REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Marzo - Abril 2020

Año MMXX

769

Prevención y tratamiento de las lesiones cervicales de bajo grado causadas por VPH: evidencias de un gel vaginal basado en Coriolus versicolor.

Comunicación Oral XVII Jornadas Nacionales HM Gabinete Velázquez. Febrero 2020.

Dexeus Damián, Agüera Javier, Calderón María Angeles, Centeno Crisitina, Coronado Pluvio, De la Fuente Jesús, De Santiago Javier, Donaire Maria Concepción, Fiol Gabriel, Garcia Carmen, González Silvia, Gurrea Marta, Hernández Juan José, Lago Victor, Lobo Ignacio, López Andrés Carlos, López José Antonio, Losa Fernando, Lubrano Amina, Mancebo Gemma, Palacios Santiago, Quesada Alfonso, Riera Margarita, Rodríguez Inmaculada, Serrano Luis, Solé-Sedeno Josep Maria, Valenzuela Orlando, Vanrell Cristina, Mallafré Anna, Cortés Javier

Introducción por Dr. Charles Redman (UK)
Ex-presidente de la Federación Europea de Colposocpia (EFC)

Dr. Charles Redman
Ex-presidente de la Federación Europea de Colposocpia (EFC)
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario de North Staffordshire
Stoke-on-Trent, ST4 6QG, Reino Unido
Tel.: + 44 (0) 1782 672794
Correo electrónico: cweraf@icloud.com

INTRODUCCIÓN

Los avances científicos y tecnológicos permiten detectar ahora más que nunca un mayor número de infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo y de mujeres con neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN), aunque las opciones tradicionales siguen siendo la conducta expectante o la cirugía.

Sabemos que la práctica totalidad de los adultos sexualmente activos desarrollarán una infección por VPH en algún momento de su vida[1]. La inmensa mayoría de estas infecciones son transitorias y el 90 % desaparecerán espontáneamente o se volverán inactivas entre 12 y 24 meses después de la exposición al virus[2,3,4]. Sin embargo, en algunas mujeres la infección persiste y en estos casos existe el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas.

Se sabe que la probabilidad de persistencia está relacionada con el tipo de VPH. Se han identificado más de 150 subtipos que pueden clasificarse en 2 grupos según su capacidad oncogénica: virus de bajo riesgo de progresión a lesiones cancerosas (VPH-BL) y virus de alto riesgo de progresión a cáncer de cérvix (VPH-AL). En este último grupo, los principales serotipos son el 16, el 18 y el 31, que son los más directamente relacionados con la persistencia del virus. La infección persistente con un tipo oncogénico o VPH-AR es el principal factor de riesgo al detectar una CIN que puede variar de CIN 1 a CIN 3 y, en última instancia, progresar a cáncer[3,5,6].

La carga sanitaria potencial asociada al VPH es enorme. En Europa, aproximadamente 60 000 mujeres son diagnosticadas de cáncer de cérvix cada año, de las que unas 26 000 morirán a causa de la enfermedad[7]. Sin embargo, esta cifra representa una proporción muy pequeña del total de mujeres infectadas por el VPH. El virus solo persistirá y progresará a CIN en una fracción de las mujeres infectadas. Además, una proporción significativa de los casos se resolverá, especialmente en mujeres jóvenes. De hecho, hasta el 70 % de las mujeres de 30 años o menos afectadas por un CIN 2 presentan regresión espontánea[8] y los colposcopistas son cada vez más reacios a someter a mujeres jóvenes a tratamientos cervicales potencialmente perjudiciales que se asocian a una morbilidad obstétrica reconocida[9].

Estas consideraciones plantean un problema real para los programas de detección cervical, sobre todo si se utiliza la prueba de VPH en primer lugar. Muchas mujeres sanas y asintomáticas tendrán un resultado positivo y sufrirán ansiedad por ello[10,11], aunque en realidad presenten un riesgo relativamente bajo de desarrollar cáncer de cérvix o necesitar tratamiento para el CIN. En algunos casos, especialmente si las pruebas posteriores son normales o de bajo grado, se aconsejará un tratamiento conservador incluso aunque haya habido derivación a colposcopia. Dado que este enfoque puede alargarse varios meses, la situación puede ser difícil de gestionar tanto para la paciente como para los médicos. Por consiguiente, en estas circunstancias se necesita un tratamiento seguro y no quirúrgico que facilite la eliminación del virus.

