

Con acceso a

Contenido adicional en línea

NOVENA EDICIÓN



ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA CLÍNICA

DISAIA
CREASMAN
MANNEL
MCMEEKIN
MUTCH

ELSEVIER

NOVENA EDICIÓN

ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA CLÍNICA

PHILIP J. DISAIA, MD

The Dorothy Marsh Chair in Reproductive Biology
Professor, Department of Obstetrics and Gynecology
University of California, Irvine College of Medicine
Irvine, California
UCI Medical Center
Orange, California

WILLIAM T. CREASMAN, MD

Distinguished University Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

ROBERT S. MANNEL, MD

Professor
Division of Gynecologic Oncology
Stephenson Cancer Center
University of Oklahoma Health Sciences Center
Oklahoma City, Oklahoma

D. SCOTT McMEEKIN, MD (†)

Presbyterian Foundation Presidential Professor
University of Oklahoma Health Sciences Center
Oklahoma City, Oklahoma

DAVID G. MUTCH, MD

Ira C. and Judith Gall Professor of Obstetrics
and Gynecology
Department of Obstetrics and Gynecology
Vice Chair of Gynecology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

†Fallecido.

ELSEVIER

Clinical Gynecologic Oncology

Copyright © 2018 by Elsevier, Inc. All rights reserved

Previous editions copyrighted 2012, 2007, 2002, 1997, 1993, 1989, 1984, 1981

ISBN: 978-0-323-40067-1

This translation of *Clinical Gynecologic Oncology*, 9th edition, by Philip J. DiSaia, William T. Creasman, Robert S. Mannel, D. Scott McMeekin and David G. Mutch, was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Clinical Gynecologic Oncology*, 9th edición, de Philip J. DiSaia, William T. Creasman, Robert S. Mannel, D. Scott McMeekin y David G. Mutch, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Oncología ginecológica clínica, 9.ª edición, de Philip J. DiSaia, William T. Creasman, Robert S. Mannel, D. Scott McMeekin y David G. Mutch

© 2018 Elsevier España, S.L.U., 2002

ISBN: 978-84-9113-308-7

eISBN: 978-84-9113-313-1

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendados sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidas en esta obra.

Revisión científica:

Aureli Torné Bladé

Jefe de la Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital Clínic (Barcelona)

Profesor asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona (Barcelona)

Marta del Pino Saladrigues

Especialista sénior, Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital Clínic (Barcelona)

Profesora asociada, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona (Barcelona)

Blanca Gil Ibáñez

Especialista, Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital Clínic (Barcelona)

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B. 12.389-2018

Impreso en España

Queremos dedicar este libro al recuerdo de nuestro amigo, compañero y coeditor, el Dr. Scott McMeekin, que recientemente perdió su propia batalla contra el cáncer a los 51 años de edad. Sin duda, los lectores de este libro estarán familiarizados con su nombre, ya que fue autor de más de cien publicaciones en el campo de la oncología ginecológica, y su conocimiento experto en el cáncer de útero lo situó al frente del grupo que definió el tratamiento de referencia para esta enfermedad. Su dedicación a ayudar a mujeres con neoplasias ginecológicas solo fue superada por su dedicación a su esposa, Cathy, a sus hijos, Charlotte, Jackson y Remy, y a sus afectuosos padres, Donald y Charlene. Aunque aprovecharemos sus contribuciones científicas en los años venideros, todos echaremos en falta su presencia.

COLABORADORES

Sheri A. Babb, MS, CGC

Genetic Counselor, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

Genes y cáncer: consejo genético y conducta clínica

Floor J. Backes, MD

Assistant Professor, Division of Gynecologic Oncology, James Cancer Hospital, Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio

Papel de la cirugía mínimamente invasiva en las neoplasias malignas ginecológicas

Emma L. Barber, MD

Clinical Fellow, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

Enfermedad trofoblástica gestacional

Wendy R. Brewster, MD, PhD

Director Center for Women's Health Research, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

Epidemiología: términos estadísticos frecuentes y análisis de estudios clínicos

Dana M. Chase, MD

Assistant Professor, Creighton University School of Medicine, University of Arizona College of Medicine at St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona

Cuidados paliativos y calidad de vida

Christina S. Chu, MD

Associate Professor, Division of Gynecologic Oncology, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania

Principios básicos de quimioterapia

Daniel L. Clarke-Pearson, MD

Robert A. Ross Professor of Obstetrics and Gynecology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

Complicaciones de la enfermedad y el tratamiento

David E. Cohn, MD

Professor, Division of Gynecologic Oncology, James Cancer Hospital, Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio

Papel de la cirugía mínimamente invasiva en las neoplasias malignas ginecológicas

Robert L. Coleman, MD

Professor, Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Cáncer invasivo de la vagina; Terapia dirigida y genética molecular

Larry J. Copeland, MD

Professor and William Greenville Pace III and Joann Norris Collins-Pace Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, James Cancer Hospital, The Ohio State University, Columbus, Ohio

Cáncer epitelial de ovario

Patricia A. Cronin, MD

Breast Service, Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

Enfermedades de la mama

William T. Creasman, MD

Distinguished University Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina

Adenocarcinoma del cuerpo uterino; Sarcoma de útero

Philip J. DiSaia, MD

The Dorothy J. Marsh Chair in Reproductive Biology

Director, Division of Gynecologic Oncology Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of California-Irvine College of Medicine, Orange, California

Masas anexiales; Genes y cáncer: consejo genético y conducta clínica

Kemi M. Doll, MD, MSCR

Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Washington, Seattle, Washington

Complicaciones de la enfermedad y el tratamiento

Eric L. Eisenhauer, MD

Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Director, Division of Gynecologic Oncology, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio

Cáncer epitelial de ovario

Jeffrey M. Fowler, MD

Professor, Division of Gynecologic Oncology, James Cancer Hospital, Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio

Papel de la cirugía mínimamente invasiva en las neoplasias malignas ginecológicas

Mary L. Gemignani, MD

Associate Attending Surgeon, Department of Surgery/Breast Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

Enfermedades de la mama

Camille C. Gunderson, MD

Assistant Professor, Gynecologic Oncology, Stephenson Cancer Center, University of Oklahoma, Oklahoma City, Oklahoma

Masas anexiales

Chad A. Hamilton, MD

Director, Division of Gynecologic Oncology, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland

Tumores de células germinales, del estroma y otros tumores ováricos; Cáncer de trompa de Falopio

Thomas J. Herzog, MD

Deputy Director, University of Cincinnati Cancer Institute, Vice Chair of Quality and Safety; Paul and Carolyn Flory Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio

Cáncer invasivo de la vulva

Erica R. Hope, MD

Walter Reed National Military Medical Center, Division of Gynecologic Oncology, Bethesda, Maryland

Cáncer de trompa de Falopio

Marilyn Huang, MD

Assistant Professor, Division of Gynecologic Oncology, Sylvester Comprehensive Cancer Center/University of Miami/Miller School of Medicine, Miami, Florida
Cáncer invasivo de la vagina

Lisa M. Landrum, MD, PhD

Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
Hiperplasia endometrial, tratamiento estrogénico y prevención del cáncer de endometrio

Robert S. Mannel, MD

Professor, Division of Gynecologic Oncology, Stephenson Cancer Center, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
Masas anxiales; Papel de la cirugía mínimamente invasiva en las neoplasias malignas ginecológicas

Charlotte S. Marcus, MD

Attending Physician, Division of Gynecologic Oncology, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland
Tumores de células germinales, del estroma y otros tumores ováricos

L. Stewart Massad, MD

Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Lesiones premalignas del cérvix uterino

Cara A. Mathews, MD

Assistant Professor, Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Infants' Hospital, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island
Lesiones preinfiltrantes de la vagina y la vulva, y procesos relacionados

