

SUMARIO

-
- 3 Editorial
-
- 5-10 Evaluación de un preparado de *Coriolus versicolor* en pacientes con lesiones cervicales por papilomavirus
Assessment of *Coriolus versicolor* in patients with cervix lesions caused by human papillomavirus
José Silva Couto, Ligia Salgueiro
-
- 13-20 *Helichrysum italicum*, una planta mediterránea con potencial terapéutico
Helichrysum italicum, a mediterranean plant with therapeutic potential
José Luis Ríos
-
- 21-28 Maca (*Lepidium peruvianum* Chacón): composición química y propiedades farmacológicas
Maca (*Lepidium peruvianum* Chacón): chemical constituents and pharmacological effects
María Paola Castaño Corredor
-
- 29-34 Nicolás Monardes (1493?-1580): el introductor de la flora medicinal americana en Europa
Nicolás Monardes (1493?-1580): the introducer of the American medicinal flora in Europe
Xavier Lozoya
-
- 37-42 El Libro Blanco sobre el papel de la Fitoterapia en el tratamiento de la menopausia en España
The White Book on the role of Phytotherapy in the treatment of menopause in Spain
Javier Haya, Salvador Cañigüeral
-
- 43-48 Algunas reflexiones sobre cuestiones de seguridad de los productos fitoterápicos chinos
Some thoughts on the safety issues relating to Chinese herbal products
Dan Bensky, Erich Stöger
-
- 49-57 Estudio toxicológico y farmacológico de los extractos hidroalcohólicos de algunas especies de *Smilax* de Centroamérica
Toxicological and pharmacological study of the hidroalcoholic extracts of some species of *Smilax* from Central America
Mildred García-González, Cecilia Díaz, Róger Villalobos
-
- 59-64 Comercialización de productos elaborados a partir de plantas aromáticas y medicinales de cultivo ecológico en Cataluña
Marketing of products made from organically grown medicinal and aromatic plants in Catalonia
Joan Muntané i Raich, Eva Moré i Palos
-
- 67-74 Comunicaciones breves
Short communications
-
- 75-81 Hemeroteca
Ester Risco Rodríguez
-
- 83-84 Biblioteca
-
- 85-87 Reseña de congresos
-
- 89 Sociedad Española de Fitoterapia
-
- 90 Asociación Mexicana de Fitoterapia
-
- 91-92 Instrucciones para los autores



FIGURA 1. *Coriolus versicolor*. Foto: Cortesía de Mycology Research Laboratories Ltd.

Evaluación de un preparado de *Coriolus versicolor* en pacientes con lesiones cervicales por papilomavirus

Assessment of *Coriolus versicolor* in patients with cervix lesions caused by human papillomavirus

Abstract

Coriolus versicolor is a mushroom with unspecific immunomodulating activity, which can be useful as an aid in the treatment of oncology pathologies.

The aim of the present study was to assess the efficacy of *Coriolus versicolor* in the treatment of cervix lesions caused by human papillomavirus (HPV). The patients were distributed in two groups. The first one involved 39 patients with low squamous intraepithelial lesions (LSIL), was evaluated for the negatization of HPV antibodies and the normalisation of the cytology of the lesions. In the second group, involving 35 patients with high squamous intraepithelial lesions (HSIL) subjected to conisation with a diathermic loop, the inversion of HPV state from positive (HPV+) to negative (HPV-) and the number of relapses were studied during one year, and will also be followed during a second year.

From the results, it can be concluded that *Coriolus versicolor* is effective as an aid for the treatment of patients with cervical squamous intraepithelial lesions caused by HPV.

Keywords

Coriolus versicolor, human papillomavirus, HPV, cervix lesions.

