



Trabajo Original

Eficacia del gel vaginal de *coriolus versicolor* en mujeres con lesiones cervicales asociadas al virus del papiloma humano. El estudio Paloma

Effectiveness of vaginal *coriolus versicolor* gel in women with cervical injuries associated with human papilloma virus. The Paloma study

Luis Serrano Cogollor¹, Andrés Carlos López Díaz², Silvia P. González Rodríguez¹, Santiago Palacios Gil-Antuñano³, Damián Dexeus Carter⁴, Cristina Centeno Mediavilla⁵, Pluvio Coronado Martín⁶, Jesús de la Fuente Valero⁷, José Antonio López Fernández⁸, Cristina Vanrell Barbat⁹ y Javier Cortés Bordoy¹⁰

¹HM Gabinete Velázquez, Madrid. ²Hospital Quironsalud, Málaga. ³Instituto Palacios, Salud y Medicina de la Mujer. Madrid. ⁴Women's Health Institute. Barcelona. ⁵Clínica Diatros. Barcelona. ⁶Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ⁷Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ⁸Hospital General Universitario. Alicante. ⁹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ¹⁰Práctica Privada. Palma.

Resumen

Objetivo: el objetivo del estudio fue determinar la eficacia de un gel vaginal con *Coriolus versicolor*, Papilocare®, en la reparación de las lesiones cervicales de bajo grado causada por el virus del papiloma humano (VPH). **Material y métodos:** estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado que implicó 91 mujeres positivas en VPH con alteraciones de bajo grado en citología cervical y colposcopia concordante. **Resultados:** el porcentaje de mujeres con citología normal y colposcopia concordante después de tres y seis meses de tratamiento con el gel fue significativamente mayor (78,0% y 84,9%) que en el grupo control (54,8% y 64,5%), principalmente en pacientes con VPH de alto riesgo (79,5% y 87,8% frente a 52,0% y 56,0%). A los seis meses, el aclaramiento de VPH fue mayor en pacientes que recibieron tratamiento respecto a las que no lo recibieron (59,6% frente a 41,9%), especialmente en las de alto riesgo (62,5% frente a 40,0%). En comparación con basal, el estrés percibido por las pacientes se redujo en el grupo de tratamiento (de 21,1 a 19,0), mientras que se incrementó en el grupo control (de 17,7 a 20,7). Se describieron siete posibles/probables efectos adversos relacionados con el tratamiento; la mayoría de severidad leve o moderada. **Conclusión:** el tratamiento con el gel vaginal con *Coriolus versicolor* ha demostrado un mayor beneficio clínico que la conducta clínica habitual, espera vigilante, tanto en la muestra total como en el subgrupo de alto riesgo, respecto a su eficacia para el tratamiento de las lesiones cervicales de bajo grado y el aclaramiento de las cepas de VPH después de seis meses de tratamiento. El gel vaginal ha presentado además un perfil de seguridad y tolerabilidad alto y ha conferido adicionalmente una importante mejora de la reepitelización cervical, una reducción del estrés percibido y una alta adherencia terapéutica.

Palabras clave:

Eficacia.
Papilocare®.
Coriolus versicolor.
Virus del papiloma humano. Lesiones cervicales.
Epitelización.
Salud vaginal.
Aclaramiento.

Abstract

Objective: The objective of the study was to determine the efficacy of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel, Papilocare®, for repairing human papillomavirus (HPV)-related low-grade cervical lesions. **Material and Methods:** This open-label, multicenter, randomized, controlled clinical trial involved 91 HPV-positive women with low-grade cytological alterations and consistent colposcopy. **Results:** Percentage of women with normal cytology and concordant colposcopy after three and six months of receiving treatment were significantly greater (78.0% and 84.9%) than with no treatment (54.8% and 64.5%), mainly in patients with high-risk HPV (79.5% and 87.8% versus 52.0% and 56.0%). At 6 months, overall HPV clearance was found by a higher percentage of patients receiving treatment (59.6%) than without it (41.9%), especially high-risk HPV (62.5% versus 40.0%). Compared with baseline, perceived stress reduced in the treatment group (from 21.1 to 19.0), while raised in the control group (from 17.7 to 20.7). A total of seven possible/probable treatment-related adverse events were described, most of them of mild or moderate in severity. **Conclusions:** *Coriolus versicolor*-based vaginal gel treatment has shown a better clinical benefit than conventional "watchful waiting" for total and high-risk HPV patients in terms of efficacy for treating HPV-related low-grade cervical lesions and clearing HPV strains after six months. It has also revealed an adequate safety and tolerability, and it has provided additional benefits including higher re-epithelization, stress reduction, and high treatment adherence.

Key words:

Efficacy.
Papilocare®.
Coriolus versicolor. Human papilloma virus.
Cervical lesions.
Epithelization.
Vaginal health.
Clearance.

Recibido: 26/11/2021
Aceptado: 21/01/2022

Serrano Cogollor L, López Díaz AC, González Rodríguez SP, Palacios Gil-Antuñano S, Dexeus Carter D, Centeno Mediavilla C, Coronado Martín P, de la Fuente Valero J, López Fernández JA, Vanrell Barbat C, Cortés Bordoy J. Eficacia del gel vaginal de *coriolus versicolor* en mujeres con lesiones cervicales asociadas al virus del papiloma humano. El estudio Paloma. Prog Obstet Ginecol 2022;65:6-15.

Correspondencia:

Javier Cortés Bordoy
MD, PhD, FIAC, Cytopathology
Ginecología oncológica
Alfonso el Magnánimo, 29
07004, Palma, España
e-mail: cortes@oceas

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más común, siendo el agente etiológico necesario del cáncer cervical (1). La mayor parte de las infecciones por VPH son asintomáticas, y se aclaran durante los 2 años posteriores a la infección en caso de que no se traten (2). Aunque el riesgo de progresión de la infección hacia cáncer cervical sea bajo, muchas mujeres experimentan respuestas emocionales negativas y sufrimiento psicológico a largo plazo ante un diagnóstico positivo de VPH y una citología anormal (3,4). La conducta habitual para el manejo de la mayoría de las lesiones de bajo grado consiste muy habitualmente en la observación clínica, generándose un proceso largo y desafiante para las mujeres y los facultativos. Por ello, resulta extremadamente beneficioso el acceso a un tratamiento seguro y no quirúrgico que ayude a reparar estas lesiones de bajo grado y a promover el aclaramiento del virus (5).