La infección por VPH no es el único factor determinante de los resultados clínicos. Existen otros factores —como la inmunidad del huésped, la estructura histológica del exocérvix y la zona de transformación, así como el estado de la microbiota vaginal— que también pueden ser fundamentales para la progresión o regresión de la infección, aunque su papel todavía no esté bien definido[12]. Actuar sobre algunos de ellos puede ofrecer la oportunidad de mejorar la eliminación del virus y reducir el riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S and Marovitz LE. The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. Sex Transm Dis 2014;41:660-664.
2. Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, Booth E, Phibbs ED, and Smith JR. Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. Cancer 1982;50:377–387.
3. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. Gynecol Oncol 2010;117:S5–S10.
4. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: analysis of the control arm of the VIVIANE study. Int J Cancer 2016;138:2428–2438.
5. Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, Zargar MA. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection. Eur J Cancer Prev 2014;23:206–224.
6. Mirabello L, Clarke MA, Nelson CW et al. The intersection of HPV epidemiology, genomics and mechanistic studies of HPV-mediated carcinogenesis. Viruses 2018;10(2):80.
7. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 17 June 2019. [01 June 2020].
8. Taino K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cardenas J, Hernandes A et al. Clinical course of untreated cervical intrapeithelial neoplasia grade 2 under active a surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018;360:l499.
9. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Metaanalysis. BMJ 2008;337:798– 803.
10. Hellsten C, Sjöström K, Lindqvist PG. A longitudinal 2-year follow-up of quality of life in women referred for colposcopy after an abnormal cervical smear. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;147:221-225.
11. Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer TF, Patzke J, Schmidt-Petruschkat S, et al. Cervical screening program and the psychological impact of an abnormal Pap smear: a self-assessment questionnaire study of 590 patients. Arch Gynecol Obstet 2016;293:391-398.
12. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintruab AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. Am J Obstet Gynecol. 2019;220:324-35.

Artículo Original

Prevención y tratamiento de las lesiones cervicales de bajo grado causadas por VPH: evidencias de un gel vaginal basado en Coriolus versicolor. Comunicación Oral XVII Jornadas Nacionales HM Gabinete Velázquez. Febrero 2020.

Prevention and treatment of low-grade cervical lesions caused by HPV. PALOMA clinical trial

Dexeus D[1], Agüera J[2], Calderón MA[3], Centeno C[4], Coronado P[5], de la Fuente J[6], De Santiago J[7], Donaire MC[8], Fiol G[9], García C[10], González S[11],Gurrea M[12], Hernández JJ[13], Lago V[14], Lobo I[15], López AC[16], López JA[17], Losa F[18], Lubrano A[19], Mancebo G[20], Palacios S[21], Quesada A[22], Riera M[23], Rodríguez I[24], Serrano L[25], Solé-Sedeno JM[26], Valenzuela O[27], Vanrell C[28], Mallafré A[29], Cortés J[30]

1 Womens Health Institute, Barcelona. damiandexeus@gmail.com
2 Hospital de Manacor, Baleares. jaguera@hmanacor.org
3 Hospital Virgen de las Nieves (FIBAO), Granada. mangeles00@gmail.com
4 Clínica Diatros, Barcelona. criscent@telefonica.net
5 Hospital Clínico San Carlos, Madrid. pcoronadom@gmail.com
6 Hospital Infanta Leonor, Madrid. delavalero@gmail.com
7 MD Anderson, Madrid. jsantiagog@hotmail.es
8 Hospital General Universitario, Alicante. conchi-don@gmail.com
9 Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. gabrielfiol@sego.es
10 Centro ginecológico, HM San Francisco. León. carmengarciaferreiro@yahoo.es
11 HM Gabinete Velázquez, Madrid. silviapgonzalez@yahoo.es
12 Hospital Universitari i Politecnic La Fe, Valencia. martagurrea@gmail.com
13 Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. jjhernandeza@salud.madrid.org
14 Hospital Universitari i Politecnic LaFe, Valencia. victor.lago.leal@hotmail.com
15 Hospital de Basurto, Bilbao. ilobol@hotmail.com
16 Hospital Quirónsalud, Málaga. aclopezdiaz@gmail.com
17 Hospital General Universitario, Alicante. lopez_josfer@gva.es
18 Clínica Sagrada Familia, Barcelona. losa.fernando@gmail.com
19 Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. alubranorosales@gmail.com
20 Hospital del Mar, Barcelona. gmancebo@psmar.cat
21 Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer, Madrid spalacios@institutopalacios.com
22 Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Sta Cruz de Tenerife. aquelop@gmail.com
23 ASSIR Hospitalet de Llobregat mrierablasco@hotmail.com
24 Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla Rodriguezjimenezinmaculada@gmail.com
25 HM Gabinete Velázquez, Madrid. luisserranocogollor@gmail.com
26 Hospital del Mar, Barcelona. jsole@psmar.cat
27 Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo. orvabe@hotmail.com
28 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. cvanrell@santpau.cat
29 Procare Health Iberia, Castelldefels. mallafre.a@procarehealth.com
30 Práctica Privada, Palma de Mallorca. cortes@ocea.es

