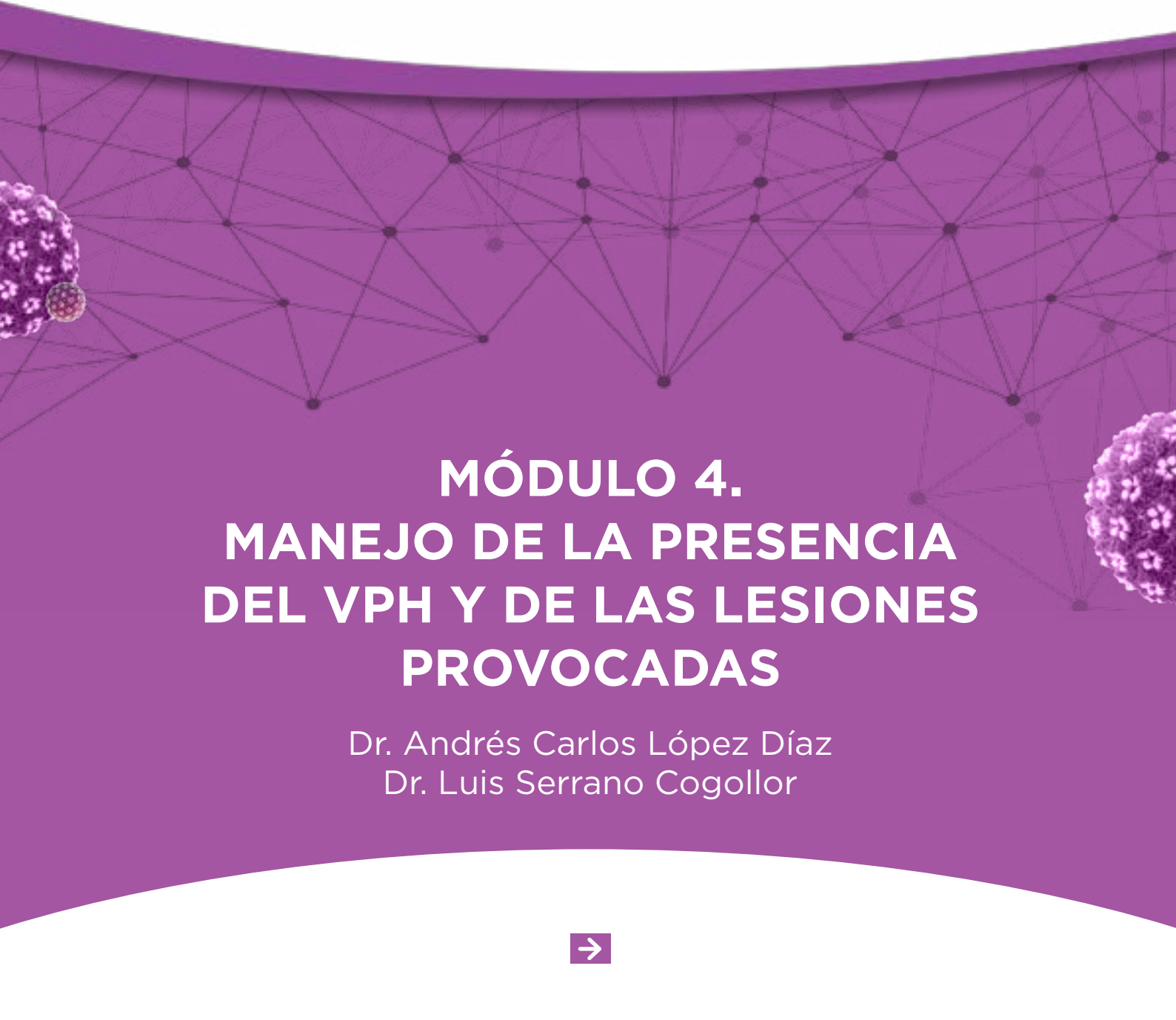


2ª EDICIÓN

FORMACIÓN PRÁCTICA

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

CASOS PRÁCTICOS



MÓDULO 4.

