tipo 16) puede causar cáncer de cuello uterino, vulva, vagina, ano, pene y orofaringe.¹⁰

Una de las razones, entre otras, del aumento de la infección radica en el incremento de iniciación sexual a edades muy tempranas y a tener una importante y promiscua actividad sexual. Las más recientes cifras españolas (abril 2017) señalan que el porcentaje de mujeres de 15 años que han tenido relaciones sexuales es del 19%; y el rango de edad promedio al momento de tener la primera relación sexual está entre los 16.5-22.7 años de edad.¹¹

“Sobre la base de un meta-análisis de un millón de mujeres con citología cervical normal, se estima que 291 millones (10,4%) de mujeres en todo el mundo tendrán HPV en el cuello uterino en algún momento. El porcentaje es aún mucho más alto en las mujeres menores de 25 años (16,9%).” Se debe agregar que “las infecciones del virus de papiloma humano detectadas en mujeres mayores de 30 años persisten por más tiempo que en las más jóvenes.” El meta-análisis continúa diciendo: “El virus de papiloma humano (HPV) es uno de los carcinógenos humanos más poderosos y está implicado en cánceres en diferentes lugares. Aproximadamente 610 000 nuevos cánceres por año (5% de todos los cánceres) han sido atribuidos a la infección por el virus del papiloma humano, de los cuales más del 80% se produjeron en países en desarrollo.”¹⁰

En España las mujeres de 15 años en adelante (20.17 millones) están en riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino. “Cada año 2511 mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y 848 mueren por esta enfermedad. El cáncer de cuello uterino es el 10º más común cáncer entre las mujeres en España y el segundo más frecuente cáncer de mujeres entre 15 y 44 años de edad. Se estima que alrededor del 2,7% de las mujeres alberga la infección HPV cervical -16/18 en un momento dado, y el 63,1% de los cánceres cervicales invasivos se atribuyen a los VPH 16 o 18.”¹¹

En Estados Unidos las cifras señalan que cada año 12966 mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y 6605 mueren por esta enfermedad. “El cáncer de cuello uterino ocupa el puesto 13 como el más frecuente entre las mujeres de EE.UU. y el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres de 15 a 44 años. Cerca del 3,9% de las mujeres alberga la infección HPV cervical -16/18 en un momento dado, y el 71,2% de los cánceres cervicales invasivos se atribuyen a los VPH 16 o 18.”¹²

Estas cifras de por sí escalofrantes van en aumento y ameritan un estudio de tratamiento más enérgico y contundente como el que estamos proponiendo aquí.

Los genotipos de alto riesgo se encuentran en el 90% de los cánceres del cuello uterino, y el HPV16 en particular parece ser el más virulento. En los hombres se conocen más de 200 genotipos y unos 40 de ellos infectan las células epiteliales de las mucosas, en particular del aparato genital, de la cavidad bucal y de la piel. Entre estos, 14 genotipos se consideran de alto riesgo cancerígeno (HPV-HR), concretamente los HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.¹

Los más conocidos son los genotipos 16 y 18, dado que se vinculan al desarrollo de cáncer de cuello de útero, es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres tras el cáncer de mama. Todos ellos se transmiten por vía sexual o cutánea y son responsables tanto de lesiones benignas como malignas. Recientemente, también se han encontrado en ciertos cánceres de próstata y vejiga.^{1, 2} Dos tipos de HPV (6 y 11) causan la mayoría de los casos de verrugas genitales, pero son causadas por un tipo de virus de bajo riesgo, ya que no evolucionan hacia cáncer ni otros problemas graves de salud.

El papiloma es un virus de ADN de doble hebra circular, sin envoltura, que contiene aproximadamente 8000 pares de bases y 8 genes. La célula diana del HPV es el queratinocito, una célula de crecimiento estratificado, ya que este virus necesita dicha estratificación para poder madurar y reproducirse.