CORRESPONDENCIA:

Damián Dexeus
Womens Health Institute
Barcelona.
damiandexeus@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el impacto del virus del papiloma humano (VPH) y de las lesiones de cérvix en España es extremadamente importante. Cada año se diagnostican en nuestro país alrededor de 370.000 lesiones de bajo grado (LSIL o ASCUS) y 2.500 casos de cáncer de cérvix. Sin embargo, el dato más impactante es que aproximadamente 2 millones de mujeres presentan un test positivo para VPH[1]. La magnitud del problema del VPH en la sociedad

se refleja claramente en esta pirámide, en la que el cáncer de cérvix es una rara y evitable complicación de una infección muy frecuente. Fig.1.

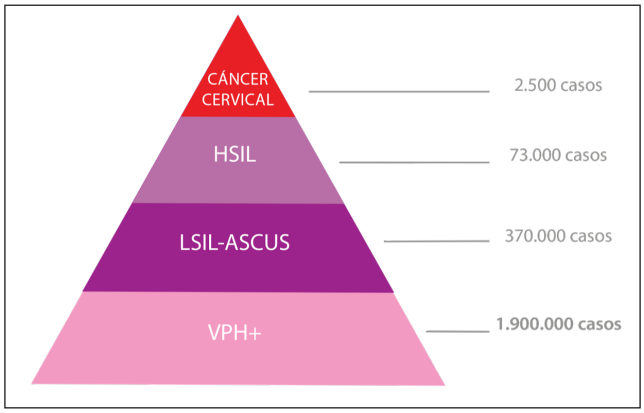


Fig.1. Pirámide de incidencia de VPH en España (adaptado de la Guía de vacunación-AEPCC 2014)[2]

La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente del mundo y el cáncer de cérvix es el segundo más frecuente del mundo en las mujeres[2]. Se sabe que existen más de 150 subtipos de VPH, de los cuáles unos 40-50 son capaces de producir lesiones genitales. Según Bouvard, estos virus se pueden clasificar en dos grupos dependiendo de su capacidad oncogénica: los virus de bajo riesgo para desarrollar lesiones cancerosas (VPH-BR) y los virus de alto riesgo para cáncer de cérvix (VPH-AR); en este grupo cabe destacar los serotipos VPH 16, 18 y 31 que son los más directamente relacionados con la persistencia y con el cáncer de cérvix[3].

En mujeres menores de 30 años se ha visto que existe una gran prevalencia de VPH, y a su vez una gran tasa de aclaramiento de VPH. Sin embargo, el aclaramiento de los VPH-AR a los 6 y 18 meses se sitúa en el 29% y 41%, respectivamente; si se considera solo el VPH-16, el aclaramiento es tan solo del 9% a los 6 meses y del 19% a los 18 meses, muy inferior a los demás serotipos y concuerda muy bien con el potencial de malignidad de este serotipo[4].

Hoy sabemos que la infección por VPH es una condición necesaria pero no suficiente para desarrollar la enfermedad. Conocer el serotipo de VPH responsable de la infección no es el único determinante de la evolución de la enfermedad. Otros factores como la inmunidad del huésped, la estructura histológica del exocérvix y de la zona de transformación y el estado de la microbiota vaginal, juegan también un papel, todavía hoy mal definido, pero muy probablemente fundamental en la progresión o regresión de la infección[5].

GEL VAGINAL BASADO EN CORIOLUS VERSICOLOR

Con este planteamiento inicial, se empezó a evaluar un gel vaginal (Papilocare®, Procare Health Iberia) constituido por ingredientes que de manera sinérgica pudieran incidir positivamente en estos factores modificables: mejorar la epitelización del cérvix para minimizar la ventana de oportunidad de entrada del virus, mejorar la microbiota para llevarla a un estado menos favorable para la persistencia vírica y generar las condiciones favorecedoras de la inmunidad natural, responsables del aclaramiento vírico y la reparación de las lesiones.