Papilocare® (Procure Health, Valencia, España) es un gel vaginal compuesto por ingredientes que promueven la hidratación, la regeneración de tejidos y el equilibrio de la microbiota vaginal (ácido hialurónico, centella asiática, aloe vera y oligosacárido α -glucano), además de compuestos que han demostrado efectos positivos en el tratamiento de lesiones cervicales relacionadas con el VPH y en el aclaramiento del virus (*Coriolus versicolor*, *Azadirachta indica* y carboximetil- β -glucano) (6-10). En estudios piloto previos en los que se analizó el uso de este gel en mujeres asintomáticas y sanas, se ha observado una re-epitelización y restauración de la microbiota vaginal en pacientes positivas en VPH sin lesiones cervicales (11,12). Se ha propuesto que la reducción de la superficie mitótica potencial mediante un proceso de re-epitelización puede minimizar la integración de VPH en ella (13) además de tener un efecto inductor de la respuesta inmune local (14). Por otro lado, una microbiota vaginal normal juega un papel decisivo en el aclaramiento de las infecciones locales probablemente también gracias a un efecto sobre la inmunidad local (15-18). Todo ello obstaculizaría la acción oncogénica de VPH. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de Papilocare® en la reparación de las lesiones mucosas cervicales en mujeres positivas en VPH con alteraciones de bajo grado, diagnosticadas por medio de la citología cervical y de imágenes colposcópicas concordantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y pacientes

PALOMA (#NCT04002154) es un ensayo clínico multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, aleatorio y con-

trolado en el que se incluyeron mujeres con alteraciones citológicas de bajo grado relacionadas con la infección por VPH y con observaciones colposcópicas concordantes. Las pacientes se reclutaron en consultas de ginecología entre julio de 2016 y enero de 2018. En el estudio participaron nueve hospitales españoles, siendo cuatro de ellos públicos y el resto privados. El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en las guías de buena práctica clínica. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa, el Comité Ético de Investigación Clínica de la Clínica Tres Torres-Centre Cardiovascular Sant Jordi, el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga, el Comité Ético de Investigación Clínica del Grupo Hospitalario Quirón, el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Alicante y el Comité Ético de Investigación Clínica GAE HCSC Área 7. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión en el ensayo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad entre 30 y 65 años; test positivo cervical para los subtipos VPH de bajo o alto riesgo (AR) realizado durante los tres meses anteriores a su inclusión en el estudio; y un resultado citológico de atipia de células escamosas de significado incierto, de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE-BG), o atipia de células glandulares de significado incierto junto con una observación colposcópica concordante. Los criterios de exclusión incluyeron una historia clínica de vacunación contra VPH; la existencia previa de una infección vulvovaginal sintomática; una historia clínica de escisión cervical quirúrgica realizada durante el año anterior al inicio del estudio o de histerectomía total; antecedentes de alteraciones inmunes relevantes o enfermedades autoinmunes; tratamiento en curso con fármacos inmunosupresores; antecedentes de neoplasia ginecológica o sangrado genital anormal (durante los 6 meses anteriores a su inclusión); el uso de anticonceptivos vaginales; una contraindicación para la prescripción del gel vaginal; embarazo o lactancia; o participación en otro ensayo clínico (durante las 4 semanas anteriores a la inclusión).

Grupos de tratamiento y procedimientos

Las mujeres fueron aleatorizadas (1:1:1) en tres grupos de tratamiento, denominados esquema A, esquema B, o control, siendo este último correspondiente a la mera observación clínica. En el esquema A las pacientes usaron el gel vaginal una vez al día (preferentemente a la hora de acostarse) durante los primeros 21 días del primer mes, seguido de 7 días sin tratamiento. Tras el primer mes, el

gel se aplicó en días alternos (excepto durante el ciclo menstrual) hasta cumplirse los seis meses. El esquema B fue similar al A, excepto porque el tratamiento de 21 días de aplicación + 7 días de descanso se realizó durante los primeros tres meses (en vez de uno) y el tratamiento en días alternos se realizó en los tres meses restantes hasta completar los seis meses.

La aleatorización se realizó mediante una lista aleatoria centralizada y generada por ordenador. Aunque las relaciones sexuales no estaban prohibidas, se recomendó encarecidamente el uso de preservativos. Así mismo, no estaba permitido el uso de duchas y desodorantes vaginales.

Variables analizadas

La variable principal del ensayo fue la reparación de la lesión una vez finalizados los 6 meses de tratamiento. Esta reparación se definió como la obtención de una citología normalizada junto con unas observaciones colposcópicas concordantes. La atipia de células escamosas de significado incierto, la LIE-BG, o la atipia de células glandulares de significado incierto fueron determinadas mediante una citología cervical siguiendo la clasificación Sistema Bethesda 2001 (19). La concordancia colposcópica se evaluó en base a las definiciones establecidas por el comité de nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (20). Las variables secundarias del estudio incluyeron el aclaramiento de VPH, la reepitelización cervical, la salud vaginal, el estrés percibido, la satisfacción con el producto, la adherencia al tratamiento, y la incidencia y severidad de los eventos adversos (EA). El aclaramiento de VPH se definió como un test negativo de VPH o la desaparición de todas las especies detectadas en el cribado inicial (aclaramiento total) o como la desaparición de al menos una especie del virus junto con citología y colposcopia normalizadas. Las especies de VPH fueron identificadas mediante la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa (Clart HPV4; Genomica, Madrid, España). La evaluación de las muestras de citología y de los test de cribado de VPH fueron ciegos y se realizaron de forma centralizada por un investigador independiente en el Instituto de Estudios Celulares y Moleculares (Lugo, España). Sin embargo, la colposcopia se realizó y se evaluó *in situ* por el investigador correspondiente. El grado de reepitelización de la mucosa cervical fue evaluado mediante colposcopia y cuantificado mediante una escala de Likert de 5 puntos, en el que una puntuación de 1 indicaba una ectopia severa con sangrado y una puntuación de 5 equivalía a ausencia total de ectopia (11). La salud vaginal fue evaluada mediante el índice de salud vaginal de Bachmann (ISVB), conforme el cual las puntuaciones bajas indican la existencia de una mayor atrofia en el tracto genitourinario (21). El estrés percibido