MANEJO DE LA PRESENCIA DEL VPH Y DE LAS LESIONES PROVOCADAS

Dr. Andrés Carlos López Díaz
Dr. Luis Serrano Cogollor





© Saned 2020

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.
gruposaned@gruposaned.com

Poeta Joan Maragall, 60, 1ª. Planta. 28020 Madrid.
Tel.: 91 749 95 00 - Fax: 91 749 95 01

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2º, 2ª. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.
Tel.: 93 320 93 30 - Fax: 93 473 75 41

◀ ÍNDICE ▶

AUTORES	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	3
1. PRESENCIA DEL VPH: MANEJO	4
2. LESIONES POR VPH: MANEJO	6
3. CONCLUSIONES	10
BIBLIOGRAFÍA	11



AUTORES

Dr. Andrés Carlos López Díaz

Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Quirónsalud. Málaga.

Dr. Luis Serrano Cogollor

Director de la Unidad de Patología del tracto genital inferior (TGI). HM Hospitales Gabinete Velázquez. Madrid.



INTRODUCCIÓN

La presencia del virus del papiloma humano (VPH) –detección en moco cervical– o su infección –detección del VPH integrado en el genoma celular– es muy común en nuestro medio: en España, tres de cada diez mujeres de menos de 30 años y una de cada diez de más de 30 años en algún momento son positivas. A lo largo de su vida, ocho o nueve de cada diez mujeres españolas van a ser VPH positivas¹. En España se diagnostican al año del orden de cien mil lesiones intraepiteliales de cérvix², lo que supone una gran carga asistencial para el sistema sanitario, público o privado, con el consiguiente coste derivado: 147.284.811€³.



OBJETIVOS

Establecer de forma precisa cuál es el estado de la cuestión relativa al manejo de este cúmulo de situaciones clínicas relacionadas con el VPH, su presencia y las lesiones cervicales derivadas de su integración (infección).

1. PRESENCIA DEL VPH: MANEJO

- » Nunca debe practicarse una determinación del VPH antes de los 30 años. Como se ha dicho anteriormente, su presencia en mujeres de menos de 30 años en España es muy prevalente y también su tasa de aclaramiento espontáneo: determinarlo en el primer tercio de la vida carece de valor predictivo positivo para lesión intraepitelial de cérvix y cáncer de cérvix¹. Recordemos, tal como se especifica en el Módulo 3 de este curso, que la técnica empleada para determinar la presencia del VPH debe estar validada. El resultado de la determinación de VPH condicionará la conducta, por lo que necesitamos sin excusa que este resultado sea fiable, que sea emitido por una técnica validada.
- » A partir de los 30 años, ante una determinación del VPH positiva, practicar una citología como estrategia de selección de conducta es lo recomendado^{4,5}, y seguir según su resultado (ver más adelante). Si es negativa, el control de la presencia del VPH debe ser anual, nunca en un tiempo inferior.
- » La “medicina basada en la evidencia” no ofrece medidas recomendables para facilitar la eliminación de un VPH presente en cérvix. Dada la conocida relación de riesgo aumentado de presentar cáncer de cérvix en las fumadoras⁶, el primer consejo a dar a una mujer VPH positiva fumadora es que no fume. Ayudarla profesionalmente con cursos *ad hoc* de desintoxicación tabáquica⁷ es imprescindible.
- » A partir de los beneficios demostrados⁸⁻⁹ por un gel vaginal basado en el *Coriolus versicolor* sobre la reepitelización cervical, la corrección de la disbiosis vaginal y la mejora de la inmunidad vaginal, se diseñó un ensayo clínico¹⁰ que planteó como un objetivo secundario evaluar su eficacia en facilitar el aclaramiento del VPH presente en cérvix. Datos recientemente presentados¹¹ y que se encuentran en proceso de publicación, muestran una tendencia evidente a un mayor porcentaje de pacientes con aclaramiento del VPH de alto riesgo: 63 % en el grupo de tratamiento frente al 40% en el grupo control, tras 6 meses de tratamiento (Fig. 1). Esta tendencia deberá ser confirmada en un estudio actualmente en marcha¹², con un diseño similar, que permitirá aumentar la casuística. Por otro lado, resultados intermedios presentados provenientes de un estudio prospectivo en vida real, muestran un aclaramiento del VPH a los 6 meses en el 54 % de pacientes. Además, el 83 % de los pacientes que no aclaran el virus a los 6 meses, consiguen hacerlo con la extensión del tratamiento hasta los 12 meses¹³. Estos datos son consistentes con los resultados provenientes de estudios observacionales independientes¹⁴, los cuales muestran una capacidad de aclaramiento del VPH de alto riesgo a los 6 meses con el gel que oscila entre el 50 % y el 70 % de los pacientes.