El desarrollo clínico de este producto consta de varios ensayos y estudios llevados a cabo en estos últimos años, incluido uno inicial en pacientes sin VPH en el cual ya se observó una mejora significativa de la epitelización cervical y la salud vaginal[6]. El primero de los estudios en mujeres VPH+ fue el estudio piloto EPICERVIX[7], que incluyó una muestra de 21 pacientes con test VPH+ sin lesiones en la citología y con colposcopia normal, en las que se evaluó, de forma exploratoria, el efecto de la aplicación vaginal diaria del gel durante 21 días sobre la epitelización del cuello uterino y sobre la microbiota vaginal.

El nivel de ectopia se evaluó mediante colposcopia y fue calificado por el investigador con una escala tipo Likert de 1 = ectopia severa y sangrado a 5 = sin ectopia. La determinación de la composición de la microbiota se realizó mediante pirosecuenciación del gen 16S rRNA (Illumina MiSeq sequencing); se valoraron los cambios en la biodiversidad con el índice de Shanon (< 2 baja biodiversidad, 2-3 normal y > 3 alta biodiversidad) y en la proporción de microorganismos presentes en la vagina.

El 52.6% de las pacientes mejoraron la epitelización del cérvix y un 47,7% la mantuvo estable. Ningún paciente empeoró. Al término del estudio un 63,2% de pacientes presentó una epitelización normal del cuello uterino frente al 38,1% al inicio. Por lo que respecta a la microbiota vaginal, se observaron cambios significativos en su composición al término del estudio. La biodiversidad disminuyó significativamente, a la vez que aumentó la concentración de especies autóctonas y

disminuyó la de especies patógenas, como se observa en la figura 2.

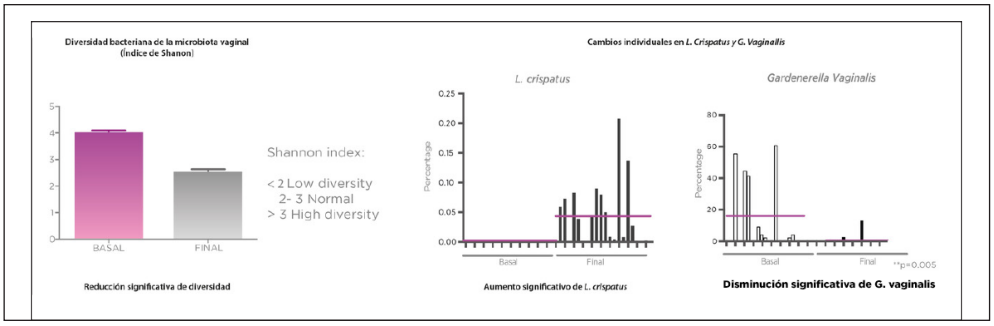


Fig.2. Resultados en microbiota vaginal del estudio Epicervix[7]

La variable principal del estudio fue el porcentaje de pacientes con reparación de las lesiones cervicales por citología y con colposcopia concordante a los 6 meses desde el inicio del tratamiento.

Las variables secundarias analizadas fueron, entre otras, el porcentaje de pacientes con aclaramiento del VPH medido por PCR genotipado (Clart HPV4®) y la evolución del estrés percibido por la paciente mediante el cuestionario PSS-14.

El Estudio EPICERVIX demostró mejorar significativamente la epitelización del cérvix en la población VPH+ en ausencia de lesiones y confirmó la capacidad de modificar la composición de la microbiota, reduciendo la alta biodiversidad asociada a estados de disbiosis vaginal y aumentando la concentración de lactobacilos.

Para avanzar en el desarrollo del producto y confirmar estos hallazgos se puso en marcha otro estudio clínico de más envergadura: el Ensayo PALOMA.

ENSAYO CLÍNICO PALOMA

Métodos

El ensayo clínico PALOMA[8-10] es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos y con un grupo control para explorar la eficacia del gel Papilocare® en la reparación de las lesiones de la mucosa cervical causadas por VPH.

Se incluyeron pacientes de entre 30 y 65 años con VPH positivo, resultado citológico ASCUS o LSIL, e imagen colposcópica concordante.

Los criterios de exclusión fueron vacunación previaa VPH, embarazo y presencia de alteraciones clínicamente relevantes como estados de inmunosupresión o hemorragia genital anormal.

Las pacientes incluidas fueron aleatorizadas en tres brazos: dos brazos de tratamiento con pautas diferentes de Papilocare® y un tercer brazo control (práctica clínica habitual-sin tratamiento-). Fig.3.

Por último, se evaluó la tolerabilidad, la satisfacción y la adherencia del tratamiento con gel Papilocare®.

La detección e identificación de VPH y la evaluación de las citologías se realizó de forma centralizada, en condiciones de "evaluación ciega por terceros", en el laboratorio del Instituto de estudios celulares y Moleculares (ICM) de Lugo.