José Silva Couto ^a
Ligia Salgueiro ^b

^a Unidad de Patología Cervical, Servicio de Ginecología, Instituto Português de Oncología, Coimbra, Portugal

^b Laboratorio de Farmacognosia, Facultad de Farmacia, Universidad de Coimbra, Portugal

Resumen

Coriolus versicolor es un hongo con actividad inmunomoduladora inespecífica que puede ser útil como coadyuvante en el tratamiento de patologías oncológicas.

Se realizó un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento con un preparado a base de talo joven de *C. versicolor* en lesiones de cuello de útero por papilomavirus humano (HPV). Las pacientes fueron divididas en dos grupos: en el primero se incluyeron 39 mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y se evaluó la negatización de anticuerpos HPV y la normalización citológica de las lesiones. En el segundo grupo, en el que participaron 35 pacientes con lesiones de alto grado (HSIL) sometidas a conización con asa diatérmica, se estudió la inversión del estado HPV positivo (HPV+) a negativo (HPV-) y el número de reincidencias tras 1 año, quedando pendiente la evaluación a los 2 años.

A partir de los resultados obtenidos se puede concluir la eficacia de *Coriolus versicolor* como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con lesiones escamosas de cuello de útero por HPV.

Palabras clave

Coriolus versicolor, papilomavirus humano, HPV, lesiones de cuello de útero.

Introducción

El virus del papiloma humano (HPV) es responsable de una de las infecciones de transmisión sexual más comunes. Produce lesiones epiteliales en diferentes ubicaciones (manos, pies, área genital, ano, recto o garganta) y tamaño variable (grandes, como los papilomas o condilomas hasta lesiones no observables a simple vista). La sintomatología varía en función de su localización y tamaño, pudiendo ser necesaria para su diagnóstico la tinción de la zona con reactivos para su observación con lentes de aumento (colposcopia), la citología y la biopsia ⁽¹⁾.

La prevalencia de infección por el HPV está asociada a la edad, siendo más elevada tras el inicio de las relaciones sexuales.

Generalmente las infecciones por HPV ceden espontáneamente en un plazo de dos años, aunque pueden persistir y producir lesiones precancerosas de cuello uterino que, si no se tratan, pueden evolucionar a largo plazo (20-30 años) a un cáncer cervical. Entre los factores que influyen en esta posible evolución cabe destacar el genotipo de virus HPV, así como el estado de sistema inmunológico de la persona.

Se han descrito más de 100 genotipos de virus HPV, cuya identificación se realiza a través de la técnica PCR (reacción en cadena de la polimerasa), combinada con la tipificación del ADN viral. Según su capacidad oncogénica, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) ⁽²⁾ clasifica el virus HPV en:

- Tipos de alto riesgo oncológico (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66).
- Tipos de bajo riesgo oncológico, como el HPV6 y el HPV11.

A nivel mundial, las neoplasias de cuello de útero son el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres, estimándose que cada año se producen más de 500.000 casos nuevos y causa unas 280.000 muertes. Se calcula que aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello de útero son producidos por los tipos de HPV16 o 18, mientras que los genotipos de bajo riesgo producen un elevado porcentaje de displasias cervicales leves y más del 90% de las verrugas genitales o condilomas ⁽³⁾.

La infección por el virus del papiloma humano puede producir diferentes tipos de alteraciones celulares en el cérvix uterino:

- Presencia de células escamosas atípicas (ASC).
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) o neoplasia intraepitelial cervical de grado I (CIN I). Se trata de una displasia leve.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) (CIN II-CIN III). Es una displasia de moderada a severa, que si no es tratada pueden evolucionar hacia el cáncer cervical.

El tratamiento de las lesiones de cuello de útero causadas por papilomavirus humano (HPV) está en la actualidad bajo un proceso de reevaluación.

El procedimiento tradicional, que incluye opciones de tratamiento tales como la cirugía convencional incluyendo cirugía láser, criocirugía y conización por asa diatérmica (LEEP) es en general eficaz, pero con limitaciones en algunos casos.