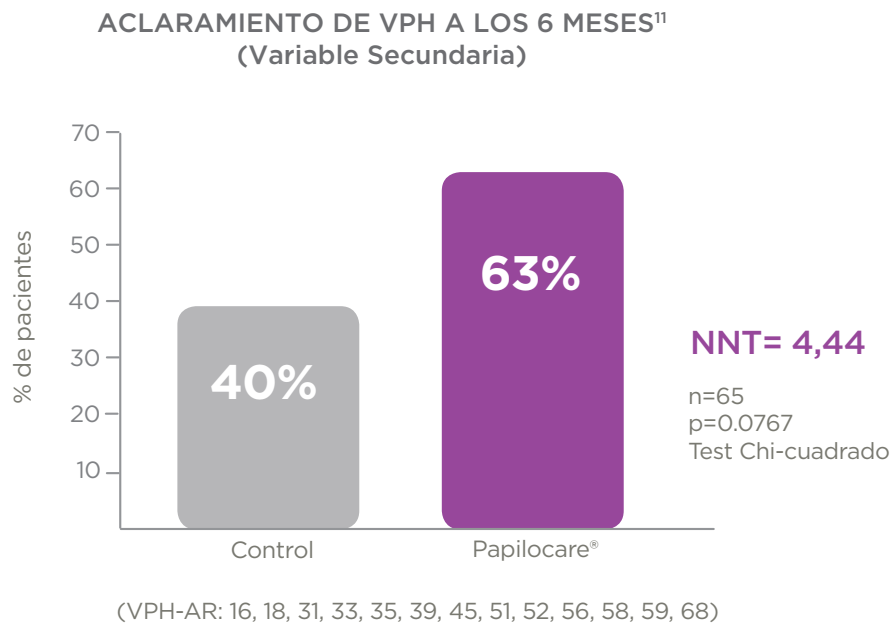


Figura 1. Resultados Ensayo Clínico Paloma en el aclaramiento de VPH de Alto Riesgo.

2. LESIONES POR VPH: MANEJO

Las siguientes recomendaciones están basadas en las formuladas en la *Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014*⁴ y en la *Oncoguía SEGO de Prevención del Cáncer de Cuello de Útero 2014*⁵, referencias obligadas dado el amplio consenso obtenido para su publicación de ocho sociedades científicas españolas. En ambas publicaciones puede ser consultada la base bibliográfica que las sustenta.

La práctica asistencial se rige por recomendaciones específicas¹⁵ que establecen la posibilidad de practicar citología preventiva desde el momento de inicio de las relaciones sexuales, 16 años de media en España¹⁶. Por esta razón, es necesario establecer también recomendaciones de manejo de resultados citológicos anómalos en mujeres menores de 30 años, que cuando fuere preciso se recogen a continuación como apartado de las recomendaciones generales.

Por otro lado, se recogen también las indicaciones de manejo en mujeres en situaciones especiales, menopausia o embarazo:

- » **Resultado citológico: “Atipia en células escamosas de significado incierto” (ASC-US).**
 - Menores de 30 años: citología al año y seguir según resultado. Si es normal, control trienal.
 - Mayores de 30 años: determinación de VPH.
 - a) VPH positivo: colposcopia.
 - b) VPH negativo: citología y test de VPH (co-test) en tres años.

- » **Resultado citológico: “Atipia en células escamosas, no se permite descartar lesión intraepitelial de alto grado” (ASC-H).**
 - El seguimiento de las mujeres menores o mayores de 25-30 años con este resultado citológico ha demostrado el mismo riesgo de desarrollar lesión intraepitelial de alto grado (LIE-AG) para ambos grupos etarios.
 - Recomendación: colposcopia. Si es negativa, control co-test en un año.