se evaluó mediante la versión española de la Escala de Estrés Percibido (EEP), en el que las puntuaciones altas representan un mayor grado de estrés (22). Por último, el grado de satisfacción de las pacientes con el gel vaginal se calculó con una escala de Likert de 7 puntos, los cuales se agruparon como sigue: satisfecha (1-3), ni satisfecha ni insatisfecha (4) e insatisfecha (5-7). La recopilación de los datos completos se realizó al inicio y después de tres y seis meses de tratamiento, exceptuando los datos de aclaramiento de VPH, el cual únicamente se recogió a los seis meses.

Tamaño muestral

Debido a la naturaleza exploratoria del estudio y a la falta de evidencia científica previa, el tamaño de la muestra se estableció en relación con los resultados que un comité de expertos y los investigadores participantes en el ensayo esperaban obtener. Estos resultados previstos se definieron como una reparación de las lesiones en aproximadamente el 80% de las mujeres tratadas y del 30% en las no-tratadas. En base a estas estimaciones, se determinó que un tamaño de 28 pacientes en cada grupo (84 en total) sería suficiente para detectar una diferencia del 50% en la proporción de pacientes en las que se consigue una reparación de sus lesiones a los 6 meses de tratamiento, con un poder estadístico del 95%. De este modo, considerando la diferenciación del grupo de tratamiento en dos esquemas y la pérdida de información (establecida en aproximadamente el 10% de las participantes), el tamaño de muestra total estimado fue de 96 sujetos.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables continuas se expresaron como media con desviación estándar. Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante el test χ^2 o el test exacto de Fisher en el caso de las variables categóricas y el test de Kruskal-Wallis para las continuas. La significancia estadística se definió como un valor de p igual o menor a 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el software SAS 9.4. Debido a que el objetivo principal del estudio era evaluar la eficacia de Papilocare® frente al grupo control, los datos obtenidos en los esquemas A y B se combinaron en un único grupo, denominado grupo de tratamiento. Adicionalmente, se realizó un análisis predefinido de la reparación de las lesiones cervicales y del aclaramiento de VPH en el subgrupo de mujeres con infección por VPH AR, en el cual se incluyeron los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68 (9). El análisis se realizó en la población por intención de tratar modificada. Esta población corres-

ponde a las mujeres aleatorizadas que recibieron por lo menos una dosis del gel y de las que se obtuvieron, al menos, los datos iniciales y un valor del tratamiento relativo a la variable principal.

RESULTADOS

De las 101 pacientes que fueron aleatorizadas, se obtuvieron datos de 91 de ellas, los cuales permitieron analizar la eficacia del tratamiento (Fig. 1). De estas, 59 pacientes recibieron tratamiento (44 dentro del subgrupo VPH AR), mientras que 32 correspondían al grupo control (26 dentro del subgrupo VPH AR). Al inicio del estudio, las características demográficas de las pacientes de ambos grupos eran similares: en su mayor parte eran mujeres blancas (93,4% del total), con una edad media de $40,5 \pm 7,9$ años y un índice de masa corporal medio de $22,8 \pm 3,4$ kg/m² (Tabla I).

Reparación de las lesiones cervicales inducidas por VPH

Después de seis meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que presentó una citología cervical normal con una colposcopia concordante fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento respecto al grupo control (84,9% vs 64,5%, $p = 0,031$) (Fig. 2). Adicionalmente, las diferencias en el subgrupo VPH AR fueron más evidentes, con unos porcentajes del 84,9% y del 64,5% en los pacientes de los grupos de tratamiento y control respec-

tivamente ($p = 0,003$). Estas diferencias entre grupos se observaron también a los tres meses, tanto en la muestra total (78,0% vs 54,8%; $p = 0,023$) como en el subgrupo VPH AR (79,5% vs 52,0%; $p = 0,017$).

Aclaramiento de VPH

Después de seis meses, se observó una tendencia hacia un mayor aclaramiento de VPH en el grupo de tratamiento (59,6% [31/52 mujeres], sin datos de una de las pacientes) en comparación con el grupo control (41,9% [13/31 mujeres]). Sin embargo, el análisis estadístico determinó que la diferencia no era estadísticamente significativa ($p = 0,118$). Al analizar los dos grupos de tratamiento, se observó que el esquema B mostró diferencias significativas respecto al grupo control (75,9% vs 41,9%; $p = 0,008$), mientras que estas no se observaron en el esquema A (39,1% vs 41,9%; $p = 0,836$). En cuanto al subgrupo VPH AR, se determinó una tendencia a un mayor aclaramiento en el grupo tratamiento en comparación con el control (62,5% vs 40,0%; $p = 0,076$), siendo la diferencia estadísticamente significativa únicamente para el esquema B (81,8% vs 40,0%; $p = 0,004$).

