

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA

# PRÁCTICA

Enero - Febrero 2018

Año MMXIX

**762**

**Estudio clínico abierto, con grupo control, para explorar la eficacia del gel PALOMACARE en la reparación de la mucosa cérvico-vaginal en pacientes con citología inflamatoria**

*Palacios, S; Lilue, M; Barahona, S y Ramírez, M*





## Artículo Original

# Estudio clínico abierto, con grupo control, para explorar la eficacia del gel PALOMACARE en la reparación de la mucosa cérvico-vaginal en pacientes con citología inflamatoria

Open clinical study, with group control, to explore the efficacy of the gel PALOMACARE in the repair of the cérvico-vaginal mucous membrane in patients with inflammatory cytology

Palacios, S; Lilue, M; Barahona, S y Ramírez, M

Instituto Palacios de salud y medicina de la mujer. Madrid. España

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el grado de reparación de la mucosa cérvico-vaginal de un gel vaginal no hormonal con ingredientes fitoterápicos (PalomacareR), en mujeres con vaginitis inespecíficas.

**Métodos:** Estudio piloto, observacional, prospectivo, abierto, con grupo control. Se incluyeron mujeres entre 18 y 45 años con vaginitis inespecíficas asintomáticas tratadas con una cánula vaginal de PalomacareR al día durante 7 días y luego dos veces por semana, hasta finalizar 12 semanas. El brazo control se mantuvo sin tratamiento según práctica clínica habitual. El grado de reparación se evaluó mediante el resultado de la citología vaginal y mediante colposcopia en la que se midió la epitelización cervical utilizando un sistema de puntuación tipo Likert (de 5: sin ectopia a 1: ectopia grave y sangrado).

**Resultados:** Se evaluaron un total de 61 pacientes (32 en el grupo tratamiento y 29 en el grupo control). La desaparición de la vaginitis por citología vaginal tras 12 semanas de tratamiento se observó en 21 pacientes (65,6%) del grupo PalomacareR vs 12 (41,4%) en el grupo control. En 28 de 32 mujeres, se observó un

efecto positivo de la epitelización de la mucosa cervical, con una puntuación media final vs basal de 4,37 vs 2,96 ( $P < 0,0001$ ). En el grupo control se observó una mejoría en 14 de 29 pacientes, con una mínima mejora de la puntuación final de 3,78 en comparación con 3,01 de la basal.

**Conclusiones:** El gel vaginal Palomacare muestra una clara tendencia a la reparación de la mucosa cérvico-vaginal de mujeres con vaginitis inespecíficas que debe ser corroborada en un estudio más amplio.

**Palabras clave:** vaginitis inespecífica, epitelización cérvico-vaginal, gel vaginal, Coriolus versicolor, salud vaginal.

### INTRODUCCIÓN

El tracto genital femenino humano contiene todos los elementos esenciales para protegerse y recuperarse de las agresiones que puede sufrir, defendiéndose y eliminando infecciones y reepitelizando lesiones, manteniendo de esta manera la salud vaginal (1).

En la prevención de las infecciones genitourinarias el ecosistema vaginal juega un papel muy importante. Un saludable ecosistema vaginal depende de una microbiota normal, formada principalmente por lactobacillus, siendo importante el tipo y cantidad de los mismos (2), de una buena maduración del epitelio vaginal estrógeno-dependiente (3) y, finalmente de una inmunidad local intacta [4].

El estado de la microbiota vaginal afecta significativamente a la salud general del huésped, actuando como una barrera biológica a los agentes infecciosos [5]. Por otra parte, también son esenciales

#### CORRESPONDENCIA:

**Santiago Palacios**

Instituto Palacios de salud y medicina  
de la mujer Madrid  
ipalacios@institutopalacios.com

para el mantenimiento de la salud vaginal, la hidratación de los tejidos vaginales, el pH, la temperatura y las características del moco cervical, ya que estos factores son importantes para las actividades locales del sistema inmune innato y mediado por células epiteliales de la vagina [6,7].