El análisis principal se hizo entre dos grupos: el grupo de tratamiento (ambos brazos) frente al grupo control. Se analizó la población por intención de tratar: pacientes en el estudio que recibieron como mínimo una aplicación del producto en investigación y que dispusieron de como mínimo de los valores basales y un valor postratamiento de la variable principal.

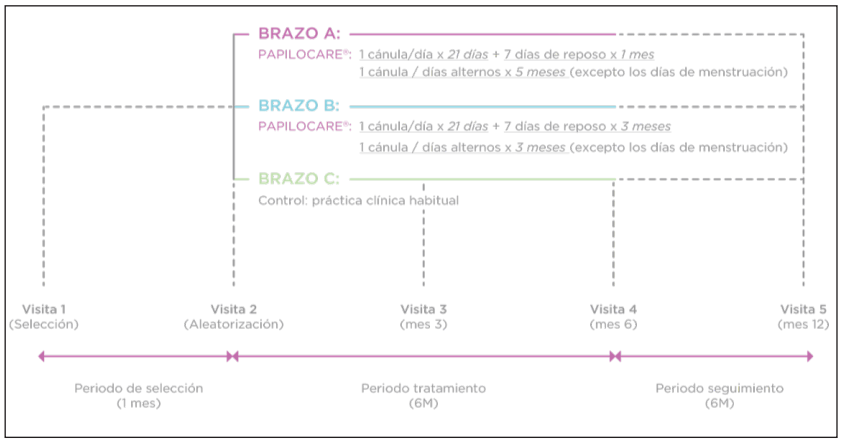


Fig.3. Esquema del diseño del Ensayo PALOMA[8]

Asimismo, se llevó a cabo un subánalisis de la reparación por lesiones y el aclaramiento en la población con infección de VPH-AR incluyendo los serotipos 16, 18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68.

Resultados

Se reclutaron un total de 91 pacientes, de las cuales 84 realizaron la visita final a los 6 meses de tratamiento. La edad media de las pacientes fue de 41.3 años en el grupo tratamiento y de 39.2 años en el grupo control. La proporción de VPH-AR en ambos grupos fue del 75%. Ambos grupos fueron homogéneos para todas las características basales.

A los 6 meses, en la población total (n=84), la reparación de las lesiones (normalización de las citologías ASCUS/LSIL junto con colposcopia concordante) fue del 85% en el grupo tratado frente a un 65% en el grupo control, mientras que en la población de VPH-AR (n=66) la reparación de lesiones fue del 88% de frente a un 56% en los grupos Papilocare® y control, respectivamente. En ambos casos las diferencias fueron significativas. Fig.4.

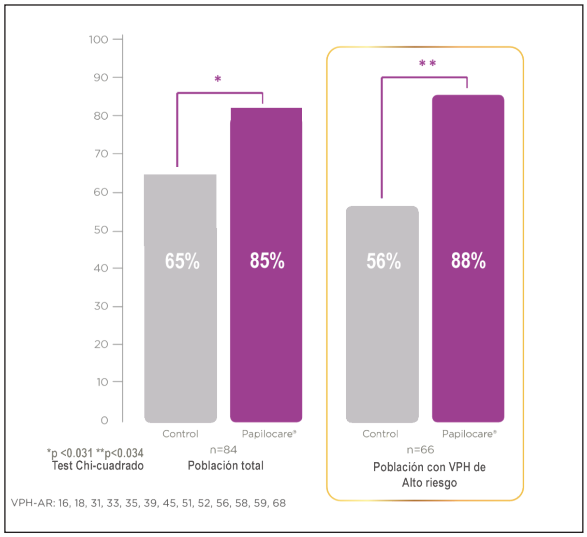


Fig.4. Reparación de lesiones de cuello uterino a los 6 meses en el ensayo Paloma[9]

En lo que concierne al aclaramiento del VPH-AR cabe destacar que el grupo tratado con Papilocare® aclaró una 63% el virus a los 6 meses, mientras que en el grupo control se limitó a un 40%, lo que significa un 57% más de tasa de aclaramiento. Fig.5.