En las pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL), la biopsia cónica (conización) es el método de tratamiento generalmente aceptado y considerado eficaz. Sin embargo, en el caso de las pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL), no se ha alcanzado el mismo consenso sobre la conveniencia del uso inmediato de la ablación, y en la actualidad se tiende a seguir una actitud expectante, dado que existe la evidencia de que el sistema inmune de las mujeres, si es suficientemente fuerte, puede controlar y posiblemente eliminar las LSIL con el tiempo.

La principal esperanza en cuanto al control de la infección por HPV se basa en la actualidad en el desarrollo de vacunas para prevenir la enfermedad y estimular el sistema inmune. Se reconoce que sustancias con efecto inmunoestimulante podrían jugar un papel muy importante en el control del HPV.

Se han desarrollado vacunas que tienen anticuerpos contra grupos específicos de los tipos de virus de HPV. Por ejemplo una vacuna se ha mostrado efectiva contra dos subtipos de virus (HPV16 y HPV18) mientras otra vacuna ha demostrado eficacia frente a una combinación de cuatro subtipos de virus (HPV6, HPV11, HPV16 y HPV18). Tales vacunas son objetivos susceptibles para combinaciones virales específicas de HPV y ambas vacunas representan un avance importante en el control del HPV.

No cabe duda que sería interesante disponer de una sustancia inmunoestimulante capaz de inducir resistencia contra todos los subtipos de virus HPV.

Algunos productos de origen natural, como por ejemplo, varias especies de hongos, han demostrado tener propiedades inmunoestimulantes. Tienen en su composición polisacáridos y proteoglicanos, enzimas, fibra y metabolitos secundarios (terpenos, alcaloides, esteroides, etc.)⁽⁴⁻⁷⁾ que son los principales responsables de su empleo milenario en algunas medicinas tradicionales orientales como la china y la japonesa.

Coriolus versicolor es un hongo con actividad inmunomoduladora inespecífica que puede ser muy útil como coadyuvante del sistema inmune en pacientes bajo tratamientos de quimioterapia o radioterapia en el cáncer⁽⁸⁻⁹⁾.

Objetivos

En este contexto el objetivo del estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento con un suplemento a base de talo joven de *Coriolus versicolor* cultivado, en la evolución de lesiones del cuello de útero causadas por HPV.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de intervención, prospectivo, aleatorizado, abierto, en el que participaron 84 pacientes con lesiones de cuello de útero por HPV. La duración prevista del estudio es de dos años, presentándose aquí los resultados correspondientes al primero.

Grupos de pacientes

Las pacientes fueron divididas en dos grupos:

- Pacientes con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): neoplasia intraepitelial cervical de grado I (CIN I) y HPV.
- Pacientes con lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): CIN II y CIN III.

El primer grupo (LSIL) no fue sometido a ningún tratamiento convencional. El 50% del grupo fue sometido a un tratamiento con un preparado de *C. versicolor* (3 g/día) durante un año. El 50% restante no recibió *C. versicolor* ni ningún otro tratamiento (grupo de control).

El segundo grupo (HSIL) fue sometido a conización, tras la cual el 50% de los pacientes tomaron un suplemento de *C. versicolor* (3 g/día) durante un año. El 50% restante no recibió *C. versicolor* ni ningún otro tratamiento tras la conización (grupo de control).

Parámetros de evaluación

En el grupo LSIL, la eficacia de *C. versicolor* fue evaluada por:

- a) La inversión del estado HPV positivo (HPV+) a negativo (HPV-).
- b) El establecimiento de una normalización de la citología cervical.

Mientras que en el grupo HSIL, la eficacia de la suplementación con *C. versicolor* fue evaluada por:

- a) La inversión del estado HPV positivo (HPV+) a negativo (HPV-).
- b) Número de recaídas.

El seguimiento de los pacientes, tanto en un grupo como en otro, se realiza durante un periodo de hasta dos años.