G. Larry Maxwell, MD

Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Inova Fairfax Hospital; Assistant Director, Inova Schar Cancer Institute; Co-P.I., DOD Gynecologic Cancer Translational Research Center of Excellence; Professor, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Falls Church, Virginia
Cáncer de trompa de Falopio

D. Scott McMeekin, MD(†)

Presbyterian Foundation Presidential Professor, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
Sarcoma de útero

David Scott Miller, MD, FACOG, FACS

Amy and Vernon E. Faulconer Distinguished Chair in Medical Science, Director and Dallas Foundation Chair in Gynecologic Oncology, Professor of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Adenocarcinoma del cuerpo uterino

Bradley J. Monk, MD

Professor, Creighton University School of Medicine, University of Arizona College of Medicine at St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona
Cáncer de cérvix infiltrante; Cuidados paliativos y calidad de vida

David G. Mutch, MD

Judith and Ira Gall Professor of Gynecologic Oncology; Vice Chair of Gynecology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Genes y cáncer: consejo genético y conducta clínica; Apéndice A: Estadificación del cáncer en localizaciones ginecológicas; Apéndice B: Modificación de los criterios de terminología de eventos adversos (CTCAE); Apéndice C: Terapia con hemoderivados; Apéndice D: Recomendaciones sugeridas para el cribado de rutina del cáncer; Apéndice E: Terapia nutricional

Emily R. Penick, MD

Fellow, Division of Gynecologic Oncology, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland
Tumores de células germinales, del estroma y otros tumores ováricos

Stephen C. Rubin, MD

Professor and Chief, Division of Gynecologic Oncology, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania
Principios básicos de quimioterapia

Ritu Salani, MD

Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, James Cancer Hospital, The Ohio State University, Columbus, Ohio
Cáncer epitelial de ovario

Brian M. Slomovitz, MD, MS, FACOG

Sylvester Professor of Obstetrics and Gynecology and Human Genetics, Chief, Division of Gynecologic Oncology, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miller School of Medicine of the University of Miami, Miami, Florida
Cáncer invasivo de la vagina

Anil K. Sood, MD

Professor and Director, Ovarian Cancer Research, Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Terapia dirigida y genética molecular

John T. Soper, MD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Enfermedad trofoblástica gestacional

Krishnansu S. Tewari, MD

Associate Professor, University of California-Irvine College of Medicine, Division of Gynecologic Oncology, Orange, California
Cáncer en el embarazo; Cáncer de cérvix infiltrante

Joan L. Walker, MD

Professor of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
Hiperplasia endometrial, tratamiento estrogénico y prevención del cáncer de endometrio; Lesiones preinfiltrantes de la vagina y la vulva, y procesos relacionados

Lari B. Wenzel, PhD

Professor, Department of Medicine and Public Health, Associate Director, Population Science and Cancer Control, University of California, Irvine, California

Cuidados paliativos y calidad de vida

Shannon N. Westin, MD, MPH

Associate Professor, Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Terapia dirigida y genética molecular

Siu-Fun Wong, PharmD, FASHP, FCSHP

Associate Dean of Assessment and Scholarship, Professor, Chapman University School of Pharmacy, Irvine, California; Volunteer Clinical Professor of Medicine, University of California–Irvine, Irvine, California

Cuidados paliativos y calidad de vida

Catheryn M. Yashar, MD, FACR, FACRO

University of California, San Diego, Moores Cancer Center, Radiation Oncology, La Jolla, California

Fundamentos de la radioterapia ginecológica

Rosemary E. Zuna, MD

Associate Professor of Pathology, Pathology Department, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma

Hiperplasia endometrial, tratamiento estrogénico y prevención del cáncer de endometrio

Las ocho primeras ediciones de *Oncología ginecológica clínica* estuvieron impulsadas por una necesidad clara de un texto comprensible sobre el cáncer ginecológico y temas relacionados, dirigido principalmente a los profesionales que tuvieran contacto con este tipo de pacientes. En esas ediciones se hizo especial hincapié en los aspectos prácticos de la presentación clínica y en el tratamiento de estos problemas; en esta nueva edición hemos tratado de mantener el mismo objetivo. Al igual que en cualquier otro manual, los autores incorporan comentarios sobre sus propias experiencias acerca de muchas cuestiones, sobre todo en áreas en las que se ha empleado más de una estrategia de tratamiento. Por otra parte, los temas se tratan en profundidad y se complementan con extensas referencias a publicaciones actuales, de manera que el texto puede constituir un recurso integral para el estudio al tiempo que se puede utilizar como material de repaso.

Hemos mantenido la práctica de comenzar cada capítulo con un índice para orientar acerca de su contenido. En esta edición, tras estos índices, hemos añadido los puntos clave de los capítulos con el fin de destacar los temas más importantes. Los lectores observarán que se han incluido temas no abordados en ediciones anteriores y que otros se han ampliado. Algunos de estos contenidos son las nuevas recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes terminales; las directrices actuales sobre el tratamiento y la notificación de datos del cáncer de cuello uterino y de vulva, así como del cáncer de mama; una exposición más amplia de los principios básicos de las alteraciones genéticas en el cáncer; la aplicación de técnicas de cirugía laparoscópica en el tratamiento de las neoplasias ginecológicas, y las novedades acerca del cribado y la detección del cáncer de mama, cuello uterino y colon. Se ha incluido mucha más información con el fin de hacer el texto lo más práctico posible para el ginecólogo en ejercicio. Además, se han incorporado varios autores nuevos. La séptima edición contenía, por primera vez, fotografías en color de las piezas macroscópicas y microscópicas más relevantes para facilitar el estudio del lector; la presente edición se mantiene en esa misma línea. Asimismo, se continúa resaltando el contenido más importante para facilitar su revisión.

Por fortuna, muchas de las neoplasias ginecológicas malignas tienen una elevada tasa de curación. Esta tasa de éxito relativamente impactante con los cánceres ginecológicos puede atribuirse en gran medida al desarrollo de técnicas diagnósticas que permiten identificar

lesiones precancerosas; a la capacidad de aplicar modalidades terapéuticas altamente eficaces sin apenas repercusión en otras partes del cuerpo; a un mejor conocimiento de los patrones de diseminación de la enfermedad, y al desarrollo de unos tratamientos más sofisticados y eficaces de tumores que previamente tenían unos pronósticos muy desfavorables. Gracias a ello, las pacientes que hoy en día son diagnosticadas de un cáncer ginecológico pueden recibir un tratamiento más satisfactorio y lograr una supervivencia más larga que nunca. Este optimismo debe trasladarse de un modo realista a la paciente y a sus familiares. Sin embargo, hay que respetar la negativa de la paciente hasta que esté preparada para mantener una conversación sincera. A la hora de hablar del pronóstico, siempre debe introducirse algún elemento esperanzador dentro de los límites establecidos por la realidad y la posibilidad.

El médico debe estar preparado para tratar el cáncer conforme a los conocimientos actuales, y para relacionarse con la paciente y su familia de una manera compasiva y sincera. Las pacientes que padecen un cáncer ginecológico necesitan percibir seguridad y eficacia en sus médicos. A pesar de que, lamentablemente, los cánceres ginecológicos provocarán la muerte de algunas pacientes, se espera que la información recopilada en este libro ayude a aumentar la tasa de supervivencia al proporcionar a los médicos, tanto de atención primaria como especialistas, los conocimientos prácticos más actuales.

Nuestras ideas no son más que instrumentos intelectuales que utilizamos para comprender los fenómenos; hay que cambiarlas cuando han cumplido su función, del mismo modo que cambiamos un bisturí despuntado tras haberlo utilizado lo suficiente.