Este epitelio pavimentoso estratificado es el que encontramos en la piel, epitelio vaginal y zonas de unión (cérnix). El receptor celular para el HPV es una integrina del tipo $\alpha 6\beta 4$, presente en la superficie de los queratinocitos de la capa basal. Cuando el virus entra en la célula, busca integrarse en el ADN de las células para poder sobrevivir y replicarse. Al ser un virus sin envoltura, lo hace especialmente virulento, pero además tiene la capacidad de inmortalizar las células infectadas, pudiendo causar cáncer. De hecho, se ha demostrado que existe una relación entre la elevada prevalencia de cánceres de cuello uterino y las infecciones por este virus.^{3, 6} Cuando el virus entra en las células, pone en marcha toda una maquinaria para producir distintas proteínas víricas.

Por un lado, se producen unas proteínas precoces (early) que ayudan al virus a integrarse y «engañar» a la célula para que continúe la división celular, manipulando proteínas celulares, como la p53, la p21 o la pRb. También se producen otras proteínas tardías (late) que formarán la cápside vírica. Además, el reconocimiento del virus por los Toll-like receptors (TLRs) inicia un ambiente inflamatorio que obstaculiza la apoptosis de la célula infectada.

Por otro lado el HPV provoca una disminución de la maduración de células presentadoras de antígenos como las células de Langerhans, lo que se traduce en una respuesta inmunitaria deficiente frente a la infección viral.⁵

Los ARN virales van a activar los receptores Toll-like, provocando una cascada inflamatoria a través del NF- κ B, un factor de transcripción nuclear capaz de aumentar la expresión de los genes antiapoptóticos.

Por lo tanto los objetivos de la terapia de ozono son:

Impedir que el virus se multiplique e infecte nuevas células.

Disminuir la activación de los receptores Toll-like y evitar una activación excesiva del NF- κ B.⁷

Favorecer la respuesta inmune de las células T dependiente, así como la respuesta humoral B dependiente, gracias a una mejor presentación de antígenos.

Reequilibrar la respuesta inmune controlando la infección persistente y las enfermedades relacionadas.

Neutralizar la producción de las oncoproteínas virales, implicadas en el origen y progresión del proceso neoplásico.

Los queratinocitos (células presentadoras de antígeno no profesionales) normalmente no tienen en su superficie el complejo de histocompatibilidad de clase II.^{2, 5} Sin embargo, en ciertas condiciones (posiblemente ante una expresión exagerada de mediadores proinflamatorios) se expresan moléculas HLA-DR (que se encuentra típicamente en células presentadoras de antígenos) en la superficie de queratinocitos. En el caso de neoplasia cervical asociado al HPV, esto se asocia con la progresión de la enfermedad.⁴ El objetivo de la ozonoterapia en este caso es obstaculizar la aparición de moléculas HLA-DR en la superficie de los queratinocitos.⁴

El interés de usar ozono en el presente estudio fue el de comprobar la eficacia del O₂/O₃ solo y en combinación con otras medidas complementarias, en el tratamiento de las infecciones por HPV en el cuello del útero de pacientes que no habían tenido remisión espontánea al transcurrir un año desde el primer diagnóstico.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio clínico mono-céntrico, prospectivo, no aleatorizado de intervención con ozono y terapias adyuvantes. Se trataron 30 pacientes de género femenino con diagnóstico de VPH en un intervalo de edades de entre 35 a 75 años que asistieron a la consulta de la Clínica Fiorela, entre octubre de 2014 a febrero de 2017.

El protocolo de investigación fue sometido a discusión por los investigadores participantes; revisado y aprobado por el Comité de Ética y Revisión Institucional (Clínica Fiorela). Al determinar el comité que la investigación cumplía con los procedimientos éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki emanada por la Asamblea Médica Mundial,¹³ el protocolo comenzó a implementarse. Los pacientes recibieron una explicación detallada sobre la investigación y se les tomó su consentimiento de manera verbal y por escrito.

Criterios de Inclusión

- ▶ CIN I a III confirmado con citología antiguas y recientes.
- ▶ Mínimo de 8 meses de evolución, máximo 5 años y 3 meses.
- ▶ No realizar ningún otro tratamiento.

Criterios de Exclusión

- ▶ Realizar otros tratamientos.
- ▶ No presentar las citologías.
- ▶ No seguir las pautas.