- » **Resultado citológico: “Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado” (LIE-BG).**
 - La colposcopia es obligada, siguiendo según resultados.
 - En mujeres menopáusicas, la posibilidad de practicar test del VPH es aceptable: puede descartar los casos en los que una hipotrofia pueda haber provocado un sobrediagnóstico de LIE-BG.
 - a) VPH positivo: colposcopia.
 - b) VPH negativo: control co-test en 3 años.
 - En embarazadas, la opción preferente es realizar colposcopia, aunque se acepta posponerla a seis semanas después del parto.

» **Resultado citológico: “Lesión escamosa intraepitelial de alto grado” (LIE-AG).**

- La colposcopia es obligada en todos los tramos de edad, siguiendo según resultados. Si fuese negativa, control cito-colposcópico en 6 meses.

» **Resultado citológico: “Atipia de células glandulares” (ACG).**

- De células endocervicales: colposcopia.
- De células endometriales: biopsia endometrial.
- La presencia en el extendido vaginal de células endometriales benignas no obliga a realizar ninguna exploración derivada, salvo en mujeres posmenopáusicas, en las que el estudio endometrial es obligado.

» **Diagnóstico histológico: “Lesión intraepitelial de bajo grado” (CIN1).**

El CIN1 no es una lesión precancerosa, es la respuesta histológica a la infección por VPH. La posibilidad de que una mujer con diagnóstico de CIN1 desarrolle un cáncer no es superior al 30 %, por lo que la conducta preferente es el seguimiento y control adecuados.

- Con citología previa de ASC-US o LIE-BG: co-test (si > 30 años) o cito-colposcopia al año o en el postparto si gestante.
- Con citología previa de ASC-H, ACG o LIE-AG:
 - a) Co-test (si > 30 años) o cito-colposcopia al año o en el postparto si gestante.
 - b) Revisión de material citológico previo.
 - c) Tratamiento escisional, reservado a riesgo de pérdida de seguimiento o a citologías atípicas repetidas. Nunca en gestantes.

» **Diagnóstico histológico: “Lesión intraepitelial de alto grado” (CIN2/3).**

Una de cada tres lesiones intraepiteliales de alto grado progresa a cáncer, por lo que el tratamiento de estas lesiones es obligado, salvo:

- Lesión pequeña, controlable colposcópicamente, sin afectación endocervical, con seguimiento posible.
- Gestación y:
 - a) No sospecha colposcópica de invasión.
 - b) Posibilidad de control cito-colposcópico trimestral.

Además, es fundamental insistir en la importancia de que la lectura de las citologías sea confiada a un laboratorio acreditado que cuente con los debidos controles de calidad y que la colposcopia se atenga a la metodología y clasificación de imágenes actualmente en vigor⁴.

Por último, en relación al manejo, cabe también destacar los resultados del ensayo clínico mencionado anteriormente¹¹ en el cual se evaluó, como objetivo principal, el efecto del gel vaginal sobre las lesiones cervicales de bajo grado causadas por el VPH. A los 6 meses, el grupo de tratamiento muestra un significativo mayor porcentaje de pacientes que normalizan las alteraciones citológicas de “atipia en células escamosas de significado incierto” (ASC-US) y de “lesión escamosa intraepitelial de bajo grado” (LIE-BG) con colposcopia concordante, en comparación al grupo control, tanto en la población total (85 % vs. 65%, $p < 0,031$) como en la población con virus de alto riesgo (88 % vs. 56 %, $p < 0,003$).

Asimismo, se observa una clara tendencia (73 % vs. 43 %, $p = 0,0959$) en la subpoblación de muy alto riesgo (infectados por cualquier combinación de VPH 16, 18 y 31) que no llega a la significación por la baja casuística¹⁷ (Fig. 2).