Claude Bernard (1813-1878)

Algunos pacientes, aunque son conscientes de que su situación es peligrosa, recobran la salud por el simple hecho de estar satisfechos de la bondad de su médico.

Hipócrates (440-370 a. C.)

Philip J. DiSaia, MD
William T. Creasman, MD
Robert S. Mannel, MD
D. Scott McMeekin, MD
David G. Mutch, MD

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer el asesoramiento y las aportaciones que hemos recibido de varios compañeros, entre ellos Michael A. Bidus, Wendy R. Brewster, Dana Chase, Christina S. Chu, Daniel L. Clarke-Pearson, Robert L. Coleman, Larry J. Copeland, Eric Eisenhauer, Jeffrey Fowler, Mary L. Gemignani, Emily M. Ko, Robert S. Mannel, Cara Mathews, D. Scott McMeekin, David Miller, Bradley J. Monk, David G. Mutch, G. Scott Rose, Stephen C. Rubin, Ritu Salani, Jeanne Schilder, Brian M. Slomovitz, John T. Soper, Frederick B. Stehman, Krishnansu S. Tewari, Joan Walker, Lari B. Wenzel, Siu-Fun Wong, Catheryn Yashar y Rosemary E. Zuna. También queremos dar las gracias especialmente a Lucy DiGiuseppe y, sobre todo, Lisa Kozik por su diligente ayuda administrativa a la hora de preparar el manuscrito, y a David F. Baker, Carol Beckerman, Richard Crippen, Susan Stokskopf y David Wyer por sus excelentes y creativas contribuciones en muchas de las ilustraciones creadas para este libro.

Estamos muy agradecidos por los sinceros y concienzudos esfuerzos de Kate Dimock, Rebecca Gruliow, Teresa McBryan, Ashley Miner y Beula Christopher, de Elsevier, por hacer realidad este libro. Han iluminado y allanado con prudencia nuestro camino para que este material haya logrado recorrer la gran distancia existente entre ser una simple idea y convertirse en un fascinante libro de referencia.

Los Dres. Mannel, McMeekin y Mutch queremos dar las gracias a los Dres. DiSaia y Creasman, y reconocer su constante e infatigable orientación a lo largo de nuestras carreras; ellos han sido los modelos que seguir en nuestra vida profesional y personal.

Lesiones premalignas del cérvix uterino

L. Stewart Massad, MD

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Historia natural

Epidemiología

Vacunación frente al virus del papiloma humano

Cribado

Principios básicos de la estrategia frente a los resultados anormales en las pruebas de cribado

Estrategia frente a los resultados anormales en las pruebas de cribado del cáncer cervical

Estrategia frente a los resultados anormales en las mujeres jóvenes

Citología no satisfactoria

Mujeres con citología cervical negativa y prueba del virus del papiloma humano positiva

Atipia en células escamosas de significado indeterminado (ASC-US)

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)

Atipia en células escamosas que no permite excluir HSIL (ASC-H)

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)

Atipia de células glandulares (ACG)

Células endometriales en mujeres menopáusicas

Estrategia tras la colposcopia

Estrategia en las mujeres que no presentan lesiones o que muestran lesiones de CIN1 en la colposcopia

Estrategia en las mujeres con lesiones de CIN2 o CIN3

Tratamiento de las lesiones cervicales

Estrategia frente a los resultados anormales durante el embarazo

Direcciones futuras

PUNTOS CLAVE

1. Para la progresión hacia el cáncer de cérvix uterino es necesaria la expresión persistente del virus del papiloma humano (VPH).
2. La vacunación frente al VPH puede erradicar el cáncer cervical.
3. El cribado del cáncer cervical en la actualidad depende en gran medida de la evaluación del VPH.
4. La expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) tiene una sensibilidad similar al de la evaluación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y una especificidad mayor.
5. Las directrices relativas al cribado han cambiado de manera muy importante debido al uso del co-test (citología y prueba de VPH) y al aumento de los intervalos entre las pruebas de cribado.

El cáncer cervical era hasta hace poco el tumor maligno más frecuente en las mujeres. Está entre los tumores malignos más prevenibles y en la actualidad se ha convertido en un tumor infrecuente entre las mujeres que participan en programas de prevención o cribado del cáncer cervical. No obstante, en Estados Unidos se diagnostican anualmente alrededor de 100.000 lesiones premalignas, lo que sigue representando un problema de enorme importancia. Tras el tremendo avance que supuso la introducción de la citología de cribado hace ya 50 años, las tasas del cáncer cervical se siguen reduciendo en aproximadamente el 1% anual. El seguimiento detallado de las directrices basadas en la evidencia es un elemento clave para mantener estos avances. Los programas efectivos reflejan las iniciativas organizadas de salud pública fundamentadas en la educación de las pacientes y los clínicos, en la vacunación frente a los tipos del VPH causantes del cáncer cervical, en la realización de pruebas de cribado mediante citología y determinación del VPH, en la realización de colposcopia en las pacientes con resultados anormales en las pruebas de cribado y en el tratamiento de la zona de transformación cervical de las mujeres con lesiones precursoras del cáncer.

HISTORIA NATURAL

La práctica totalidad de los casos de cáncer de cérvix uterino se origina a partir de infecciones persistentes por el VPH (fig. 1.1). La Agency for Research on Cancer ha designado como carcinógenos

12 tipos del VPH: VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 y -59. Tal como han descrito Halc y cols., también hay otros ocho tipos que han sido designados como posible o probablemente carcinógenos: VPH-26, -53, -66, -67, -68, -70, -73 y -82. Hasta el momento se han identificado casi 200 tipos de VPH. La asignación de un nuevo genotipo está basada en la secuenciación del ADN y comparte menos del 90% de homología del ADN en los dominios L1, E6 y E7, en comparación con los tipos conocidos de VPH.

El VPH-16 es el virus más oncogénico y representa el agente causal de más del 50% de los cánceres cervicales. El VPH-18 se observa en el 10% de los cánceres cervicales y desempeña una función especialmente importante en la génesis del adenocarcinoma. Los VPH tipo 31, 33 y 45 están relacionados con aproximadamente el 5% de los cánceres cervicales. Los demás tipos son menos oncogénicos, pero su participación se ha demostrado en los grandes estudios de tipificación del cáncer cervical. El VPH-18 y el VPH-45 (relacionado con el anterior) se observan con mayor frecuencia en los casos de cáncer cervical que afectan a mujeres jóvenes.

La infección por el VPH causa el cáncer a través de múltiples mecanismos, pero la interacción entre los oncogenes E6 y E7 del VPH, y las proteínas p53 y pRb tiene un carácter crítico. A través de la inactivación o activando la degradación de sus objetivos, las proteínas E6 y E7 eliminan la vigilancia genética y facilitan la pérdida del control del ciclo celular,