Reepitelización cervical

Se observó una mayor puntuación de reepitelización cervical en las mujeres del grupo de tratamiento a los seis meses frente a los valores iniciales ($4,5 \pm 0,7$ vs $4,2 \pm 0,9$; $p = 0,001$) y también respecto a los obtenidos en el grupo

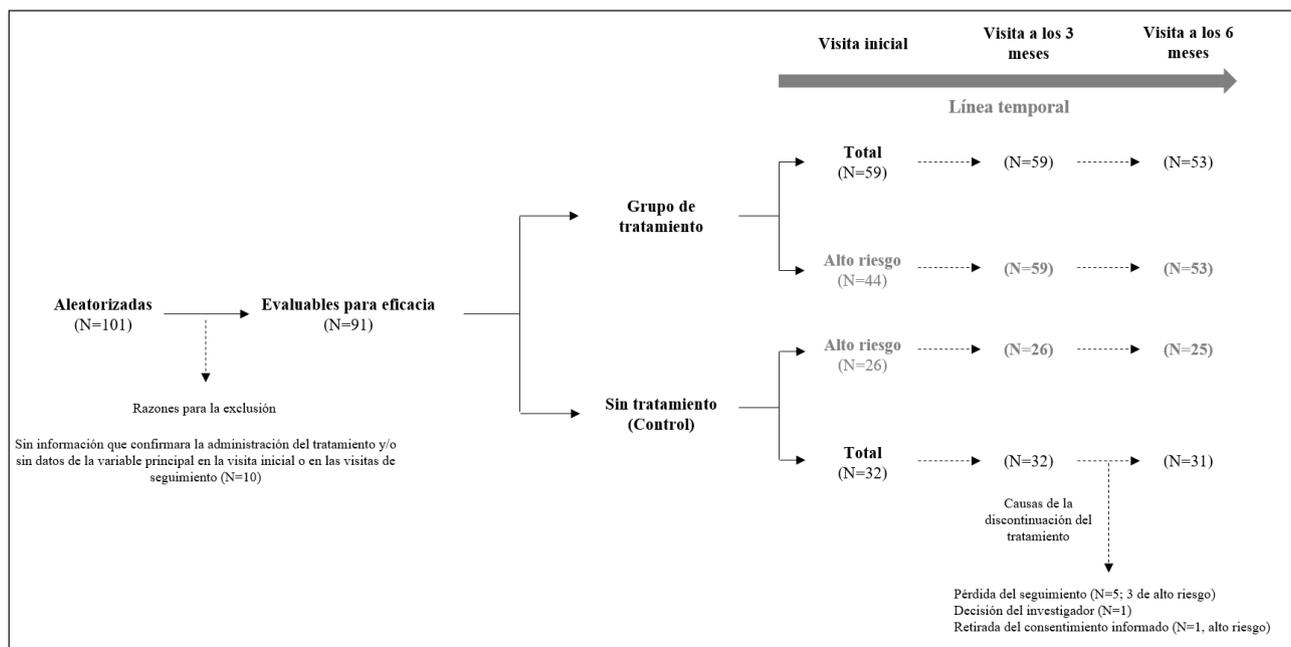


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.

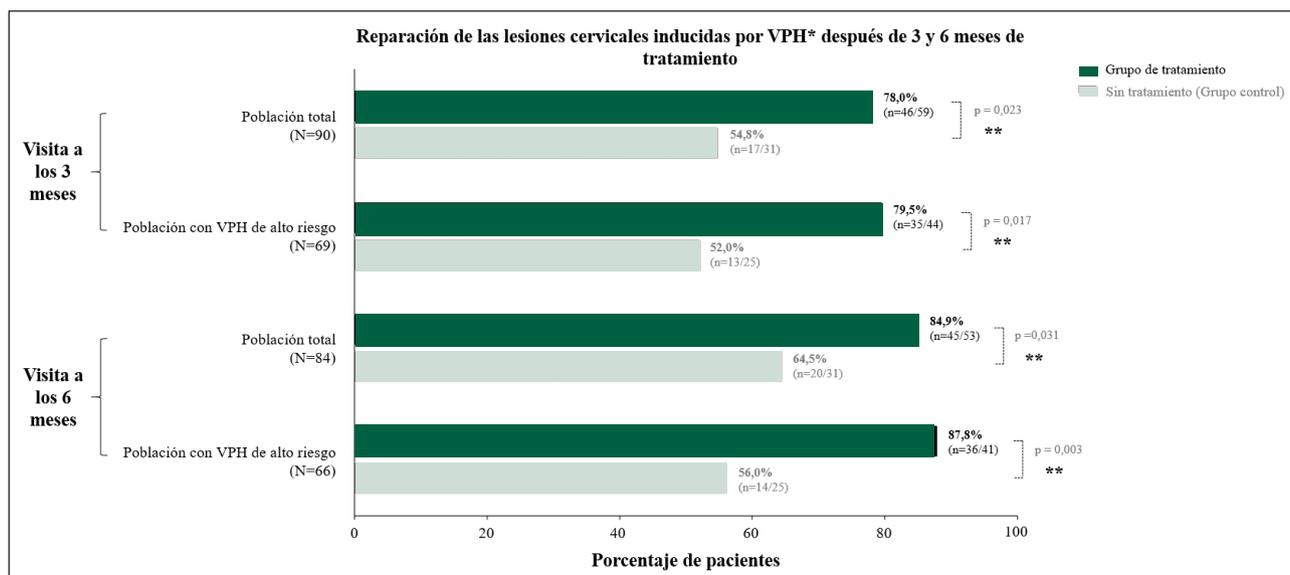


Figura 2. Reparación de las lesiones cervicales relacionadas con VPH después de 3 y 6 meses de tratamiento en la muestra total y en la de VPH de alto riesgo VPH, virus del papiloma humano. *Citología normalizada junto con observaciones colposcópicas concordantes. **Test χ^2 . Sin datos de una paciente del grupo de VPH de alto riesgo.