La alteración de la microbiota vaginal puede por lo tanto desestabilizar los mecanismos de defensa vaginales y facilitar las infecciones. Desde que en 1942 el Dr. Papanicolaou describe la realización de la citología vaginal (8), se han venido diagnosticando diferentes infecciones vaginales, entre las que se encuentran las vaginitis inespecíficas (9). En la actualidad, se considera que la gran mayoría de lo que denominamos “vaginitis inespecíficas” son en realidad alteraciones de la microbiota vaginal normal en las que, a diferencia de las vaginosis, se produce la proliferación anormal de otras bacterias (10).

La ectopia del cérvix es la presencia de epitelio cilíndrico en el exocervix; una verdadera salida o desplazamiento del mismo más allá del orificio externo cervical. Tiene dos causas fundamentales: el coito y el parto, las cuales condicionan o predisponen al traumatismo y a la inflamación. Cualquiera que sea el factor causal, el resultado es el contacto del epitelio endocervical con el medio ácido vaginal y con los elementos bacterianos de la microbiota vaginal. Ello produce una hiperproducción mucígena por parte del epitelio ectópico, lo que explica el moco abundante y viscoso que recubre las ectopias. Además, puede sobrevenir una invasión bacteriana con inflamación del tejido ectópico (10). Las características de la ectopia pueden observarse con la colposcopia. Espontáneamente se puede producir una regeneración, la metaplasia, la cual posee una característica imagen colposcópica e histológica (11,12).

En la práctica clínica habitual ni la vaginitis inespecífica, ni la ectopia de cérvix son tratadas (13). Sin embargo, en muchas ocasiones la paciente presenta sangrado vaginal anormal entre menstruaciones o después de la actividad sexual y flujo vaginal persistente que puede causar dispareunia. Por ello, hay autores que piensan que deberían tratarse, ya que disminuiría el riesgo de favorecer infecciones posteriores y mejorarían la salud vaginal (9,10).

Recientemente, ha sido aprobado en España un gel vaginal no hormonal que actúa mejorando y acelerando la reparación de la mucosa cérvico-vaginal lesionada. Es un producto sanitario cuyos componentes son: ácido hialurónico,  $\beta$ -glucanos y Centella asiática encapsulados en niosomas, alfa-glucano oligosacárido (prebiótico), Coriolus versicolor, Azadirachta indica (también conocido como Neem) y Aloe vera. La encapsulación en niosomas permite una mayor penetración de los

componentes, que han demostrado hidratar, reparar, tener efecto antiinflamatorio y preservar el equilibrio de la microbiota vaginal [14].

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de este gel vaginal sobre el grado de reparación y reepitelización de la mucosa cérvico-vaginal en mujeres con vaginitis inespecíficas asintomáticas.

## MÉTODOS

### *Diseño y pacientes*

Estudio piloto, prospectivo, abierto con grupo control, que se ha realizado en un solo centro ginecológico en Madrid en condiciones de práctica clínica habitual.

Se incluyeron un total de 64 pacientes asintomáticas entre 18 y 45 años, que acudieron a una visita ginecológica de rutina, con una citología vaginal (Papanicolaou) indicativa de vaginitis inespecífica. Las pacientes debían presentar integridad de la mucosa vaginal (sin lesiones ni sangrado), aceptar la participación en el estudio, tener relaciones sexuales al menos una vez al mes y no tener deseo de embarazo en los próximos 3 meses.

Los criterios de exclusión fueron: embarazo conocido o sospecha de embarazo, no haber transcurrido 3 meses desde un parto o aborto, lactancia, hemorragia genital anormal no diagnosticada o presencia de lesión vaginal, sintomatología de infección vaginal o signos de otra infección genital, VPH positivo, alergia o hipersensibilidad a los componentes del tratamiento del estudio, trastorno psiquiátrico grave, uso de cualquier otro fármaco o dispositivo experimental durante los 30 días previos a la selección y cualquier enfermedad que a criterio del investigador impidiera a la paciente realizar el estudio.

### *Criterios de valoración*

El criterio principal de valoración fue el resultado de la citología vaginal a las 12 semanas. La citología se clasificó según el Sistema de Bethesda (15) y los resultados fueron categorizados como normales, inflamación, cervical neoplasia intraepitelial grado 1, 2 o 3, adenocarcinoma in situ y carcinoma invasivo. El diagnóstico de infección inespecífica se basó en la ausencia de células clue, trofozoítos y levadura o hifas de hongos y la presencia de inflamación en los frotis con, por lo menos, 30 células inflamatorias / campo de alta potencia. Como criterio secundario se evaluó la reepitelización del cérvix antes y a las 12 semanas por colposcopia.