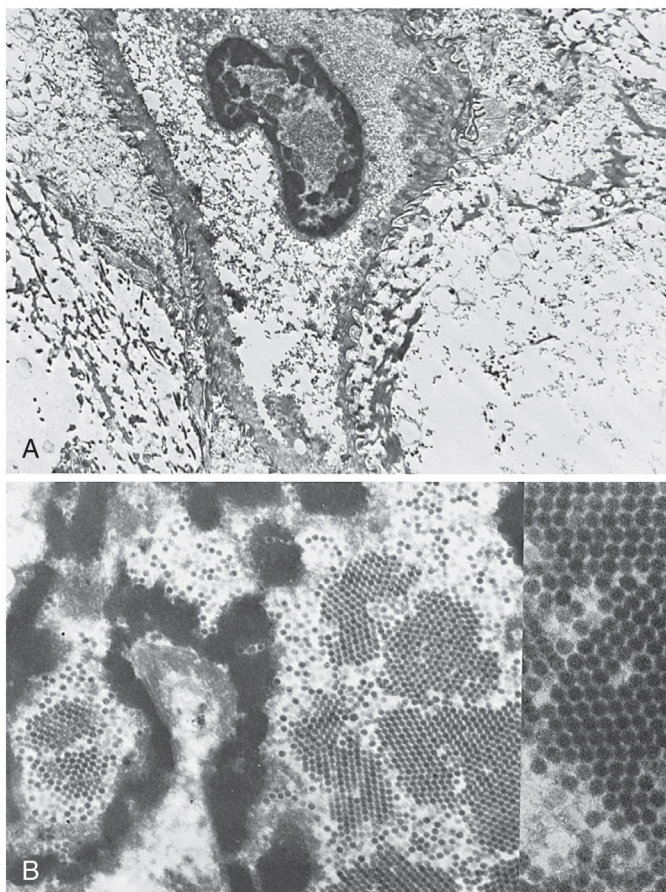


FIGURA 1.1 **A**, Células coilocitóticas con viriones intranucleares ($\times 6.900$). **B**, Partículas del virus del papiloma humano. Se puede observar el patrón intranuclear cristalino («en panal de abejas») de los viriones ($\times 20.500$). Véase el recuadro ($\times 80.000$). (Cortesía de Alex Ferenczy, MD, Montreal, Canadá.)

lo que da lugar a la acumulación de mutaciones y a la aparición final de un cáncer infiltrante. Las proteínas E6 y E7 del VPH-16 se unen a sus dianas con una afinidad mayor que las correspondientes a otros tipos de VPH, lo que puede explicar —al menos en parte— su mayor oncogenicidad. Las infecciones persistentes inducen el cáncer a través de varios pasos: la infección inicial de las células epiteliales basales da lugar al establecimiento del anillo cromosómico del VPH a partir del cual se elaboran las proteínas carcinógenas, al tiempo que en el epitelio en fase de maduración tiene lugar la producción de los viriones. La disrupción del anillo cromosómico, a menudo en la región reguladora E2 del VPH, permite la integración de las secuencias E6 y E7 en el genoma de la célula huésped. La acumulación de mutaciones da lugar a cambios nucleares que son visibles citológicamente en forma de una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL, *high-grade squamous intraepithelial lesion*) e histológicamente en forma de una neoplasia cervical intraepitelial (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*) de alto grado (fig. 1.2). La selección de las vías de infiltración y metástasis a través de mutaciones adicionales y de la metilación de los genes da lugar a la evolución hacia el cáncer. La infección por múltiples tipos de virus no parece incrementar el riesgo de cáncer y en los casos en los que las infecciones múltiples incluyen el VPH-16, la mayor parte de las lesiones se debe precisamente a este virus. Las infecciones existentes por el VPH no parecen predisponer ni proteger respecto a la infección por otros tipos no relacionados.

La transmisión vertical del VPH desde la madre al recién nacido ha sido documentada en el Finnish VPH Family Study, pero no parece ser el resultado de la infección cervical, dado que en los lactantes mayores de 2 años de edad únicamente se observa la infección

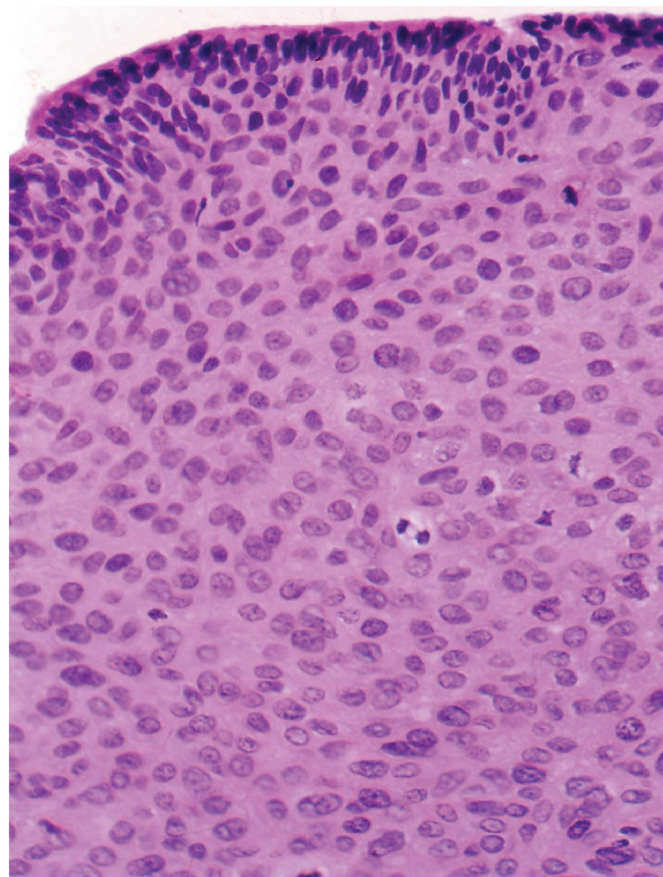


FIGURA 1.2 Lesión de neoplasia intraepitelial cervical con múltiples imágenes de mitosis.

genital por el VPH en el 1,5% de los casos; esto quiere decir que las infecciones por VPH de los progenitores no incrementan el riesgo de infección VPH en el recién nacido.

A pesar de que la abstinencia sexual a lo largo de toda la vida protege frente a la infección genital por el VPH, el comportamiento sexual sin coito puede transmitir el virus y, por otra parte, la exposición del varón modula el riesgo en la mujer. Por ejemplo, en un estudio se observó que las esposas de hombres que mantenían sexo con prostitutas presentaban un riesgo de cáncer cervical superior al de las esposas de hombres que no mantenían relaciones sexuales con prostitutas, así como también que el riesgo de cáncer cervical es mayor en las mujeres cuyos maridos tienen más parejas sexuales. También presentan riesgo las mujeres que únicamente han tenido relaciones sexuales recientes con otras mujeres, aunque dicho riesgo puede ser claramente inferior al de las mujeres heterosexuales. El uso del preservativo no es un elemento de protección completa frente a la infección por el VPH, dado que este deja sin cubrir amplias áreas del área genital, aunque parece acelerar la eliminación de las infecciones por el VPH. La circuncisión masculina reduce —pero no elimina— los riesgos de infección por el VPH y de cáncer. Por estas razones, todas las mujeres con antecedentes de relaciones sexuales (incluso aquellas que no han mantenido relaciones sexuales en los últimos años) presentan riesgo de cáncer cervical y deben ser evaluadas mediante los estudios de cribado hasta que tengan múltiples resultados negativos en dichos estudios.

A pesar de la elevada frecuencia de la infección por el VPH, la mayor parte de las mujeres infectadas por los tipos carcinógenos del VPH (incluyendo el VPH-16) no desarrolla cáncer cervical. Es más, la mayoría de las infecciones son eliminadas por mecanismos inmunológicos. El VPH es un virus intraepitelial cuya eliminación requiere el reconocimiento de la infección por parte de la inmunidad mediada por células.

Aproximadamente, la mitad de las nuevas infecciones se eliminan en el transcurso de los 6 primeros meses y la otra mitad al final del primer año desde la infección primaria. La eliminación de la infección se asocia a un incremento de las células CD8+ y a una disminución en el número de las células T reguladoras en el estroma subyacente. El tratamiento del cérvix acelera la eliminación de la infección y reduce el riesgo posterior de adquisición de nuevas infecciones por el VPH. La distribución de la infección por el VPH en pacientes en las que se ha realizado una histerectomía demuestra que los tipos VPH-16 y VPH-18 tienen una mayor predilección por el epitelio cervical, en comparación con el epitelio vaginal, mientras que los tipos de VPH menos oncogénicos son predominantes en la vagina en estas mujeres histerectomizadas.