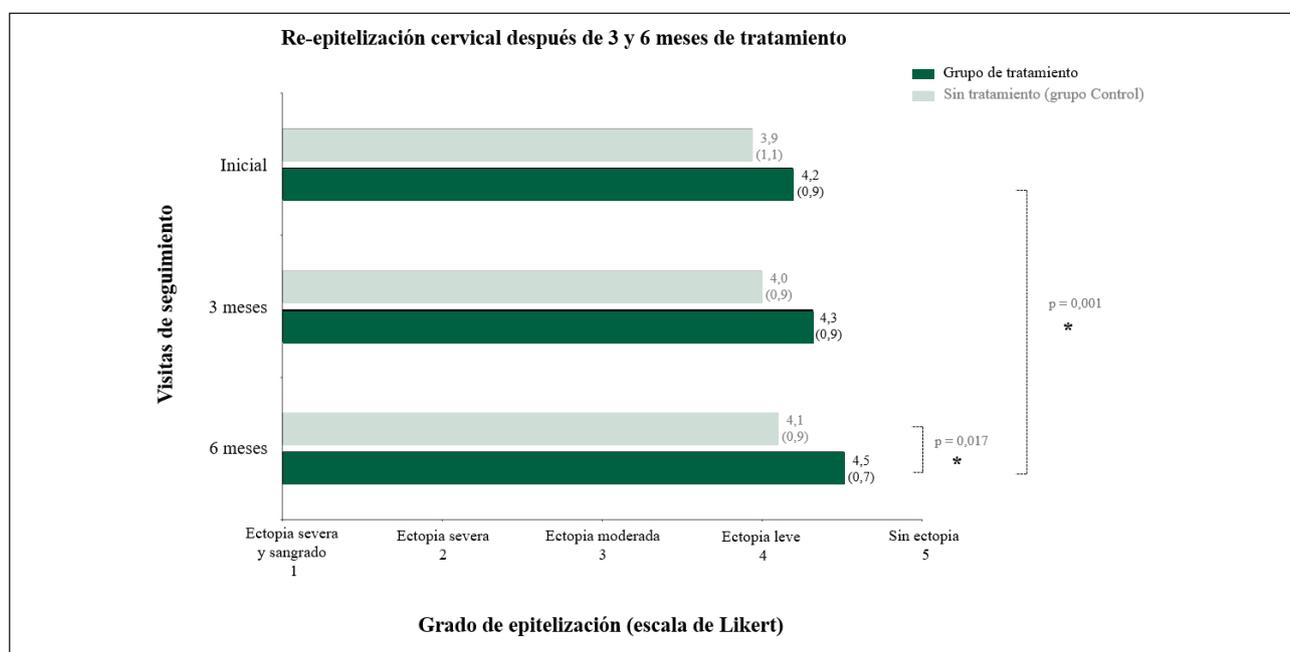


Figura 3. Cambios en la puntuación de reepitelización (escala tipo Likert) entre los valores iniciales y las visitas de 3 y 6 meses. Los valores se expresan como media con desviación estándar (entre paréntesis). *Test χ^2 .

control ($4,5 \pm 0,7$ vs $4,1 \pm 0,9$; $p = 0,017$) (Fig. 3). Así mismo, el porcentaje de pacientes que no presentaron ectopia fue más alto en mujeres que habían recibido tratamiento (desde el 45,8% inicial al 62,3% a los seis meses) que en el grupo control (del 37,5% al 35,5%). Esta diferencia entre grupos en cuanto a las pacientes sin ectopia se mostró significativa a los tres meses de tratamiento (52,5% grupo tratamiento vs 40,6% grupo control; $p = 0,013$).

Salud vaginal

En comparación con los valores de la visita inicial, el cambio porcentual en el índice de salud vaginal fue mayor después de tres y seis meses en el grupo de tratamiento ($2,5 \pm 13,1\%$ y $3,7 \pm 15,2\%$) que en el grupo control ($-0,1 \pm 10,8\%$ [$p = 0,249$] y $-1,3 \pm 12,3\%$ [$p = 0,067$]). Adicionalmente, se observó una tendencia a un mayor porcentaje de mujeres con mejoría de la salud vaginal en el grupo de

Tabla I.
Características clínicas y demográficas de las pacientes

	Grupo de tratamiento	Grupo control (sin tratamiento)	p
Edad, media \pm desviación estándar	41,4 \pm 8,2	38,8 \pm 7,0	0,249
Raza, n (%)			0,679
Blanca	56 (94,9)	29 (90,6)	
Hispana (latinoamérica)	3 (5,1)	3 (9,4)	
Índice de masa corporal, media (kg/m ²) \pm desviación estándar	22,8 \pm 3,6	22,8 \pm 3,3	0,179
Embarazos previos, media \pm desviación estándar	2,2 \pm 1,2	1,6 \pm 1,0	0,312
Abortos previos, media \pm desviación estándar	0,5 \pm 0,7	0,4 \pm 0,5	0,921
Partos vaginales, media \pm desviación estándar	1,7 \pm 0,9	1,1 \pm 0,6	0,776
Partos por cesárea, media \pm desviación estándar	0,4 \pm 0,7	0,4 \pm 0,5	0,778
Relaciones sexuales durante el último mes, media \pm desviación estándar	4,9 \pm 5,8	5,0 \pm 5,5	0,295

tratamiento en comparación con las mujeres no tratadas, tanto a los tres (41,4% vs 31,3%) como a los seis meses de seguimiento (42,3% vs 29,0%).

Estrés percibido

Las pacientes tratadas mostraron una tendencia a la disminución del estrés, del 21,1 \pm 8,8 en la visita inicial al 19,7 \pm 9,0 y 19,0 \pm 9,1 a los tres y seis meses respectivamente. Por el contrario, en el grupo control se observó un incremento desde el 17,7 \pm 7,2 hasta el 17,4 \pm 6,3 a los tres meses y el 20,7 \pm 9,8 a los seis meses. Así mismo, el número de pacientes que indicaron una mejoría en el nivel de estrés fue mayor a los tres y seis meses (35/56 pacientes [62,5%] y 29/50 pacientes [58,0%]) en las mujeres que recibieron tratamiento que en las del grupo control (15/31 pacientes [48,4%] y 11/28 pacientes [39,3%]).