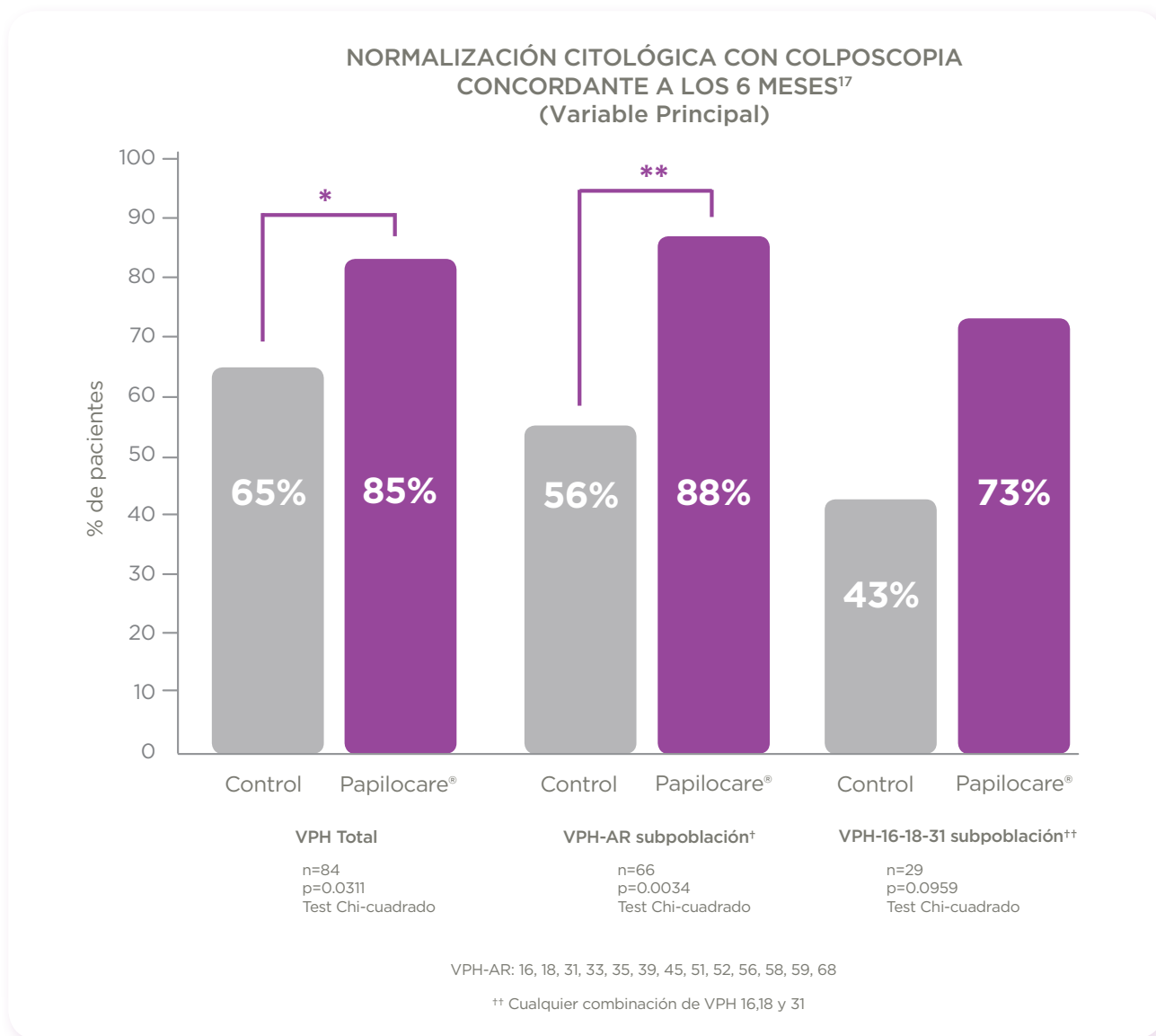


Figura 2. Resultados del Ensayo Clínico Paloma en la normalización de las lesiones cervicales causadas por VPH.

Por otro lado, en el análisis intermedio del estudio observacional prospectivo¹³ se observa que el 65% de los pacientes presentan normalización de las alteraciones citológicas de bajo grado con colposcopia concordante tras 6 meses de tratamiento con el gel. De los que permanecen con alteraciones a los 6 meses, el 94% las normalizan con la extensión del tratamiento hasta los 12 meses (Fig.3).