La persistencia del VPH es necesaria para la progresión de la infección hacia el cáncer, de manera que en los casos en los que se consigue la eliminación de la infección disminuye el riesgo de cáncer. Característicamente, las nuevas infecciones en las mujeres más mayores no evolucionan hacia la enfermedad premaligna o hacia el cáncer y, por otra parte, las mujeres que eliminan las infecciones por VPH oncogénicos muestran un riesgo menor de lesiones subsiguientes de CIN de alto grado. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes en lo que se refiere a la interrupción de las pruebas de cribado. No obstante, el proceso de envejecimiento parece acompañarse de una senescencia inmunitaria, de manera que muchas infecciones por el VPH en las mujeres de edad avanzada son atribuibles a la reactivación de una infección adquirida previamente y que persiste en forma latente. El uso de anticonceptivos orales reduce la eliminación de esas infecciones.

A pesar de que es escasa la información relativa a los factores de persistencia del VPH y de la progresión de la infección por el VPH hacia cáncer infiltrante, se conocen algunos factores de riesgo. La infección por el VPH en un cérvix con metaplasia activa incrementa el riesgo, lo que se refleja en las observaciones epidemiológicas que indican que la edad temprana de la mujer en el momento de la realización del primer coito tiene relación con el cáncer. El tabaquismo está relacionado tanto con la CIN como con el cáncer cervical. En el moco cervical se han identificado benzopirenos y la interacción de los carcinógenos del tabaco con los VPH oncogénicos incrementa sustancialmente el riesgo. El tabaquismo también disminuye la eliminación del VPH mediado por el sistema inmune. El adenocarcinoma cervical y el adenocarcinoma *in situ* (AIS, *adenocarcinoma in situ*) han sido relacionados con el uso de anticonceptivos orales. Por otra parte, las deficiencias en ciertos nutrientes, como el folato, han presentado relación con la oncogénesis cervical, aunque este problema es infrecuente en las mujeres estadounidenses. Las variantes de los tipos comunes del VPH con segregación en función del grupo étnico y de los polimorfismos en los genes relacionados con el reconocimiento inmunitario del VPH o de los productos proteicos del VPH también modulan la persistencia del VPH y la progresión carcinógena. Quizá lo más importante sea el hecho de que la ausencia de pruebas de cribado es un factor de alto riesgo para la progresión de la infección por el VPH hacia las lesiones precancerosas y hacia el cáncer. Mientras que las mujeres con múltiples factores de riesgo y que son evaluadas adecuadamente mediante los estudios de cribado muestran un riesgo relativamente bajo, las mujeres con pocos factores de riesgo que no son evaluadas en los estudios de cribado muestran un riesgo elevado.

Los factores inmunitarios desempeñan una función clara en la eliminación o la persistencia de las lesiones cervicales relacionadas con el VPH, aunque no se ha definido la naturaleza de los defectos inmunitarios. Fukuda y cols. demostraron que las lesiones persistentes muestran menos células de Langerhans y menos células T cooperadoras que las lesiones que son eliminadas, así como también que el tabaquismo disminuye las cantidades de ambos tipos de células. Por el contrario, Molling y cols. observaron que, a pesar de que las células *natural killer* están reducidas en las mujeres con persistencia del VPH-16, en estas pacientes están incrementadas las células T reguladoras. La inmunosupresión relacionada con la coinfección por el virus de la

inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 ilustra la importancia de la inmunidad en el control del VPH. Las mujeres con infección por el VIH muestran tasas mucho más altas de infección por el VPH, incluyendo las infecciones por tipos múltiples de este virus. Las tasas de eliminación del VPH son menores, aunque la mayor parte de estas mujeres puede eliminar la infección por el VPH cuando el seguimiento tiene la duración suficiente, especialmente si la reserva inmunitaria determinada a través del recuento de los linfocitos CD4 se mantiene por encima de las 200 células/ μ l. A pesar de que la mayor parte de las infecciones por el VPH en las mujeres con seropositividad para el VIH se eliminan, hasta niveles tan bajos de expresión viral que se vuelven incluso indetectables con los métodos de mayor sensibilidad, aparentemente se puede producir la reactivación. Esta forma de evolución se ha observado en estudios de cohortes, con reaparición de infecciones previamente eliminadas en mujeres que negaban haber presentado actividad sexual, a menudo debido a su enfermedad. Los riesgos asociados a otros estados de inmunosupresión parecen ser similares.

La infección por el VPH es un factor predictivo del riesgo de aparición subsiguiente de una lesión de CIN de alto grado, incluso en las mujeres con citología normal. En la mayor parte de los casos, las infecciones persistentes por el VPH dan lugar en primera instancia a alteraciones detectables en la citología y más adelante a lesiones visibles en la colposcopia con un crecimiento en superficie antes de transformarse en cáncer infiltrante. El riesgo de aparición de una lesión de CIN de alto grado a los 10 años de la detección de una primera infección por el VPH es superior al 10%.

Tal como señaló Richart a través de una serie de estudios de observación del cérvix mediante citología y colpomicroscopia, el diagnóstico de CIN se fundamentó en el grado y severidad de la aneuploidía nuclear y la presencia de imágenes de mitosis atípicas y pérdida de la maduración epitelial. Inicialmente se consideró una lesión progresiva, más adelante se señaló que la CIN comenzaba en forma de una pequeña lesión con atipia en la proximidad de la membrana basal de la zona de transformación cervical, con un incremento gradual de su tamaño y con pérdida de la diferenciación y un aumento en la proporción del epitelio constituido por células atípicas, hasta el desarrollo final de un carcinoma *in situ* con afectación de la totalidad del grosor del epitelio y con transformación de esta lesión en un cáncer infiltrante. En función de este concepto de progresión desde la lesión de bajo grado hasta la lesión de alto grado de malignidad, anteriormente se aplicaba el tratamiento sobre las lesiones de cualquier grado. Sin embargo, en los casos en los que tiene lugar la progresión hacia la malignidad aparentemente este proceso requiere años. La edad mediana de las mujeres estadounidenses en el momento en el que inician su actividad sexual es de aproximadamente 17 años y tras ello es frecuente la adquisición del VPH; sin embargo, la edad de las mujeres en el momento de la incidencia máxima del diagnóstico de cáncer cervical es aproximadamente 30 años superior. Este largo período de transición permite que incluso las pruebas de cribado con un grado de sensibilidad intermedio puedan identificar las lesiones persistentes para su tratamiento antes del desarrollo del cáncer infiltrante (tabla 1.1).

De manera gradual se hace evidente la naturaleza regresiva de la mayor parte de las lesiones de grados de malignidad bajo e intermedio. Las lesiones de bajo grado de malignidad, incluyendo las verrugas y la CIN1, son expresiones histológicas de la infección por el VPH.