Población del estudio

Fueron evaluadas 74 pacientes, con un año de seguimiento (35 HSIL y 39 LSIL). Además de ellas, hubo 10 pacientes excluidas del estudio por las siguientes razones:

- Dos pacientes fueron sometidas a una histerectomía total durante el transcurso del estudio.
- Dos pacientes debido a que la primera tipificación de HPV no fue concluyente.
- Seis pacientes por haber tenido diferentes efectos secundarios.

Plan temporal de evaluación

Como se refirió previamente, el objetivo era evaluar el efecto de la suplementación con *C. versicolor* en pacientes con LSIL no sometidas a ningún tratamiento convencional y en pacientes HSIL que se sometieron a conización. Con este propósito, se eligieron dos grupos de pacientes de HPV (aproximadamente 40 en cada grupo).

- Grupo 1: pacientes con LSIL

En el primer grupo, las pacientes con LSIL fueron sometidas a una colposcopia, biopsia y tipificación HPV (captura híbrida) en la primera observación.

Los exámenes citológicos cervicales (test PAP) determinaron las pacientes LSIL. La colposcopia y la biopsia reconfirmaron el estado LSIL. Después de realizar estos exámenes, aproximadamente la mitad de estas pacientes tomó el preparado de *C. versicolor*, y la otra mitad no fue sometida a ningún tipo de terapia o suplementación. La distribución de pacientes en los subgrupos fue aleatoria.

Cuatro meses (120 días) después de la primera observación, todas las pacientes fueron evaluadas de nuevo, realizándoseles una colposcopia y citología cervical. Al mismo tiempo, se realizó una evaluación de los posibles efectos secundarios del preparado de *C. versicolor*.

A los 12 meses de la primera observación, cuando terminó el tratamiento con *C. versicolor*, todas las pacientes fueron examinadas por tercera vez. Una vez más fueron sometidas a una colposcopia, citología cervical y tipificación HPV.

Está previsto realizar una nueva evaluación a los 24 meses, con una citología cervical, colposcopia (eventualmente, biopsia) y tipificación HPV.

La eficacia del tratamiento con *C. versicolor* fue evaluada considerando la evolución de la tipificación HPV (de estado HPV+ a HPV-) durante el curso del periodo estudiado, así como la persistencia de las lesiones cervicales (medida por colposcopia y citología LSIL) durante el curso del periodo estudiado.

- Grupo 2: pacientes con HSIL

En el segundo grupo, con HSIL, las pacientes trajeron su historia médica individual la cual incluía citología cervical de HSIL y una biopsia, confirmando el estado CIN II/III. Todas las pacientes se sometieron a una conización con asa diatérmica (LEEP), momento en el cual se realizó la tipificación de HPV.

La mitad de las pacientes, seleccionadas aleatoriamente, fueron tratadas con el preparado de *C. versicolor* (3 g/día) durante el periodo de un año después de la conización.

El primer control después de la conización e inicio de la suplementación con *C. versicolor*, fue a los cuatro meses, evaluándose el estado de salud de las pacientes y realizándose la citología cervical. Al mismo tiempo, también se evaluaron los posibles efectos secundarios del tratamiento.

La siguiente observación se realizó a los 12 meses del inicio, cuando finalizó la suplementación con *C. versicolor*, y se les hizo colposcopia, citología cervical y tipificación HPV.

La eficacia del tratamiento con el preparado de *C. versicolor* fue evaluada a través de una comparación de la evolución de la tipificación HPV (desde un estado HPV+ hasta HPV-) en los dos grupos, y la incidencia de lesiones reincidentes mostradas en la citología cervical, colposcopia y eventual biopsia.

Resultados

Grupo 1: pacientes con LSIL

Treinta y nueve pacientes concluyeron el primer año de seguimiento. En el momento del primer control, 22 pacientes tenían HPV+ de alto riesgo; 18 pacientes tomaron el suplemento de *C. versicolor* mientras que las otras 21 pacientes no recibieron ningún tratamiento (grupo de control), pero todas estuvieron bajo observación durante 365 días.