Se utilizó generador Ozonette (Sedecal) clasificado como dispositivo médico IIb y con marcado CE.¹⁴ Dispositivo vaginal⁷ con circuito cerrado de administración de ozono continuo, (especialmente diseñado para este fin que garantizó la distribución homogénea y hermética del ozono en el epitelio vaginal), aceite ozonizado (Oxonid® 600 IP), Fluvix®, agua bidestilada ozonizada, 2LPAPI.⁵

Se formaron dos grupos de pacientes:

- a) **Grupo O3 + (tratado con ozono más terapia integradora)** (n = 20): Se le administró ozono, solución salina ozonizada, micro-inmunoterapia y administración IV de GSH, Se, Zinc y VitC.
- b) **Grupo Ozono (tratado solo con ozono)** (n = 10): Se le administró solo ozono intravaginal durante 10 días.

Grupo O3 + (tratado con ozono más terapia integradora) (n = 20): Se le realizaron 10 insuflaciones diarias de ozono vaginal, previo lavado con agua ozonizada. 6 sesiones de SSO₃^{7, 8} dos/semana, dosis: 0.4-0.8 mg; administración IV: GSH 600 mg, VitC 1 gr, Zinc 5 µg/mL, Selenio 100 µg/mL en infusión IV dos veces en semana; tratamiento con microinmunoterapia: 2LPAPI (LaboLife)^{5,2} durante 3-6 meses. Aplicación diaria intravaginal de aceite ozonizado de 600 IP (Oxonid®)⁹. Aplicación diaria de Fluvix® (gel con factor de crecimiento epidérmico, Lab. Heberfarma).

Grupo Ozono (pacientes tratados solo con ozono) (n = 10): Se le realizaron solo 10 sesiones vaginales de ozono con las mismas concentraciones utilizadas en el grupo anterior y que se especifican a continuación.

Insuflación vaginal mediante dispositivo a concentración de 20µg/mL O₂/O₃, flujo continuo de 200 mL/min durante 10 min. Se aumentó paulatinamente la concentración hasta 50 µg/mL, a esta concentración se mantuvo el flujo durante 3-5 min. Ozonización de agua bidestilada: se ozonizó 400 mL de agua bidestilada a concentración de ozono de 50 µg/mL, durante 10 min a flujo continuo de 500 mL/min.

Se concluyó la valoración de la eficacia del tratamiento con citología vaginal transcurridos tres meses desde la última terapia.

El análisis exploratorio de los datos se realizó un análisis para detectar puntos aberrantes (outliers). Los datos experimentales fueron sometidos a un análisis descriptivo donde se estimaron las proporciones de la variable principal (éxito o fracaso). Se elaboraron las tablas de contingencia. Para determinar diferencias estadísticas entre las proporciones de éxito o fracaso según el tratamiento se utilizó un ensayo de jiCuadro (X), el procesamiento de los datos se realizó con el software SPSS (versión 2015).

Resultados

Tabla 1. Caracterización de las pacientes estudiadas.

Grupo O3 + (tratado con ozono más terapia integradora)

- ▶ Rango de edades: 29 a 75 años
- ▶ Edad media: 47.6 a
- ▶ CIN I : 9 CIN II: 10 CIN III: 1

Grupo de Ozono

- ▶ Rango de edad: 27 a 41
- ▶ Edad media: 35.2
- ▶ CIN I : 4 CIN II: 5 CIN III: 1

Tabla 2. Clasificación por grados de CIN

- ▶ CIN I: 13 pacientes
- ▶ CIN II: 15 pacientes
- ▶ CINIII: 2 pacientes

Tabla 3. Evolución de las pacientes según los criterios de éxito terapéutico

Positivos (citología negativa después de 3 meses de concluir la terapia)

- ❖ Grupo O3 + (tratado con ozono más terapia integradora): 16 de 20 => 80.0 %
- ❖ Grupo ozono): 6 de 10 => 60.0 %.

Tabla 4. Evolución por grados de CIN

Variable	Grupo O3 +	Grupo O3	Total en nº y %
Pacientes que remitieron: CIN I, CIN II, CIN III	16	6	21=> 70%
Pacientes que evolucionaron a menor grado de CIN	2	1	4=> 13.3%
Pacientes que evolucionaron de CIN II a CIN III	1	1	2=> 6.6% Con realización de cauterización de lesión.
Pacientes que persistieron	1 en CIN II	1 en CIN III	2=> 6.6% A una se le realizó conización de cuello.
Paciente con lesión de Condiloma Acuminata gigante. Genotipo 11 con resolución completa		1	1=> 100% Extirpación quirúrgica, y tratado posteriormente con lavados de agua ozonizada y aceite ozonizado de 800IP durante 21 días ⁹

Leyenda: Grupo O3 + (tratado con ozono más terapia integradora). Grupo O3 (tratado solo con O3). Grados CIN, Neoplasia Cervical Intraepitelial. CIN I, displasia leve. CIN II, lesión escamosa intraepitelial de alto grado. CIN III, displasia severa-carcinoma in situ.