NORMALIZACIÓN DE LAS LESIONES CERVICALES ASCUS/LSIL¹³ (Variable Principal)

Normalización citológica con colposcopia concordante a los 6 Y 12 meses

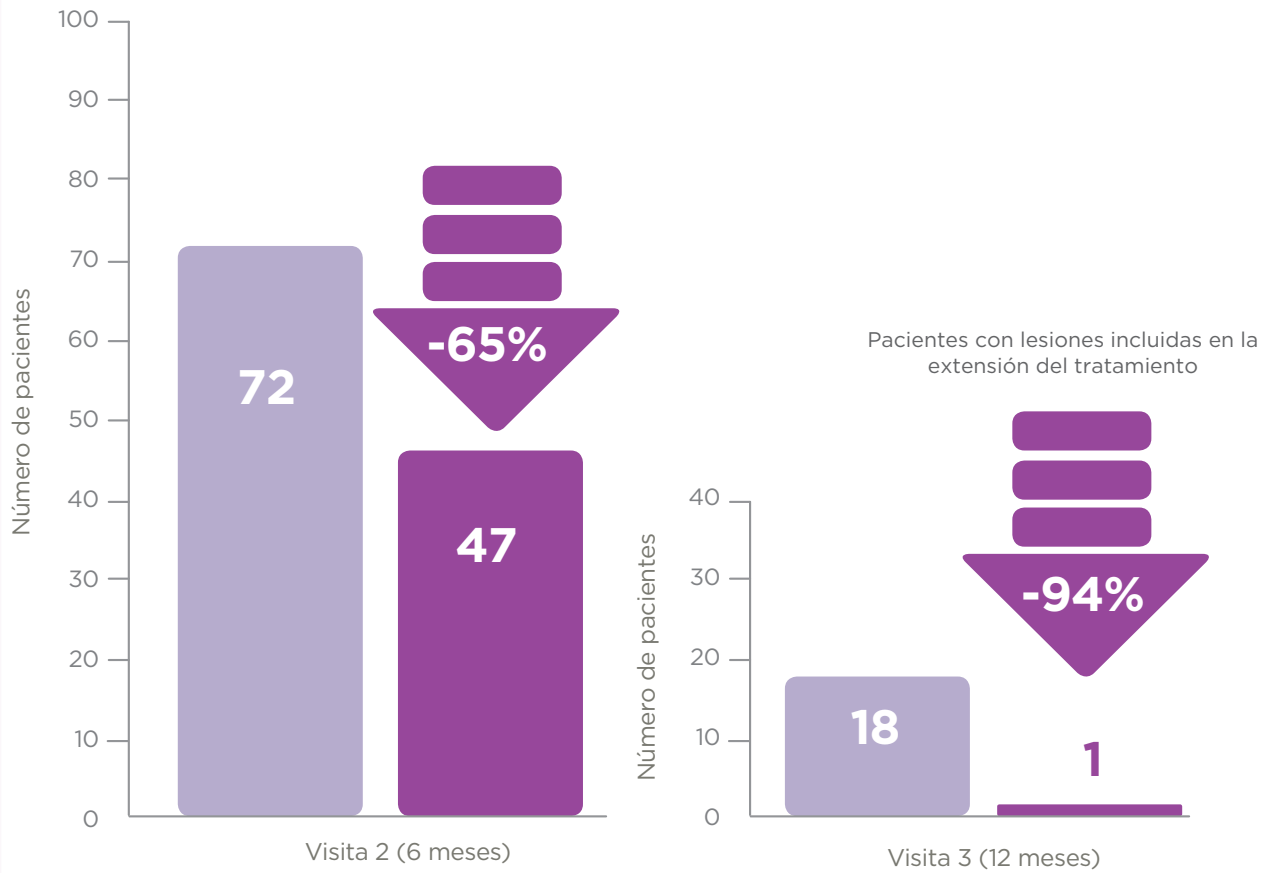


Figura 3. Resultados Intermedios del Estudio PapilOBS,



3. CONCLUSIONES

Averiguar si la paciente es portadora del VPH es adecuado a partir de los 30 años, no antes, porque en este primer tercio de la vida las presencias de VPH son muy frecuentes y transitorias.