De las 22 pacientes que mostraron una tipificación HPV+ de alto riesgo, 10 pacientes tomaron *C. versicolor* y 12 pacientes no lo hicieron.

De las 18 pacientes que tomaron *C. versicolor* durante un año, solo 5 mostraban aún una citología cervical positiva (LSIL) tras el año de seguimiento.

De las 22 pacientes que no tomaron ningún suplemento, 11 mostraban una citología cervical positiva (LSIL), después de un año de seguimiento.

Con respecto a la tipificación HPV, 10 pacientes que tenían HPV de alto riesgo tomaron *C. versicolor*, de ellas 9 reversionaron a un estado de HPV- después de un año.

Por otro lado, de las 12 pacientes con HPV+ de alto riesgo que no tomaron *C. versicolor*, 11 mantenían un test de HPV+ de alto riesgo.

Tras analizar los resultados de la evolución de la citología cervical, se observa que la persistencia de

	Con <i>Coriolus versicolor</i>		Sin <i>Coriolus versicolor</i>		Total
	Negativo después de un año	Positivo después de un año	Negativo después de un año	Positivo después de un año	
Citología	13 (72,2%)	5 (27,8%)	10 (47,6%)	11 (52,4%)	39
HPV	9 (90%)	1 (10%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)	22

TABLA 1. Evolución de la citología y tipificación de HPV del grupo pacientes con LSIL.

citologías LSIL en aquellas que tomaron *C. versicolor* fue del 27,8% (5 de 18). Mientras que entre las pacientes LSIL que no tomaron ninguna suplementación, la persistencia fue del 52,4% (11 de 21).

Por lo que se refiere a la evolución de la tipificación HPV, se concluye que sólo 1 de las pacientes que tomaron *C. versicolor* tuvieron un test positivo (1 de 10 pacientes, lo que significa una persistencia del 10%). Mientras que en 11 de aquellas pacientes que no tomaron ningún tratamiento, se mantenía la tipificación HPV+ de alto riesgo, lo que representa un 91,7% de persistencia de HPV+ (11 de 12 pacientes).

Queda pendiente la evaluación tras el segundo año, que se realizará tal como se indica en el protocolo.

Grupo 2: pacientes con HSIL

Treinta y cinco pacientes completaron el primer año de seguimiento. De ellas, 17 tomaron el preparado de *C. versicolor* y 18 no siguieron ningún tratamiento aparte de la conización.

En el momento de la conización, 28 de las pacientes tuvieron una tipificación positiva HPV de elevado riesgo, mientras que 7 pacientes tenían una tipificación negativa HPV de alto riesgo. De las pacientes HPV+, 13 tomaron *C. versicolor* y 15 no siguieron ningún tratamiento aparte de la conización inicial.

Después de un año de seguimiento los resultados fueron los siguientes (TABLA 2):

- Ninguna de las 35 pacientes fueron diagnósticas de recaída HSIL.
- Una de las 17 pacientes que tomaron *C. versicolor* mostró una citología cervical LSIL después de un año.
- Una de las 18 pacientes que no tomaron *C. versicolor* mostró una citología cervical con presencia de células escamosas atípicas no excluyente de una HSIL (ASC-H).

- Trece de las 28 pacientes con HPV+ tomaron *C. versicolor*. Después de un año de seguimiento, 11 de esas pacientes mostraron una tipificación HPV- y 2 de ellas HPV+ de alto riesgo.

- Quince de las 28 pacientes no tomaron ningún tratamiento aparte de la conización. Después de un año de seguimiento 13 de estas pacientes mostraron HPV- y 2 mostraron un HPV+ de alto riesgo.

De lo expuesto se deduce que los dos subgrupos de pacientes HSIL tuvieron resultados muy similares (TABLA 2).