Figura 1. Fotografías de un caso de condiloma acuminado gigante. 1 A, Foto global del condiloma, 1B Remoción quirúrgica, 1C Total remoción, 1D Foto global 21 días después de la remoción.

Conclusión

La terapia intravaginal con O₂/O₃ se muestra eficaz en un grupo complicado de afectadas sin remisión espontánea. Los datos arrojados fueron más favorables al grupo que recibió la terapia combinada ($p < 0,05$), aparentemente por la sinergia de los tratamientos complementarios que se administraron.

La terapia vaginal con O₂/O₃ + terapia integradora, es una terapia sencilla, económica y eficaz. Fue perfectamente aceptada por todas las pacientes. Al parecer, los efectos obtenidos son estables. Puede combinarse con cualquier otra terapia y no interfiere en ninguna.

Si bien el número de pacientes no permite unas conclusiones seguras, las pacientes que recibieron terapia combinada con Glutacion, VitC, Se, Zinc, Microinmunología y Ozono, presenta grandes ventajas frente a la de O₂/O₃ en exclusiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choi YJ et al. Clinical significance of human papillomavirus genotyping. *J Gynecol Oncol.* 2016 Mar;27(2):e21.
2. Hibma MH. The immune response to papillomavirus during infection persistence and regression. *Open Virol J.* 2012;6:241-8.
3. Zhang L et al. The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with human papillomaviruses. *Mol Cancer.* 2015 Apr 17;14:87
4. M. Moyal-Barracco, M. Leibowitch, G. Orth Vestibular papillae of the vulva. Lack of evidence for human papillomavirus etiology.
5. Thomas G et al. Efficacy of 2L-PAPI, a micro-immunotherapy drug, in patients with high-risk papillomavirus genital infection. *Adv. in Infect. Dis.* 2016;6: 7-14
6. W.A. Growdon, Y.S. Fu, T.B. Leberherz, A. Rapkin, G.D. Mason, G. Parks Pruritic vulvar squamous papillomatosis: evidence for human papillomavirus etiology *Obstet Gynecol*, 66 (1985), pp. 564-568 Medline.
7. Danelian C.J. Prevención de las infecciones post parto con el uso del ozono médico. Disertación de tesis doctoral. Moscú 2004. 175 páginas Grechkanev 44. G.O. Fundamentos científicos del uso del ozono médico en el complejo de tratamiento de algunas complicaciones obstétricas y enfermedades ginecológicas. Defensa de tesis doctoral en Ciencias Médicas. Moscú, 2003.
8. Schwartz, Adriana (2016), Solución Salina Ozonizada (SSO3); Fundamentos Científicos. *Revista Española de Ozonoterapia* Vol. 6, nº1, pp. 111-120
9. Lezcano I, García G, Martínez G, Moleiro J. Efectividad del aceite de teobroma, OZONOL, ozonizada para el tratamiento de la candidiasis vaginal. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 1998;29:211
10. Emma J Crosbie, Mark H Einstein, Silvia Franceschi, Henry C Kitchener. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, Vol 382 September 7, 2013. pp 889-899
11. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in [Country]. Summary Report 19 April 2017. Spain Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2017 (2017-04-19)
http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/ESP_FS.pdf
12. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in [Country]. Summary Report 19 April 2017. United States of America Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2017 (2017-04-19)
http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/USA_FS.pdf

13. WMA. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964; J Int Bioethique; 2004. p. 124-29.

14. Marcado CE significa "Conformidad Europea". Marcado CE en un producto es una declaración del fabricante de que el producto cumple con los requisitos esenciales de la legislación de salud, seguridad y protección del medio ambiente.

<http://www.ce-marking.org/what-is-ce-marking.html>