Los resultados del examen colposcópico fueron clasificados según la terminología de la IFPC (16) y el grado de reepitelización fue calificado por el investigador mediante una escala tipo Likert descrita ya por el autor en otra publicación (14) (1: ectopia y sangrado severos, 2: ectopia grave (> 50% de orificio externo), 3: ectopia

moderada (25-50% del orificio externo), 4: ectopia leve (<25% del orificio externo) y 5: no ectopia)

Las pacientes con lesiones sospechosas en colposcopia fueron sometidas a una biopsia cervical de estas áreas anormales y excluidas del estudio.

Por último, se evaluó la seguridad y tolerabilidad del gel Palomacare®, mediante el registro de la incidencia, naturaleza y gravedad de los efectos adversos acontecidos durante el estudio.

### Procedimientos del estudio

El estudio fue realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Las mujeres que aceptaron participar mediante consentimiento oral informado y que cumplieron los criterios de inclusión fueron instruidas sobre el uso correcto del gel vaginal (Palomacare®, Procure Health, Castelldefels, Barcelona, España) de acuerdo con la información del fabricante, contenida en el folleto de instrucciones de uso del producto. Palomacare® es un producto sanitario con los siguientes ingredientes: ácido hialurónico,  $\beta$ -glucanos y Centella asiática encapsulados en niosomas, alfa-glucano oligosacárido (prebiótico), extracto de *Coriulus versicolor*, *Azadirachta indica* (Neem) y Aloe vera.

De forma no aleatorizada (según la aceptación de llevar a cabo el tratamiento) las pacientes se distribuyeron en un brazo de tratamiento con una cánula vaginal de Palomacare® al día durante 7 días y posteriormente dos veces a la semana hasta finalizar las 12 semanas. Las pacientes del brazo control se mantuvieron sin tratamiento, según práctica clínica habitual. No hubo restricciones con respecto a la actividad sexual, incluida el uso de preservativos. El uso de duchas o desodorantes vaginales no estaba permitido. El gel vaginal necesario para el estudio se suministró sin coste a todas las mujeres participantes.

Las participantes fueron visitadas al inicio del estudio (visita 1, inclusión en el estudio) y después de 12 semanas de tratamiento (visita 2). En ambas visitas se recogieron los resultados de la citología vaginal y se evaluó el grado de epitelización cervical por colposcopia. Además, en la visita 2, se registraron los potenciales efectos adversos.

### Estadística

Las variables se expresan como números y porcentajes, y variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE). La prueba de rango con signo de Wilcoxon fue utilizada para comparación de muestras pareadas de datos continuos. Datos fueron analizados con el análisis de potencia y el tamaño de la muestra programa de software, versión 2011.

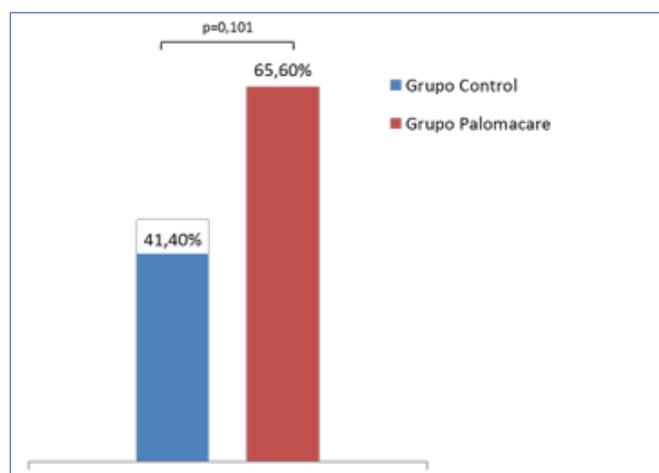
## RESULTADOS

Se reclutaron un total de 64 pacientes (32 pacientes por grupo). Los grupos fueron homogéneos tal y como se observa en la tabla 1. Las 32 pacientes del grupo con tratamiento y 29 del grupo control finalizaron el estudio de forma completa a las 12 semanas (una paciente fue retirada por cambio de domicilio y las otras dos se retiraron de forma voluntaria).