Satisfacción con el producto

El 83,1% y el 86,5% de las pacientes tratadas con el gel vaginal mostraron satisfacción con el tratamiento en las visitas a los tres y seis meses, respectivamente. En la visita de los seis meses ninguna de las pacientes indicó algún descontento con el producto.

Adherencia al tratamiento

La adherencia del tratamiento fue del 93,2% a los tres meses, porcentaje que se incrementó hasta el 94,3% a los seis meses. El olvido (cuatro pacientes), la incomodidad (una paciente), gripe (una paciente) y la menstruación

(una paciente) fueron las causas de la no adherencia al tratamiento.

Tolerabilidad

El 11,5% de las mujeres (11/96) experimentó algún tipo de EA. De estas, nueve pertenecían al grupo de tratamiento, representando el 14,1% de pacientes de ese grupo. Siete de los 17 EA reportados se consideraron como posible o probablemente relacionados con el tratamiento, siendo la mayor parte de ellos (n = 6) de severidad leve o moderada (Tabla II). En tres de ellos fue necesaria una discontinuación temporal o permanente del tratamiento.

DISCUSIÓN

Aproximadamente el 30% de las mujeres españolas menores de 30 años son portadoras del VPH (23). La probabilidad de contagio disminuye con la edad, pasando del 47% entre los 15 y 19 años al 12% en las mujeres mayores de 45 años (24). El VPH es un factor etiológico necesario en el desarrollo de cáncer cervical (25,26). La Organización Mundial de la Salud ha incluido la erradicación de este cáncer entre sus objetivos estratégicos prioritarios a nivel global y a medio plazo (27). El objetivo de este estudio ha sido evaluar si Papilocare® ofrece mejores resultados frente a la estrategia de la observación clínica en la reparación de las lesiones cervicales de bajo grado, las cuales representan el primer paso en la historia natural del cáncer cervical (28).

Mediante el tratamiento conservador, la reparación de las LIE-BG es de aproximadamente el 59% durante los dos años posteriores al diagnóstico, con el 12,7% progresan-

Tabla II.
Incidencia y severidad de los eventos adversos reportados durante el periodo del ensayo en el brazo que recibió Papilocare®

	Total, n (%)
Eventos adversos reportados	17 (100,0)
Infecciones/infestaciones	8 (47,1)
Herpes zoster	2 (11,8)
Candidiasis	2 (11,8) ^a
Gripe	2 (11,8)
Vaginosis bacteriana	1 (5,9)
Infección del tracto urinario	1 (5,9)
Trastornos de la piel o subcutáneos	1 (5,9)
Erupciones	1 (5,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	6 (35,3)
Escozor o sensación de quemazón	4 (23,5) ^a
Intolerancia al producto	1 (5,9) ^a
Prurito vulvovaginal	1 (5,9) ^a
Neoplasma benigno, maligna o indeterminado	1 (5,9)
Cáncer de mama	1 (5,9)
Trastornos psiquiátricos	1 (5,9)
Ansiedad	1 (5,9)
Severidad de los eventos adversos	
Leve	11 (64,7)
Moderado	4 (23,5)
Severo	2 (11,8)
Eventos adversos graves	1 (5,9) ^b
Relación de los eventos adversos con Papilocare	
Probable	1 (5,9)
Posible	6 (35,3)
No relacionado	10 (58,8)

^aProbable o posiblemente relacionado con el producto en estudio (únicamente uno de los dos casos de candidiasis estuvo relacionado con Papilocare®). ^bNo relacionado con el producto en estudio

do a un alto grado en los cinco años subsiguientes a su detección (29). Adicionalmente, los tratamientos disponibles para el cáncer cervical comprometen gravemente la salud reproductora de la mujer. En una revisión sistemática de Cochrane, Kyrgiou y cols. (30) indicaron la existencia de un mayor riesgo de prematuridad en mujeres con neoplasias intraepiteliales cervicales, riesgo que se incrementa con los tratamientos ablativos y de escisión. El escenario actual es controvertido para el personal sanitario. Mientras una aproximación ablativa puede derivar

en resultados reproductivos negativos, la elusión del tratamiento se traduce en que en 12 de cada 100 pacientes la enfermedad progresará a una lesión de mayor gravedad. En el caso de España, las guías recomiendan la monitorización de la enfermedad (31,32).

Los datos obtenidos en este estudio respecto a la reparación de las lesiones de bajo grado con el gel superan de forma significativa a los obtenidos por la observación clínica, con 8 de cada 10 mujeres consiguiendo una reparación de sus lesiones. Por otro lado, los resultados de

aclaramiento de VPH AR observados a los seis meses por el gel duplican a los informados previamente en la literatura, los cuales indican un aclaramiento espontáneo en aproximadamente el 29% y 41% de los casos a los seis y 18 meses respectivamente (33). Esta diferencia tiene implicaciones clínicas importantes, dado que actualmente las únicas directrices que los facultativos pueden dictar a las pacientes se reducen a mantener su salud vaginal o, en el caso de las fumadoras, eliminar ese hábito. Así mismo, la ausencia de soluciones puede incrementar los niveles de estrés en muchas mujeres. En esta línea, los resultados de este estudio revelan tendencias diferentes respecto al estrés percibido entre ambos grupos, observándose un incremento en el grupo de control y una reducción en el grupo de tratamiento. Así pues, en vista de los resultados obtenidos en este estudio, Papilocare® se erige como una nueva estrategia recomendable para el manejo de las LIE-BG de cuello uterino provocadas por VPH AR.

Los resultados de este estudio han sido reproducidos en otros estudios independientes observacionales realizados en otros centros en España e Italia (34-36). La eficacia a los seis meses ha sido evaluada y confirmada en todos estos estudios, con una citología negativa y/o aclaramiento del VPH/reducción de carga viral que varía entre el 53% y el 72,5% al prescribir el gel vaginal.