TABLA 1.1 Tiempo de transición en la neoplasia intraepitelial cervical

Fases	Número medio de años
Normal a displasia leve a moderada	1,62
Normal a displasia moderada a intensa	2,2
Normal a carcinoma <i>in situ</i>	4,51

Greenberg y cols. observaron los resultados de seguimiento en 163 mujeres con lesiones de CIN1 detectadas en la citología y en las que se llevó a cabo el seguimiento durante un período mediano de 36 meses: el 49% de las lesiones presentó regresión, el 43% persistencia y tan solo el 8% progresión hacia CIN3. En el estudio *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS)*, un ensayo clínico de gran envergadura y efectuado con asignación aleatoria respecto a las distintas opciones de tratamiento en las mujeres con una citología con anomalías menores, efectuado bajo los auspicios del National Cancer Institute (NCI) estadounidense, el riesgo de CIN3 a los 2 años fue del 10% en las mujeres con CIN1. **Tal como han señalado Castle y cols., tras controlar por genotipo del VPH, las lesiones de CIN1 asociadas al VPH-16 evolucionan hacia lesiones de CIN3 en el 19% de los casos, las lesiones de CIN1 confirmadas mediante biopsia no fueron un factor de riesgo para la progresión. Estas estimaciones de riesgo pueden ser sustancialmente más altas para las mujeres con citología previa de alto grado.**

La displasia de alto grado de malignidad parece estar relacionada con lesiones clonales que se originan a partir de infecciones por un único tipo de VPH. A pesar de que las mujeres pueden ser portadoras de múltiples tipos del VPH en su tracto genital, la mayor parte de las infecciones por tipos múltiples del virus se asocian a lesiones multifocales. Moscicki y cols. demostraron que en el 63% de las adolescentes y las mujeres jóvenes con CIN2 estas lesiones desaparecen sin necesidad de tratamiento en el transcurso de 2 años; sin embargo, la eliminación subsiguiente de las infecciones fue mínima y únicamente se incrementó hasta el 68% a cabo de 1 año adicional de seguimiento. McAllum y cols. observaron una tasa similar de regresión del 62% al cabo de tan solo 8 meses de observación en mujeres con CIN2 menores de 25 años de edad. En ninguna de las pacientes que participaron en estos dos estudios se demostró la progresión hacia cáncer durante el período de observación. En ambos estudios, las lesiones identificadas de CIN2 posiblemente fueron debidas a infecciones recientes por el VPH. Las tasas de regresión son inferiores en las mujeres de mayor edad, debido, al menos en parte, a que las lesiones detectadas en fases más avanzadas de la vida pueden haber persistido durante años y a que las lesiones que han sido capaces de eludir los mecanismos inmunitarios del huésped implicados en la eliminación posiblemente van a seguir persistiendo. Castle y cols. compararon las tasas de CIN2 en los grupos de seguimiento mediante colposcopia y citología del estudio ALTS. Estos investigadores observaron que al cabo de 2 años había presentado regresión aproximadamente el 40% de las lesiones de CIN2. Trimble y cols. señalaron que las lesiones asociadas al VPH-16 se resuelven con una frecuencia menor y sus hallazgos relativos a las asociaciones entre los alelos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) y la regresión apoyan la existencia de respuestas inmunitarias específicas del VPH con restricción respecto a los HLA en la determinación de la eliminación de la infección.

Las lesiones de CIN3 no tratadas se acompañan de un riesgo considerable de progresión hacia cáncer infiltrante. Esta secuencia quedó claramente demostrada en un estudio efectuado sobre mujeres neozelandesas con lesiones de CIN3 diagnosticadas entre 1955 y 1976, y en las que se llevó a cabo el seguimiento. En un conjunto de 143 mujeres evaluadas por McCredie y cols., y que fueron tratadas únicamente mediante biopsia con sacabocados o amplia, 31 evolucionaron hacia cáncer cervical o vaginal al cabo de 30 años. Este riesgo se incrementó hasta el 59% en un conjunto de 92 mujeres con enfermedad persistente al cabo de 2 años de seguimiento. Estos hallazgos demuestran que el tratamiento de las lesiones de CIN3 es imprescindible con independencia de la edad de las pacientes y de otros factores, y también demuestran que no todas las lesiones de CIN3 evolucionan inevitablemente hacia cáncer.

La CIN3 tratada sigue teniendo un riesgo de progresión hacia cáncer. Las mujeres del estudio efectuado en Nueva Zelanda y cuyo tratamiento fue aparentemente adecuado en función de las directrices actuales

mostraron un riesgo de cáncer de tan solo el 0,7% a cabo de 30 años. En los estudios efectuados en países escandinavos con sistemas sanitarios integrados ha sido posible vincular bases de datos en relación con los procedimientos efectuados y con las tasas subsiguientes de cáncer, al tiempo que se han obtenido datos precisos acerca de los resultados a largo plazo con una pérdida mínima de casos a lo largo de seguimiento. Strander y cols. observaron que el riesgo de cáncer cervical aumentaba significativamente en las mujeres tratadas previamente después de que cumplieran los 50 años, con tasas de incidencia estandarizadas en comparación con las mujeres no tratadas, que van de 3 a 5. Los riesgos de cáncer vaginal se incrementaron en las mujeres de todas las edades, aunque el riesgo absoluto de cáncer vaginal fue bajo. Kalliala y cols. confirmaron en Finlandia este incremento del riesgo a largo plazo y también observaron un aumento del riesgo de cáncer extragenital relacionado con el tabaquismo. Jakobsson y cols. señalaron que —aparte del cáncer cervical— las mujeres tratadas respecto a la CIN presentaban tasas de mortalidad mayores por causas relacionadas con el sistema circulatorio, el alcoholismo y los traumatismos, en congruencia con los factores demográficos y de comportamiento asociados a la CIN.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección genital por el VPH la adquiere más del 80% de las personas sexualmente activas. El número de personas infectadas por el VPH es de aproximadamente 20 millones en Estados Unidos y de 630 millones en el resto del mundo. En Estados Unidos adquiere cada año una nueva infección alrededor de 6,2 millones de personas. Las tasas de prevalencia son mayores en las mujeres próximas a finalizar la adolescencia y en su tercera década, y disminuyen con el paso de los años. Los factores de riesgo asociados a la adquisición del VPH son el tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales y las nuevas parejas sexuales masculinas.

Entre los tipos del VPH de alto riesgo, el VPH-53 es el más frecuente y se ha detectado en el 5,8% de las mujeres estadounidenses de 14 a 59 años de edad evaluadas en el contexto del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), entre 2003 y 2006. A continuación, los tipos más frecuentes fueron los siguientes: VPH-16 (4,7%), VPH-51 (4,1%), VPH-52 (3,6%) y VPH-66 (3,4%). El HP-V18 estuvo presente únicamente en el 1,8% de las mujeres evaluadas. En el estudio NHANES los factores de riesgo demográficos respecto a la infección prevalente por el VPH fueron la edad joven (incidencia máxima entre los 20 y los 24 años), el grupo étnico negro no hispanico, el estado civil soltero, la ausencia de educación más allá de la educación secundaria, y la situación vital por debajo del nivel de pobreza. Los factores de riesgo comportamentales fueron el antecedente de relaciones sexuales, el primer coito antes de los 16 años, el número elevado de parejas sexuales a lo largo de toda la vida y el número elevado de parejas sexuales a lo largo del último año. La distribución de los tipos del VPH fue variable en los distintos continentes.

La infección por el VPH determina el riesgo subsiguiente de lesiones precancerosas. En las mujeres atendidas en un centro de salud de Portland y que presentaban infección por el VPH-16, el riesgo de CIN3, AIS o cáncer a los 10 años fue superior al 15% tras la infección por el VPH-16, casi del 15% tras la infección por el VPH-18, inferior al 3% tras la infección por otros VPH oncogénicos e inferior al 1% tras la negatividad del VPH.

En Estados Unidos se identifican anualmente más de 400.000 casos de CIN, con un coste económico aproximado de 570 millones de dólares. En el conjunto de estos casos, Flagg y cols. han considerado que aproximadamente 100.000 corresponden a lesiones precancerosas verdaderas. La incidencia anual de la CIN de alto grado es aproximadamente 6-10 veces superior a la del cáncer cervical. Las lesiones premalignas comienzan a aparecer aproximadamente 2 años después de la infección. El riesgo de cáncer es muy bajo poco tiempo después la infección, lo que hace que —a pesar de una prevalencia elevada de la detección del VPH entre las adolescentes sexualmente activas— la incidencia del cáncer cervical sea

tan solo de alrededor de un caso por cada millón de mujeres menores de 20 años de edad. Entre las mujeres que desarrollan CIN de alto grado, solamente el 30-50% presenta un cáncer al cabo de años de observación.