Manejar adecuadamente las lesiones VPH dependientes, siguiendo los protocolos establecidos por las sociedades científicas concernidas, es obligado: el uso incontrolado de técnicas de diagnóstico no validadas y la falta de acreditación y control de calidad de técnicas básicas (citología, colposcopia) comprometen la eficacia del trabajo.

La disponibilidad de los primeros datos clínicos provenientes de ensayos clínicos y de vida real, el buen balance beneficio-riesgo y la escasez de medidas en la práctica clínica habitual, permiten recomendar el uso de un gel vaginal basado en Coriolus versicolor en pacientes con presencia de VPH y alteraciones cito-colposcópicas de bajo grado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al.: Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012;84:947-56.
2. Bosch FX. Presentado en EUROGIN 2015. Sevilla, España.
3. Castellsagué X, San Martín M, Cortés J, González A, Remy V. Impacto de la vacuna teravalente frente al virus del papiloma humano (VPH) tipos 6, 11, 16 y 18 en las enfermedades asociadas al VPH en España. *Prog Obstet Ginecol*. 2008;51:520-30.
4. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España 2014. *Prog Obstet Ginecol*. 2014;57(supl.1):1-53.
5. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014. ISBN: 978-84-612-7418-2-Vol.9.
6. Lee PN, Thornton AJ, Hamling JS. Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;80:134-63.
7. Asociación Española contra el Cáncer: <https://www.aecc.es/TeAyudamos/informaryconcienciar/Programas/Paginas/Dejardefumar.aspx> Último acceso: 16/11/17.
8. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Women's Health* [Internet]. 2017. Doi: 10.1186/s12905-017-0374-2.
9. Gálvez J, González SP, Serrano L, Vezza T, Garrido-Mesa J, Algieri F; Rodríguez-Cabezas ME Rodríguez-Nogales A. Effect of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization and vaginal microbiota in HPV-positive women with normal cytology and colposcopy: a pilot study. *BMC Women's Health* (pendiente publicación con referencia BMWH-D-19-00067R1).
10. Palacios S, Dexeus D, Serrano L, González SP, López AC, Centeno C, et al.: 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.

11. Seydoux G, Cortés J, Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López JA, and Vanrell C. Efficacy of a Multi-Ingredient Vaginal Gel in Normalizing HPV-Dependent Cervical Lesions and HR-HPV Clearance. *J Low Genit. Tract Dis.* 2020 April; 24(1S):S16. doi:10.1097/LGT.0000000000000538
12. Multicenter, randomized, open, parallel, control group clinical trial to explore Papilocare Gel efficacy to repair cervical mucosa with HPV high-risk lesions (PALOMA 2). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04199078
13. Emsellem C, Cortés J, de Santiago J, Cos A, Lago I, Espinosa G, Olalla MA, Fiol G, Lozada C, García C, and Agenjo M. Efficacy of a Multi-Ingredient Vaginal Gel in Repairing HPV-Dependent Cervical Lesions in Real-Life: Interim Analysis. *J Low Genit. Tract Dis.* 2020 April; 24(1S):S16-S17. doi:10.1097/LGT.0000000000000538
14. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D, Palacios S, Serrano L, Seydoux G, Gajino C, Marín E, and Riera M. Effect of a Multi-Ingredient Vaginal Gel in High-Risk HPV Infected Patients: Results of Different Studies. *J Low Genit. Tract Dis.* 2020 April; 24(1S):S15-S16. doi:10.1097/LGT.0000000000000538
15. Cortés J, Dexeus D, Palacios S, Serrano L. La Prevención del Cáncer Ginecológico en la Asistencia Privada. *Prog Obstet Ginecol.* 2017;60: 160-75.
16. Bosch FX, Catellsagué X, Cortés J, Puig-Tintoré LM, Roura E, de Sanjosé S, et al. Estudio AFRODITA. GSK Eds. 2009. ISBN: 978-84-691-8490-5.
17. Serrano L, López A, González S, et al. Efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in repairing HPV-dependent cervical lesions (ASCUS/LSIL) in three patients groups according to the risk of HPV strains. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:A154.



Patrocinado por



www.papilocare.com