A las 12 semanas, 21 de las 32 pacientes (65,6%) del grupo con tratamiento tuvieron una citología vaginal completamente normal, en 11 pacientes (34,6 %) persistió la vaginitis inespecífica. En cuanto al grupo control, 12 de

	Grupo Palomacare (32)	Grupo Control (29)	S.E
Edad	36,4	37,2	NS
Paridad			
Nulípara	14 (43,7%)	13 (44,8%)	NS
Múltipara	18 (56,3%)	16 (55,2%)	NS
Pareja fija			
Sí	27 (84,4%)	23 (79,3%)	NS
No	5 (15,6%)	6 (20,7%)	NS
Fumadora			
Sí	6 (18,7%)	7 (24,1%)	NS
No	26 (81,2%)	22 (75,9%)	NS

Fig. 1 - Normalización de la citología vaginal a las 12 semanas



las 29 mujeres (41,4%) normalizaron la citología a las 12 semanas y en 17 de ellas (58,6 %) persistió la vaginitis inespecífica. Las diferencias en la normalización de la citología vaginal a las 12 semanas marcaron una tendencia

Fig. 2 - Mejoría del valor colposcópico de epitelización

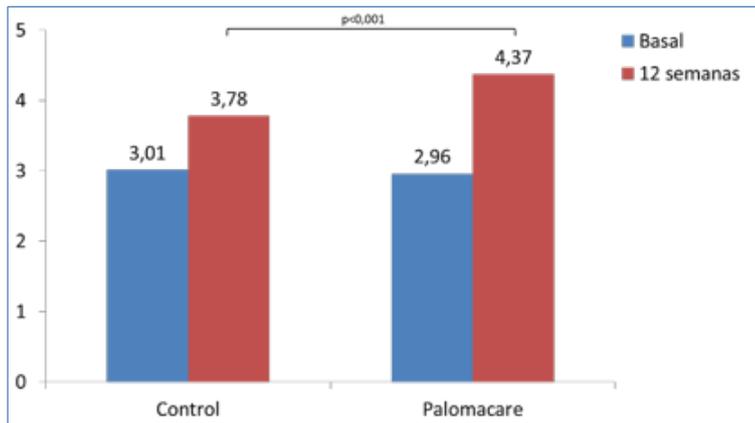
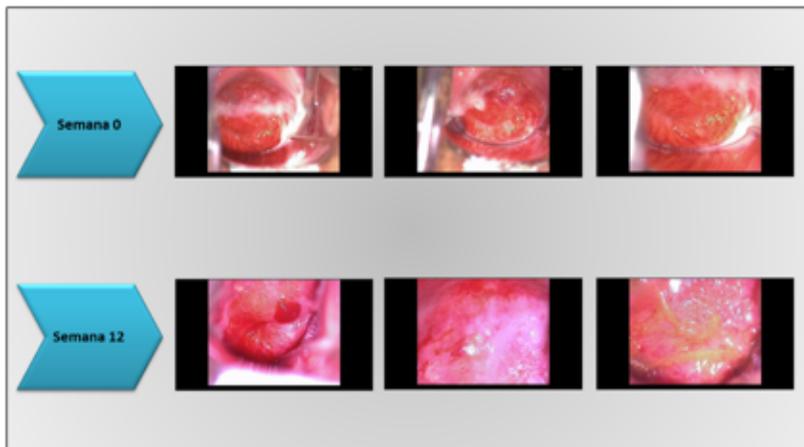


Fig. 3 - Cambios en las imágenes colposcópicas antes y después de uno de los casos con tratamiento de Palomacare®



favorable al grupo de tratamiento, aunque no alcanzaron la significación estadística (figura 1).

En cuanto a la epitelización del cuello uterino, Palomacare® mostró un efecto positivo con una puntuación media en la escala de Likert de 4.37 en la visita final en comparación con 2,96 al inicio del estudio. En el grupo control la puntuación media a las 12 semanas fue de 3.78 en comparación con el 3.01 del inicio. La diferencia entre grupos se mostró estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (figura 2). En la figura 3 se observan los cambios en las imágenes colposcópicas antes y después de uno de los casos con tratamiento de Palomacare®.