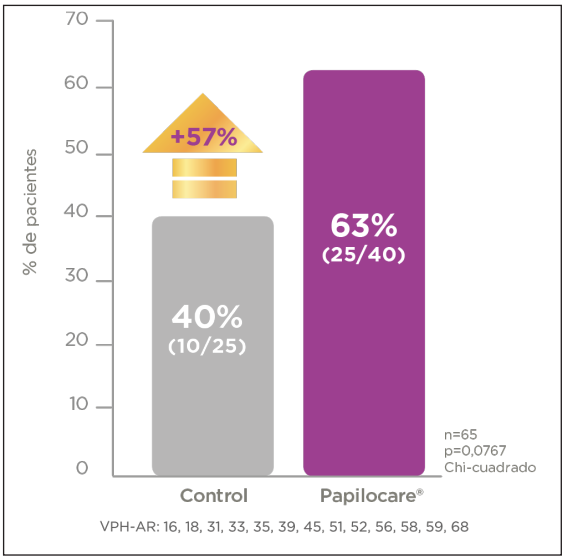


Fig.5. Aclaramiento de VPH de alto riesgo a los 6 meses en el ensayo Paloma[9]

Otro aspecto muy importante fue la evolución del estrés a lo largo de estos 6 meses. Se observó una tendencia a una mayor reducción del estrés tanto por la diferente evolución de la puntuación media del PSS-14 en ambos grupos como por el porcentaje de pacientes que mejoraron dicha puntuación: un 58% frente a un 39% de las pacientes mejoraron su sensación de estrés en los grupos Papilocare® y control, respectivamente.

Asimismo, Papilocare® mostró un buen perfil de tolerabilidad y de seguridad: ningún efecto grave ni inesperado fue reportado relacionado con el uso del producto. El efecto adverso más frecuente fue picor o irritación. El 87% de las pacientes reportó algún grado de satisfacción y cabe destacar la alta adherencia al tratamiento: el 93,4% de la población estudiada realizó un cumplimiento terapéutico correcto a los 6 meses.

DATOS DE VIDA REAL

Siguiendo el plan de desarrollo del producto, se desarrolló un estudio, llamado PAPILOBS, orientado a la práctica clínica diaria[11].

Se trata de un estudio observacional multicéntrico, no comparativo, actualmente en marcha cuyo objetivo principal es evaluar la efectividad de Papilocare® en la reparación de lesiones cervicales de bajo grado causadas por VPH (normalización de las alteraciones citológicas ASCUS o LSIL con imagen colposcópica concordante) en mujeres mayores de 25 años con test VPH positivo. Asimismo, se estableció como objetivo secundario el aclaramiento total o parcial del VPH. Las pacientes son tratadas con la pauta habitual de Papilocare® (1 cánula diaria durante el primer mes y 1 cánula a días alternos durante 5 meses). Se realiza una evaluación a los 6 meses y, en caso de no obtener los resultados esperados, se da la opción de una segunda tanda de tratamiento y nueva evaluación a los 6 meses.

En la actualidad se dispone de resultados intermedios correspondientes a 97 pacientes evaluadas. La edad media de la población analizada fue 38,6 años y el 92,1 % de la población presentó VPH-AR. Se observó que después de 6 meses de tratamiento, el 66% de las pacientes presentaban citología normal y colposcopia concordante negativa, llegando a un 91% de normalización a los 12 meses. Este último aspecto es muy relevante: continuar el tratamiento 6 meses más permitió reparar un mayor número de lesiones cervicales.

Por otro lado, el aclaramiento de VPH a los 6 meses se produjo en el 63 % de las pacientes, alcanzando un 82% de aclaramiento a los 12 meses.

En este análisis intermedio, Papilocare® ha mostrado un efecto notable tanto en la reparación de lesiones cervicales de bajo grado dependientes del VPH como en la eliminación del VPH, en condiciones de vida real. El objetivo terapéutico se puede conseguir después de un período de tratamiento de 6 meses en la mayoría de las pacientes, alcanzándose porcentajes superiores al extender el tratamiento a 12 meses.

La efectividad de Papilocare® en el aclaramiento del VPH-AR ha sido también evaluada en estudios clínicos observacionales independientes, algunos de ellos prospectivos, realizados en 3 Hospitales públicos españoles[12-14] y en un centro privado de Italia[15]. Fig 6. Como se observa en la figura 7, los resultados

Fig.6. Diseño y características de estudios observacionales independientes realizados con Papilocare®[17]