A pesar de que los factores de riesgo demográficos y de conducta no se pueden utilizar para definir la evaluación diagnóstica y el tratamiento, se han identificado claramente factores de riesgo para la CIN y el cáncer cervical. En la International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer se revisó la evidencia correspondiente a diversos factores de riesgo relacionados con el cáncer cervical y con el carcinoma *in situ*, aunque no hubo datos relativos al VPH. Los investigadores observaron que el uso de anticonceptivos orales incrementaba en 1,9 veces el riesgo de enfermedad cervical por cada 5 años de uso. El primer coito antes de los 15 años de edad se asoció a una duplicación en el riesgo de cáncer cervical, en comparación con lo observado en las mujeres cuyo primer coito tuvo lugar después de los 23 años de edad, al tiempo que el antecedente de más de cinco parejas sexuales a lo largo de la vida se acompañó de una duplicación en el riesgo de cáncer cervical, en comparación con la monogamia durante toda la vida. Se observaron incrementos menores —aunque todavía significativos— del riesgo en relación con el número de embarazos y con la edad temprana de las mujeres en su primer embarazo. El cáncer escamoso y el adenocarcinoma comparten factores de riesgo epidemiológicos, excepto por el hecho de que el tabaquismo solo está relacionado con el primero de ellos.

En lo que se refiere al papel de los antecedentes familiares respecto al riesgo de cáncer cervical, es difícil la disociación de los componentes genéticos y culturales de riesgo familiar, dado que las actitudes y comportamientos sexuales, los patrones de reproducción y el tabaquismo son compartidos a menudo en los grupos familiares. Zelmanowicz y cols. evaluaron el papel de los antecedentes familiares en una serie de cohortes de mujeres estudiadas de manera prospectiva en Costa Rica y Estados Unidos. El antecedente de cáncer cervical en una familiar de primer grado triplicó el riesgo de CIN3 o de carcinoma escamoso cervical. Este efecto persistió tras el control de la exposición al VPH. No se observaron efectos de los antecedentes familiares respecto al riesgo de adenocarcinoma. A pesar de que en varios estudios de asociación en relación con la totalidad del genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) se ha identificado una serie de variantes genéticas con mecanismos que podrían contribuir a la oncogénesis cervical, Chen y cols. efectuaron un estudio de gran envergadura en China con el método GWAS y observaron que únicamente los genes de secuencia A relacionados con polipéptidos de clase I de los antígenos principales de histocompatibilidad y de los HLA eran posibles genes de riesgo en distintas poblaciones.

El nivel socioeconómico (NSE) bajo y la pertenencia a grupos étnicos minoritarios también están relacionados con la CIN y con el riesgo de cáncer cervical en Estados Unidos, aunque es difícil diferenciar los factores culturales contribuyentes al riesgo de cáncer cervical (p. ej., la actitud fatalista, la falta de confianza en el sistema asistencial que ofrece los servicios de cribado y la falta de educación sanitaria respecto a los beneficios del cribado) de los factores de riesgo biológicos asociados al grupo racial y al NSE, tal como la predisposición genética, la exposición a tóxicos y las deficiencias de micronutrientes.

VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Dado que el VPH es la causa de la práctica totalidad de los casos de cáncer cervical, la vacuna frente al VPH puede eliminar el cáncer cervical, aunque la experiencia obtenida en Estados Unidos respecto a la vacunación frente al VPH ha demostrado que hay diversas barreras que dificultan la obtención de este objetivo.

La aplicación por vía intramuscular de los antígenos sintéticos LI de la cápside del VPH induce una inmunidad humoral. Las vacunas actuales están fundamentadas en la síntesis de proteínas a través de

sistemas de cultivo celular y, debido a que no se utilizan viriones vivos ni destruidos, las vacunas frente al VPH no pueden causar cáncer relacionado con este virus. A pesar de la preocupación inicial en el sentido de que la inmunidad humoral podría ser insuficiente para prevenir la infección, la eficacia de la vacuna parece ser cercana al 100%. No obstante, las vacunas que se utilizan en la actualidad son profilácticas. Se deben aplicar antes de la exposición frente al VPH y no parecen reducir el riesgo en las mujeres no tratadas y que presentan infecciones establecidas por los VPH correspondientes a la vacuna. Este hecho queda reflejado en la epidemiología de la eficacia de la vacuna, que disminuye con la edad, con el número de parejas sexuales previas y con el antecedente de alteraciones citológicas. Estos hallazgos indican que, aunque la vacuna es efectiva en las mujeres que no han tenido contacto con los VPH específicos hasta los 45 años de edad, la eficacia en la población general es demasiado baja como para justificar su utilización generalizada más allá del límite superior de edad contemplado en los ensayos clínicos correspondientes a las vacunas, que es de 26 años. En el contexto de los ensayos clínicos, la eficacia de la vacuna ha disminuido con la edad y la American Cancer Society (ACS) ha reiterado su recomendación de que la vacunación frente al VPH solamente tenga lugar hasta los 18 años de edad.

Se han comercializado tres vacunas frente al VPH. Los clínicos en Estados Unidos prefieren la vacuna tetravalente frente al VPH, que ofrece protección frente al VPH-16 y el VPH-18 (que son el conjunto la causa de casi el 70% de los cánceres cervicales) así como también frente al VPH-6 y el VPH-11 (que constituyen la causa más frecuente de las verrugas genitales). El beneficio de la prevención del cáncer cervical, que podría tardar décadas en manifestarse, está complementado por la capacidad de las vacunas para prevenir las verrugas genitales, que representan un problema en muchas mujeres jóvenes. La vacuna bivalente frente al VPH protege únicamente respecto a los virus VPH-16 y VPH-18, y se utiliza con una frecuencia menor en Estados Unidos. Es posible que tenga una antigenicidad mayor y que ofrezca una cierta protección cruzada frente a los tipos del VPH relacionados con el VPH-16 y el VPH-18. Recientemente se ha introducido una vacuna nonavalente que es eficaz frente a los mismos tipos de la vacuna tetravalente y que también incluye la cobertura frente a los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH; esta cobertura ampliada podría prevenir hasta el 90% de los cánceres cervicales.

Dado que las vacunas frente al VPH son profilácticas, la vacunación dirigida hacia la población general se debería iniciar antes del primer coito. Si tenemos en cuenta que aproximadamente el 5% de las niñas estadounidenses de 13 años de edad mantiene relaciones sexuales, la edad objetivo para la vacunación frente al VPH es la correspondiente a los 11 o 12 años. Sin embargo, la vacunación se podría iniciar a los 9 años de edad en los grupos de población en los que el inicio de las relaciones sexuales tiene lugar más precozmente. Para las tres vacunas se recomienda administrar tres inyecciones a lo largo de un período de 6 meses, aunque los calendarios son variables. Algunos datos sugieren que podrían ser suficientes dos inyecciones o incluso tan solo una, al menos en las adolescentes, aunque los calendarios abreviados de vacunación no han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. Si tenemos en cuenta que la actividad sexual durante la adolescencia es impredecible, el retraso de la vacunación hasta que las niñas tienen una mayor madurez se acompaña del riesgo de pérdida del período más apropiado para la vacunación en muchas de ellas. En cualquier caso, muchas mujeres jóvenes y sexualmente activas no muestran evidencia de infección por los tipos más peligrosos del VPH y en estos casos se debe considerar la posibilidad de la vacunación de rescate. Los estudios de secreción cervicovaginal y de anticuerpos séricos son insensibles para detectar la vacunación previa frente al VPH y, por tanto, no se recomienda antes de tomar una decisión respecto a dicha vacunación.