Adicionalmente, el estudio observacional, multicéntrico, prospectivo y de cohorte única PAPILOBS (#NTC04199260) demostró una reparación de las lesiones cervicales de bajo grado y un aclaramiento de VPH en el 68% y 58% de las pacientes con VPH AR respectivamente (36). Por tanto, los datos obtenidos en este estudio son consistentes con los observados en la práctica clínica habitual, especialmente en pacientes con VPH AR (35). Por otra parte, en este ensayo, el grado de reepitelización cervical fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo control. Este efecto fue también observado en un estudio piloto de 21 pacientes asintomáticas sin infección de VPH, en el que las mujeres tratadas con el gel obtuvieron un mayor grado de reepitelización, incrementando de 3,1 a 4,4 (15). Del mismo modo, Gálvez y cols. (12) señalaron una mejoría del 20% respecto a los valores iniciales en la reepitelización cervical en mujeres con infección de VPH, pero con ausencia de lesiones, tratadas con el gel vaginal (3,8 vs 4,5).

Dado que los efectos adversos en este estudio fueron leves o moderados y no provocaron el abandono del tratamiento, se puede concluir que el tratamiento con Papilocare® es seguro. De hecho, la mayor parte de las participantes mostraron su satisfacción con el tratamiento, con una adherencia terapéutica por encima del 90%.

Sin embargo, este estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, la falta de información respecto a los cofactores, tales como el tabaquismo, que contribuyen a la progresión de la infección por VPH al cáncer cervical (37), o

el ajuste de todos los análisis a partir de las covariables, las cuales podrían haber evitado las interferencias potenciales en la interpretación de los resultados. En segundo lugar, el uso de la citología y una colposcopia concordante para la evaluación de la reparación de las lesiones. No se realizaron biopsias dado que todas las mujeres presentaron alteraciones citológicas de bajo grado con colposcopia normal o con cambios de primer grado. Esta aproximación en el estudio de las lesiones coincide con las recomendaciones establecidas en las guías de práctica clínica (31,38). Además, la biopsia puede modificar la historia natural de la lesión. Otra limitación es que la concordancia colposcópica y la evaluación de la reepitelización se realizaron mediante un protocolo no cegado, lo cual puede derivar en un sesgo de los resultados. Además, se incluyó un “aclaramiento parcial” en la evaluación del aclaramiento, de acuerdo al concepto de que una lesión relacionada con el virus está habitualmente causada por un subtipo viral a pesar de la presencia de múltiples variantes de VPH (39). Esta aproximación se apoya en que la combinación entre el aclaramiento de uno de los subtipos oncogénicos de VPH y la regresión de la lesión es indicativa de que el virus causante ha sido eliminado. Sin embargo, el riesgo de desarrollar futuras lesiones intraepiteliales se mantiene si alguno de los subtipos de VPH residual es de AR. Por otro lado, debido a la naturaleza exploratoria del estudio y a la consecuente determinación del tamaño muestral, el número de pacientes fue insuficiente para identificar diferencias estadísticamente significativas en algunas de las variables secundarias del estudio en las que se observaron claras tendencias positivas. Adicionalmente, en este primer estudio, se analizaron todas las mujeres y no únicamente las que estaban infectadas por VPH AR, con el objetivo de extrapolar los resultados a la población general. Ensayos clínicos que se encuentran actualmente en curso han incluido únicamente mujeres con VPH AR (PAPILOCAN [#NCT04210336] y PALOMA II [#NTC04199078]). A pesar de todas estas limitaciones, las comparaciones realizadas con el tratamiento convencional utilizado en la práctica clínica habitual resultan muy útiles, dado que muestran evidencia de que se necesitan nuevas intervenciones en el tratamiento del VPH.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con Papilocare® ha demostrado un beneficio clínico mayor que la observación clínica convencional en pacientes con VPH, especialmente para aquellas con VPH AR. Se ha mostrado una eficacia significativamente mayor en la reparación de las lesiones cervicales de bajo grado asociadas al virus y una tendencia positiva en un mayor aclaramiento del VPH después de seis meses de tratamiento. Así mismo, el gel vaginal presenta un buen perfil de seguridad y tolerabilidad, confiriendo beneficios

adicionales tales como un incremento importante en la reepitelización cervical, una reducción del estrés percibido y una alta adherencia terapéutica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a todas las personas e instituciones que han colaborado en la realización de este proyecto, incluyendo a Dr. Juan Carlos Martínez Escoriza del Hospital General Universitario, Alicante, España; a Dr. Juan José Hernández, Dr. Ester Martínez y Dr. Gema Aguión del Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España; a Dr. Jessica Martín, Dr. Carmen González, Dr. José Carlos Vilches y Dr. Laura López del Hospital Quironsalud, Málaga, España, por su cooperación como coinvestigadores; a Dr. Alfonso Alba del Instituto de Estudios Celulares y Moleculares, Lugo, España, por su excelente trabajo en el laboratorio centralizado; a Dr. Fernando Losa por sus contribuciones durante la redacción del manuscrito; a Andrea Moral (jefa de proyecto de la CRO Adknoma Health Research SL, Barcelona, España) por su inestimable soporte operativo durante todo el estudio; a Pablo Vivanco (medical writer de la consultora científica Meisys) por su participación en la elaboración del manuscrito; y a Procure Health Iberia SL por apoyar financieramente el proyecto y su total transparencia en todos los procesos.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por Procure Health Iberia SL.