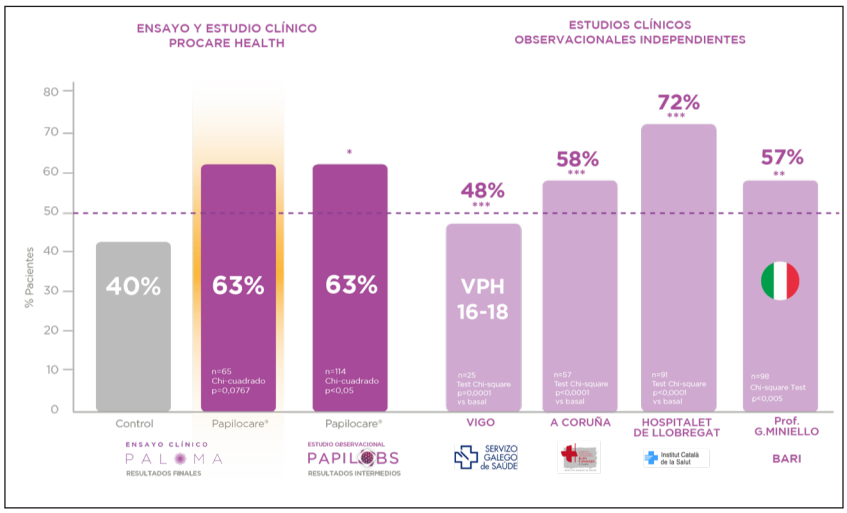


Fig.7. Resultados del aclaramiento de VPH de alto riesgo en el ensayo Paloma y en distintos estudios observacionales realizados con Papilocare®[17]

de aclaramiento mostrados por Papilocare® son especialmente coherentes y reproducibles tanto en condiciones de ensayo clínico como en vida real: entre un 50% y un 70% de tasa de aclaramiento de VPH-AR a los 6 meses en más de 700 pacientes[16,17].

CONCLUSIONES

Como conclusión, Papilocare® es el primer y único tratamiento indicado en Europa para prevenir y tratar las lesiones VPH-dependientes de bajo grado.

Es una combinación única de ingredientes naturales seleccionados para actuar sobre 3 de los factores modificables en el aclaramiento del virus.

Las tasas alcanzadas de reparación de lesiones y de aclaramiento vírico a los 6 meses en pacientes VPH-AR, además de la reducción del nivel de estrés y del buen grado de satisfacción y tolerabilidad del tratamiento mostrados en los estudios arriba mencionados, abren la posibilidad de ofrecer un tratamiento a las pacientes VPH + con lesiones cervicales de bajo riesgo (ASCUS o LSIL) frente a la opción de seguir la práctica clínica habitual basada en controles a controles tipo "wait and see".

Con el fin de profundizar en el conocimiento y la magnitud de los efectos del gel vaginal Papilocare®, se está llevando a cabo un plan de desarrollo clínico importante a nivel internacional con más de 1000 pacientes con varios estudios en activo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castellsagué X. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. J Med Virol. 2012;84:947-56.
2. Campins M, Alemany L, Bayas JM, Borruel N, Campins M, Castellsagué X et al. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. AEPCC. 2014 p.1-46.
3. Puig Tintoré LM. Neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN). Diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En: Cabero Roura, L. editor. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. SEGO. Madrid. 2003 p.1544-58.
4. Bulkmans NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Snijders PJ, Meijer CJ. Br J Cancer. 2007;96(9):1419–24.
5. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintruab AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. Am J Obstet Gynecol. 2019 Apr;220(4):324-35.
6. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés. Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. BMC Women's Health. 2017;17:21.
7. Serrano L, González S, Gálvez J, Rodríguez Nogales A, Vezza T, Garrido Mesa J, Algieri F, Rodríguez Cabezas ME. Effect of a Coriolus Versicolor-Based Vaginal Gel in HPV+ Women With No Colposcopy Cervical Lesions [Abstract]. A Pilot Study. J Low Genit Tract Dis. 2018 Apr; 22(2S): S22.
8. Palacios S, Dexeus D, Serrano L, González S, López AC, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández J, Vanrell C, Cortés J. Design of a phase 2 randomised, controlled, parallel-group, open-label, multicenter trial to explore the effectiveness of a Coriolus versicolor-based gel on restoration of cervicovaginal mucosal lesions caused by human papilloma virus (The Paloma Clinical Trial.) ClinicalTrials.gov Identifier NCT04002154.
9. Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C, Cortés J. Effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in HPV infected women: normalizing HPV-dependent cervical lesions (ASCUS/LSIL) and high-risk HPV clearance. [Abstract]. Int J Gynecol Cancer 2019;29:A206-07.
10. Seydoux G, Cortés J, Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C,. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in HPV+ women: cervical reepithelization, stress and tolerability. [Abstract]. J Low Genit Tract Dis. 2020 April; 24(1S):S16. doi:10.1097/LGT.0000000000000538
11. Emsellem C, Cortés J, De Santiago J, Cos A, Lago I, Espinosa G, Olalla MA, Fiol G, Lozada C, García C, Agenjo M. Efficacy of a multi-ingredient vaginal gel in repairing HPV-dependent cervical lesions in real-life: interim analysis. [Abstract]. J Low Genit Tract Dis. 2020 April; 24(1S):S16-S17. doi:10.1097/LGT.0000000000000538
12. Riera Blasco MR, Rupérez Pérez B, Lázaro Vicario I, Felgueroso A, Fontanet Pérez E, Aguayo Alba A. Coriolus versicolor and treatment of high-risk HPV. [Abstract]. J Low Genit Tract Dis. 2018 April; 22(2S):S9.
13. Marín Ortiz E, Vázquez Caamaño MP, Porto