Efectos secundarios

Seis pacientes dejaron de tomar el preparado a base de *Coriolus versicolor* al mostrar los siguientes efectos secundarios:

- Mareos y dolores de cabeza: 2 pacientes.
- Intolerancia gástrica (vómitos y dolor gástrico): 2 pacientes.
- Diarrea: 1 paciente.
- Hirsutismo: 1 paciente.

Los efectos secundarios no fueron serios en ninguno de los casos y los síntomas remitieron al cesar el tratamiento con *C. versicolor*.

Conclusiones

En el grupo de pacientes con LSIL, aunque los resultados son preliminares, pues el estudio continuará con 43 pacientes de LSIL durante 365 días, puede concluirse que la suplementación con *Coriolus versicolor* mostró un elevado porcentaje de éxito, comparado con pacientes del grupo control:

- Citología cervical negativa en el 72,2% de los casos comparado al 47,6% de las pacientes del grupo control.
- Negativización de HPV en el 90% de los casos comparado al 8,3% de las pacientes del grupo control.

	Con <i>Coriolus versicolor</i>		Sin <i>Coriolus versicolor</i>		Total
	Negativo después de un año	Positivo después de un año	Negativo después de un año	Positivo después de un año	
Citología	16 (94,1%)	1 (5,9%)	17 (94,4%)	1 (5,6%)	35
HPV	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (86,7%)	2 (13,3%)	28

TABLA 2. Evolución de la citología y tipificación de HPV del grupo pacientes con HSIL.

Estos resultados preliminares, son favorables a la administración de un preparado a base de *Coriolus versicolor* en pacientes con LSIL.

En el segundo grupo de pacientes (HSIL), las conclusiones son:

- Una eficacia muy importante de la conización para curar las lesiones (CIN) así como para erradicar el HPV de alto riesgo.
- La eficacia de la terapia de conización reduce los beneficios potenciales de un tratamiento adicional con el suplemento.
- Cabe esperar un beneficio del tratamiento con *Coriolus versicolor* sólomente en las pacientes con HPV de elevado riesgo después del tratamiento quirúrgico.

Dirección de contacto

José Silva Couto

Unidad de Patología Cervical, Servicio de Ginecología, Instituto Portugués de Oncología

Av. Bissaya Barreto, 98

3000-075 Coimbra (Portugal)

Correo electrónico: jsilvacouto@sapo.pt

Ligia Salgueiro

Laboratório de Farmacognosia y Centro de Estudos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra

3000-295 Coimbra (Portugal)

Referencias bibliográficas

1. WHO. Comprehensive Cervical cancer control. A guide to essential practice. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
4. Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol* 2002; 60 (3): 258-274.
5. Wasser SP, Weiss AL. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. *Review Critical Rev Immunol* 1999; 19 (1): 65-96.
6. Reshetnikov SV, Wasser SP, Tan KK. Higher basidiomycetes as a source of antitumor and immunostimulating polysaccharides (Review). *Int J Med Mushrooms* 2001; 3: 361-394.
7. Moradali MF, Mostafavi H, Ghods S, Hedjaroude GA. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi). *Int Immunopharmacol* 2007; 7 (6): 701-724.
8. Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (9): 976-984.
9. Ng TB. A review of research on the protein-bound polysaccharide (polysaccharopeptide, PSP) from the mushroom *Coriolus versicolor* (Basidiomycetes: Polyporaceae). *Gen Pharmacol* 1998; 30 (1): 1-4.

VI

Congreso de Fitoterapia y Técnicas Afines Ciudad de Oviedo "Fitoterapia en Geriatría"

Oviedo, 7, 8 y 9 de noviembre de 2008



Organiza:
Sociedad Asturiana de Fitoterapia (SAF)

Colaboran:
Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT)
Centro de Estudios sobre Fitoterapia (INFITO)