## DISCUSIÓN

Los presentes hallazgos muestran un efecto beneficioso de este gel vaginal sobre la vaginitis inespecífica, que no alcanzó la significación, posiblemente debido al insuficiente número de pacientes por la naturaleza exploratoria del estudio. Por otro lado, Palomacare® mostró un significativo efecto epitelizante del exocervix con respecto al no tratamiento. Esta acción de protección múltiple del gel vaginal observado, viene a confirmar los resultados de otro estudio en el que se demostró mejoría sobre la epitelización cervical y sobre la microbiota (14), por lo que es un claro indicativo de que este gel puede usarse y es eficaz en casos de reparación de la mucosa cervicovaginal y en casos de inflamaciones vaginales inespecíficas.

De hecho, la mejoría de la salud vaginal en nuestras pacientes puede ser consecuencia de dos acciones del gel vaginal aquí descrito. En primer lugar, la normalización del microbiota vaginal, con el consiguiente efecto positivo en la inmunidad local y como resultado la normalización de la citología. Es bien sabido que las vaginitis inespecíficas pueden estar vinculadas a un desequilibrio del ecosistema vaginal que predispone a las mujeres a otro tipo de infecciones [17]. Y por otro lado el efecto reepitelizador de alguno de los componentes del gel, que junto con la mejoría de la inmunidad vaginal ayudan a los resultados tan positivos encontrados

por colposcopia en la epitelización del exocervix

Por otra parte el coriolus versicolor uno de los componentes del gel, ha demostrado que tiene un efecto antioxidante, e importantes propiedades inmunomoduladoras [18,19].

Una de las controversias de los últimos años es si debe o no tratarse a las pacientes con infecciones inespecíficas en la citología vaginal. Algún autor menciona que la inflamación en la prueba de Papanicolaou tiene un valor predictivo relativamente bajo para la presencia de patógenos vaginales en mujeres asintomática (5). Sin embargo, la mayoría de los autores señalan una incidencia de un 50% de infecciones vaginales microbiológicamente detectadas en mujeres con Papanicolaou inflamatorio

(21-24]. Pero hay que tener en cuenta que la realización de un cultivo microbiológico y la posible administración de un tratamiento específico, representaría un aumento del coste. Una alternativa por lo tanto, sería el administrar en los casos de vaginitis inespecíficas en la citología vaginal un gel reparador que como hemos visto puede restablecer la salud vaginal

Los resultados actuales deben interpretarse teniendo en cuenta que no es un estudio doble ciego, ni aleatorizado. Sin embargo, ya hay datos que demuestran el poder reparador de este gel y que proporcionan la base para su uso potencial en pacientes con infecciones vaginales y/o cervicitis inespecíficas y en ectopias exocervicales