Quintans M, Valenzuela Besada O, Gil Andrés M, Iñarrea Fernández A. Efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in high-risk HPV+ women. Preliminary results. [Abstract]. International Papillomavirus Conference, IPVC 2018. Sydney, Australia. Disponible en: https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf

14. Gajino Suárez C. Use and results of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in women HPV+ and/or abnormal pap smear attended in a regional Spanish hospital. Preliminary analysis. [Abstract]. International Papillomavirus Conference, IPVC 2018. Sydney, Australia. Disponible en: https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf
15. Minniello G. Prevenzione e Trattamento Coadiuvante delle Lesioni della Cervice Uterina indotte da HPV: un'Esperienza di "Real Life". Momenti di Medicina e Chirurgia. 2018 Dec;4(1):1-18.
16. Riera M, Rupérez B, Lázaro I, Felgueroso A, Fontanet E, Tena Y, Combalia J. Effect of a Multi-Ingredient Vaginal Gel on Clearance and/or Cytology Normalization in High-Risk HPV Positive Patients [Abstract]. J Low Genit Tract Dis. 2020 April; 24(1S):S16. doi: 10.1097/LGT.0000000000000538
17. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D, Palacios S, Serrano L, Seydoux G, Gajino C, Marín E, Riera M. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in high-risk HPV infected patients: results of different studies [Abstract]. J Low Genit Tract Dis. 2020 April; 24(1S):S15-S16. doi: 10.1097/LGT.0000000000000538.

ENSAYO CLÍNICO

PALOMA

ClinicalTrials.gov NCT 04002154

PAPILOCARE®

1ER TRATAMIENTO PARA PREVENIR Y TRATAR LAS LESIONES CERVICALES CAUSADAS POR EL VPH◊

Ensayo clínico de fase II, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y con grupo control, para explorar la eficacia del gel **PAPILOCARE®** en la reparación de la mucosa cérvico-vaginal con lesiones causadas por VPH[1,2]

NUEVO FORMATO **21% MÁS ECONÓMICO**

Presentación
7 cánulas de 5ml

Presentación
21 cánulas de 5ml

RESULTADOS FINALES SOBRE VPH DE ALTO RIESGO

REPARACIÓN DE LESIONES CERVICALES CAUSADAS POR VPH

88%**

de la población con VPH de **Alto Riesgo a los 6 meses vs 56%** en el grupo control

ACLARAMIENTO DE VPH:

63%

de la población con VPH de **Alto Riesgo a los 6 meses vs 40%** en el grupo control

**p=0,0034

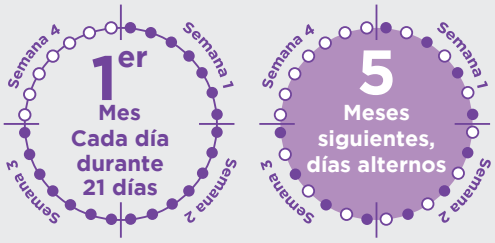
VPH-AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

x21 CÁNULAS

- **ADHERENCIA**
- **CONVENIENCIA**
- **PRECIO**

DURACIÓN RECOMENDADA DEL TRATAMIENTO: 6 MESES

Instrucciones de uso:



- Comenzar el tratamiento después del período menstrual
- Insertar la cánula dentro de la vagina antes de acostarse
- Descansar durante el período menstrual, si existe

◊ Lesiones de bajo grado: ASCUS/LSIL

1. Serrano L, López A, González S, Palacios P, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C, Combalia J and Cortés J. EP274 Effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in HPV infected women: normalizing HPV-dependent cervical lesions (ASCUS/LSIL) and high-risk HPV clearance. International Journal of Gynecologic Cancer 2019;29:A206. **2.** Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C, Cortés J. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in normalizing HPV+ dependent cervical lesions and clearance. J Low Genit Tract Dis. 2020 April; 24(1S):S9-S25. doi: 10.1097/LGT.

Procare Health
Naturally woman

PAP-0088 07/2020