CONFLICTOS DE INTERÉS

J.C. declara que ha recibido ayudas de viaje y/o trabajo y/u honorarios por conferencias y/o gastos de consultoría de Genómica, GSK, Merck, Procure Health, Qiagen, Roche y SPMSD. L.S. declara que ha recibido honorarios por conferencias y consultoría de Shionogi, Iprad y Procure Health. A.C.L. declara que ha recibido honorarios por consultoría de Procure Health. S.P.G. declara que ha recibido ayudas de viaje y/o investigación y/u honorarios por conferencias y/u honorarios de asesoría científica y consultoría de Isdín, Pfizer, Servier, Amgen, MSD, Kern-Gynea, Casen Recordati, Sandoz, Procure Health, Bayer, Lacer, Shionogi, GSK, Bioiberica, Theramex, Gedeon Richter, Iprad, Seid, Ordesa y Zambon. S.P. declara que tiene una relación financiera (como asesor científico, miembro del consejo asesor o consultor) con Pfizer, Amgen, MSD, Sandoz, Procure Health, Bayer, MSD, Serelys y Shionogi. Adicionalmente, ha recibido ayudas de investigación u honorarios como orador o miembro del consejo asesor de Servier, Pfizer, Abbott, Shionogi, Amgen, Novo Nordisk, Theramex,

Bayer Healthcare, Serelys y Gedeon Richter. D.D. declara que ha recibido honorarios por conferencias y consultoría de Sanofi Pasteur, MSD y Procure Health. C.C.-M. declara que ha recibido honorarios por conferencias de Bayer y una ayuda para asistencia a congresos de GSK. P.C. declara que ha recibido ayudas de viaje, de registro en conferencias y/u honorarios por conferencias y/o consultoría de Genómica, GSK, MSD, Abex, Shionogi, Amgen, Lacer y Pfizer. J.d.l.F. declara que ha recibido ayudas de viaje y/o investigación y/u honorarios por conferencias y/consultoría de GSK, Merck, Procure Health, Roche, SPMSD, Italfármaco, Adamed, Pfizer y Effik. J.A.L. declara que ha recibido honorarios por conferencias de Procure Health, Gedeon Richter y Sanofi. C.V. declara que ha recibido honorarios por conferencias de Procure Health.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). Accedido el 20 de mayo de 2020.
2. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
3. McBride E, Tatar O, Rosberger Z, et al. Emotional response to testing positive for human papillomavirus at cervical cancer screening: a mixed method systematic review with meta-analysis. *Health Psychol Rev* 2020;1-35
4. Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer F, 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;293:391-8.
5. Need for safe, non-surgical treatment for clearing human papilloma virus (HPV). Disponible en: <https://livbio.co.uk/need-for-safe-non-surgical-treatment-for-clearing-human-papilloma-virus-hpv/>. Acceso el 17 de septiembre de 2020.
6. Lee JH, Kim HL, Lee MH, et al. Asiaticoside enhances normal human skin cell migration, attachment and growth in vitro wound healing model. *Phytomedicine* 2012;19:1223-7.
7. Møller MS, Goh YJ, Viborg AH, et al. Recent insight in α -glucan metabolism in probiotic bacteria. *Biologia* 2014;69:713-21.
8. Couto S. Evaluation of Coriolus versicolor supplementation in HPV patients. *Clin J of Mycology* 2007;2:2-5.
9. Shukla S, Bharti AC, Hussain S, et al. Elimination of high-risk human papillomavirus type HPV16 infection by 'Praneem' polyherbal tablet in women with early cervical intraepithelial lesions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1701-9.
10. Scardamaglia P, Carraro C, Mancino P, et al. Efficacia del carbosime-tilbetaglucano nella regressione delle alterazioni citologiche cervicali di basso grado HPV correlate. *Minerva Ginecol* 2010;62:389-94.
11. Palacios S, Losa F, Dexeus D, et al. Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelialization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health* 2017;17:21.
12. González SP, Serrano L, Cortés J, et al. Effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelialization and vaginal microbiota in HPV-positive women: EPICERVIX pilot study. *Academic Journal of Health Science* 2022;37:132-8.
13. Egawa N, Egawa K, Griffin H, et al. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses* 2015;7:3863-90.
14. Trejo SOA, Solórzano CJM, Lopez VJL et al. Ectropión cervical: factor de riesgo para lesiones precursoras y cáncer cervicouterino. *Arch Med Actual Trac Gen Inf.* 2014;6(11).

15. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015;5:16865.
16. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PLoS One* 2016;11:e0153274.
17. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res* 2017;179:168-82.
18. Zhou ZW, Long HZ, Cheng Y, et al. From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. *Front Microbiol.* 2021;12:767931.
19. Solomon D, Dravey D, Kurman R, et al, Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
20. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012;120:166-72.
21. Bachmann GA, Notelovitz M, Kelly SJ, et al. Long term nonhormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality* 1992;8:3-8.
22. Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol* 2006;9:86-93.
23. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, 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.
24. Muñoz N, Méndez F, Posso H, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004;190:2077-87.
25. Walboomers JM, JacobsMV, ManosMM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
26. Hernández Aguado JJ, De La Fuente Valero J, Ramírez Mena M. Prevención primaria del virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2019;62:266-280.
27. World Health Organization. WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/call-to-action-eliminationcervical-cancer/en/>. Acceso el 21 de mayo de 2020.
28. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:205-42.
29. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011;128:2898-910.
30. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012847.
31. Torné A, del Pino M, Cusidó M, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol* 2014;57:1-53.
32. Ministerio de Salud del Gobierno de España. Population screening plans in cancer. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadoCancer.html>. Acceso el 21 de mayo de 2020.
33. Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, et al, POBASCAM Study Group. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007;96:1419-24.
34. Criscuolo AA, Sesti F, Piccione E, et al. Therapeutic efficacy of a coriolus versicolor-based vaginal gel in women with cervical uterine high-risk HPV Infection: A retrospective observational study. *Adv Ther.* 2021;38:1202-11
35. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D, et al. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in high-risk HPV infected patients: results of different studies. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:15-6.
36. Serrano L, González MC. Resultados en el manejo del VPH con lesión de bajo grado. *Toko - Gin Pract* 2021;80:176-85
37. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24:S3/1-10.
38. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;320:674-86.
39. Venetianer R, Clarke MA, van der Marel J, et al. Identification of HPV genotypes causing cervical precancer using tissue-based genotyping. *Int J Cancer* 2020;146:2836-44.