## BIBLIOGRAFÍA

- Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Nov 14. pii: S0002-9378(18)32114-8
- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun 13;5:18
- Lindau ST, Dude A, Gavrilova N, Hoffmann JN, Schumm LP, McClintock MK. Prevalence and correlates of vaginal estrogenization in postmenopausal women in the United States. *Menopause*. 2017 May;24(5):536-545.
- Wessels JM, Felker AM, Dupont HA, Kaushic C. The relationship between sex hormones, the vaginal microbiome and immunity in HIV-1 susceptibility in women. *Dis Model Mech*. 2018 Aug 28;11(9)
- Kovachev SM. Obstetric and gynecological diseases and complications resulting from vaginal dysbacteriosis. *Microb Ecol*. 2014;68:173-84.
- Kovachev S. Defence factors of vaginal lactobacilli. *Crit Rev Microbiol*. 2018 Feb;44(1):31-39
- Ma B, Forney LJ, Ravel J. The vaginal microbiome: rethinking health and diseases. *Ann Rev Microbiol*. 2012;66:371-89.
- Papanicolaou GN. A NEW PROCEDURE FOR STAINING VAGINAL SMEARS. *Science*. 1942 Apr 24;95(2469):438-9.
- Nwankwo TO, Aniebue UU, Umeh UA. Syndromic Diagnosis in Evaluation of Women with Symptoms of Vaginitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Jan;19(1):3
- Javier Haya. estudio observacional sobre el efecto del ácido láctico en las recidivas de las infecciones micóticas, vaginosis bacteriana y vaginitis inespecíficas. *Toko Gin Pract* nº 735 Julio-Agosto 2014 79-87
- Petry KU, Nieminen PJ, Leeson SC, Bergeron COMA, Redman CWE. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 May;224:137-141.
- Mayeaux EJ Jr, Novetsky AP, Chelmos D, Choma K, Garcia F, Liu AH, Papasozomenos T, Einstein MH. Systematic Review of International Colposcopy Quality Improvement Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 Oct;21(4):249-257
- Hildebrand JP, Kansagor AT. Vaginitis. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.2018 Nov 15
- Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health*. 2017 Mar 16;17(1):21
- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol*. 2017;61(4-5):359-372
- Tatti S, Bornstein J, Prendiville W. Colposcopy: a global perspective: introduction of the new IFCPC colposcopy terminology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013 Jun;40(2):235-50
- Gao W, Weng J, Gao Y, Chen X. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:271. doi:10.1186/1471-2334-13-271.
- Sun X, Sun Y, Zhang Q, Zhang H, Yang B, Wang Z, et al. Screening and comparison of antioxidant activities of polysaccharides from *Coriolus versicolor*. *Int J Biol Macromol*. 2014;69:12-9.
- Wang Z, Dong B, Feng Z, Yu S, Bao Y, et al. A study on immunomodulatory mechanism of Polysaccharopeptide mediated by TLR4 signaling pathway. *BMC Immunol*. 2015;16:34. doi:10.1186/s12865-015-0100-5.
- Bertolino JG, Rangel JE, Blake RL, Jr., Silverstein D, Ingram E. Inflammation on the cervical Papanicolaou smear: the predictive value for infection in asymptomatic women. *Family Medicine*. 1992;24(6):447-452.
- Parsons WL, Godwin M, Robbins C, Butler R. Prevalence of cervical pathogens in women with and without inflammatory changes on smear testing. *British Medical Journal*. 1993;306(6886):1173-1174.
- Burke C, Hickey K. Inflammatory smears: is there a correlation between microbiology and cytology findings? *Irish Medical Journal*. 2004;97(10):295-296.
- Kelly BA, Black AS. The inflammatory cervical smear: a study in general practice. *The British Journal of General Practice*. 1990;40(335):238-240.
- Wilson JD, Robinson AJ, Kinghorn SA, Hicks DA. Implications of inflammatory changes on cervical cytology. *British Medical Journal*. 1990;300(6725):638-640.



## Palomacare® gel hidratante y reparador de la mucosa vaginal

6 unidades de 5 ml con cánula

Indicado para:

- **Sequedad vaginal.**

Menopausia y perimenopausia

Episiotomía, postparto y lactancia.

Utilización de anticonceptivos hormonales.

En caso de radioterapia y quimioterapia.

- **Vaginitis y cervicitis inespecíficas.**

**Posología:** La aplicación recomendada es de una vez al día o una vez cada dos días, en función de las necesidades.

- No hormonal, sin perfume, sin parabenos, sin alcohol.
- Acción lubricante, facilita las relaciones sexuales.
- pH=5, ligeramente ácido adaptado a la zona genital interna.
- Compatible con la utilización de preservativos.



## Palomacare® gel vulvar hidratante y reparador de la zona vulvo-perineal

Tubo de 30ml

Indicado para las situaciones que provocan sequedad vulvar y/o irritación, prurito en la zona vulvo-perineal.

- Cambios hormonales en edad fértil (Post-menstruación).
- Protección frente a **agresiones externas** (uso de salvaslip, compresas, depilación íntima...).
- Peri y posmenopausia.



## Palomacare® espuma sensitiva vulvo-vaginal

Frasco de 150ml

- Acción **hidratante** y **emoliente**.
- Fórmula de **alta tolerancia** a base de extractos botánicos (árbol del té...). Enriquecida con betaína y agentes emolientes.
- Aplicación **muy agradable** en caso de mucosa sensible.
- Contribuye al **equilibrio de la microbiota vaginal**.
- **Protege, hidrata, suaviza** la zona genital frente a diversas agresiones que provocan prurito, enrojecimiento, espcor o fenómenos de hipersensibilidad.
- Recomendado en caso de **lavados frecuentes**.