En varios países se han definido programas organizados de vacunación obligatoria u optativa en los colegios, con un gran seguimiento. En los

países en los que se ha utilizado la vacuna tetravalente se ha demostrado una disminución muy importante de las verrugas genitales entre las adolescentes, aunque no entre las mujeres más mayores, al tiempo que las tasas de alteraciones citológicas también se han reducido en las mujeres jóvenes.

Las tasas de vacunación en Estados Unidos son inferiores a las deseables y tan solo la tercera parte de las adolescentes de los grupos de población objetivo recibe las tres inyecciones. Por desgracia, a pesar de que la vacunación frente al VPH podría eliminar el riesgo extraordinariamente elevado de cáncer cervical entre las mujeres de las minorías raciales y con un NSE menor, el seguimiento de estos programas de vacunación ha sido precisamente el más bajo en estos grupos, lo que posiblemente va a ampliar las disparidades respecto al cáncer en los años venideros. No obstante, se ha demostrado la disminución del VPH-16 y del VPH-18 en el conjunto de las mujeres jóvenes y sexualmente activas, lo que sugiere que incluso una tasa de vacunación inferior a la ideal podría tener en última instancia una efectividad a nivel de población general.

Los riesgos asociados a la vacunación parecen ser tolerables. Entre los efectos adversos más frecuentes están los siguientes: fiebre, erupciones cutáneas, dolor en el sitio de la inyección, náuseas, cefaleas y sensación de mareo o vértigo. Las reacciones anafilácticas y vagales puede ser mortales, de manera que la vacunación solamente se debe aplicar en centros en los que sea posible el tratamiento de la anafilaxia y del síncope. A pesar de las preocupaciones iniciales, el estado respecto a la vacunación frente al VPH no influye en la decisión de las mujeres jóvenes acerca del inicio de las relaciones sexuales. La vacunación está contraindicada en las mujeres embarazadas, aunque no se han detectado malformaciones congénitas o alteraciones del embarazo en relación con la vacunación frente al VPH; las inyecciones correspondientes a la vacunación se pueden iniciar tras el parto. La interrupción de la vacunación no parece requerir el reinicio de la serie de tres inyecciones.

No se ha determinado con precisión la duración de la eficacia de la vacuna, pero los niveles de los anticuerpos se mantienen elevados durante varios años tras la vacunación. En el momento presente no se recomiendan las dosis de refuerzo. No obstante, la revacunación con la vacuna noavalente puede ofrecer un beneficio adicional y se debe contemplar en las mujeres menores de 26 años de edad que han completado previamente las vacunas bivalente o tetravalente, especialmente en las que no han iniciado todavía la actividad sexual y que, por tanto, muestran un riesgo bajo de adquisición del VPH.

El antecedente de vacunación frente al VPH no modifica las recomendaciones relativas al cribado en las mujeres en Estados Unidos. La razón de ello es que muchas mujeres en edad de participar en los programas de cribado no fueron vacunadas antes del inicio de la actividad sexual, de manera que la eficacia de la vacuna en ellas no está clara. No existe en Estados Unidos un registro central de vacunación, de manera que la identificación de las mujeres vacunadas a través de lo manifestado por ellas mismas podría ser imprecisa. Ninguna de las vacunas frente al VPH cubre todos los tipos oncogénicos del VPH, de forma que las mujeres vacunadas antes del primer coito siguen presentando riesgo de infección y de cáncer en relación con los tipos del VPH no incluidos en la vacuna. En cualquier caso, en las mujeres que han recibido la vacuna frente al VPH-16 y el VPH-18 antes de su primer coito el riesgo de enfermedad es muy inferior, por tanto, en estos casos está justificado el retraso del inicio del programa de cribado hasta los 25 años, así como la realización del cribado únicamente mediante estudio del VPH con intervalos de 5 años.

CRIBADO

El objetivo de cualquier programa de prevención del cáncer es la reducción de la morbilidad y la mortalidad antes del inicio de los síntomas. El sistema actual para conseguir este objetivo es la identificación y la destrucción de las lesiones de CIN de alto grado, ya que se suponen lesiones precancerosas. Sin embargo, muchos

clínicos —incluso algunos clínicos experimentados— confunden el sistema con el objetivo. La identificación de lesiones aparentemente precancerosas en mujeres que presentan comorbilidades que van a tener un carácter mortal a plazo medio —antes de la progresión de dichas lesiones hasta un cáncer sintomático— carece de utilidad. Las lesiones de CIN de alto grado en las mujeres jóvenes pueden regresar espontáneamente y en algunos de estos casos es posible realizar una estrategia de seguimiento y así evitar las secuelas del tratamiento. Por otra parte, algunas mujeres que no presentan lesiones identificables de CIN de alto grado se enfrentan a un riesgo de cáncer similar al de las mujeres con lesiones de este tipo, de manera que en estos casos está justificado el tratamiento de las lesiones cervicales.

Clásicamente, el cribado se ha fundamentado en la citología, según la técnica de Papanicolaou, seguida de la valoración colposcópica de las mujeres con alteraciones citológicas, la realización de una biopsia dirigida sobre las lesiones colposcópicas más significativas y el tratamiento de las lesiones de alto grado confirmadas en la biopsia. La citología es una prueba relativamente poco sensible: una única citología puede ser negativa en casi la mitad de las mujeres con CIN de alto grado. Sin embargo, la progresión desde infección por VPH hasta cáncer infiltrante habitualmente requiere varios años, lo que permite hacer múltiples evaluaciones de cribado, con una sensibilidad mayor que el que aporta una única evaluación.

La citología consiste en la interpretación de todas las mutaciones, metilaciones y modificaciones genéticas a través de las alteraciones del aspecto del núcleo y el citoplasma celulares. Por tanto, existen muchos grados de dicha alteración. Sin embargo, para que tengan utilidad clínica, los cambios citológicos observados se deben clasificar en categorías que reflejen una historia natural común. Papanicolaou desarrolló un sistema de clasificación citológica en cinco grados: normal y cáncer infiltrante en los extremos, y células con atipia, células con displasia y carcinoma *in situ* como categorías intermedias. Después se desarrollaron sistemas modificados y se propusieron alternativas. Para unificar la terminología, el NCI llevó a cabo en 1988 una iniciativa de consenso que dio lugar a la terminología conocida como Sistema Bethesda para el diagnóstico citológico cervicovaginal. En su actualización más reciente de 2001, este sistema de clasificación considera cada citología como adecuada o inadecuada, contempla los cambios no neoplásicos y divide las alteraciones celulares epiteliales en cambios escamosos y glandulares con grados variables de intensidad (tabla 1.2). La distinción entre las alteraciones escamosas y glandulares es clave debido a que estas últimas se asocian a un riesgo mucho mayor de CIN de alto grado, incluyendo la displasia escamosa, el cáncer endometrial, el adenocarcinoma cervical y el AIS. Los cambios escamosos relacionados con el VPH se incluyen bajo el concepto de «lesión intraepitelial escamosa» (SIL, *squamous intraepithelial lesion*) debido a que algunos de los cambios de menor intensidad no reflejan situaciones de displasia ni de neoplasia, sino tan solo cambios citomorfológicos asociados a la infección por el VPH. Las lesiones indeterminadas se denominan «células escamosas atípicas» (ASC, *atypical squamous cells*) y se subdividen en los grupos de «ASC con significación indeterminada» (ASC-US, *ASC of undetermined significance*), que conlleva un riesgo bajo de CIN de alto grado, y de «ASC que no permite excluir SIL de alto grado» (ASC-H, *ASC cannot exclude high-grade SIL*), que es un hallazgo de mayor gravedad y que obliga a la colposcopia inmediata (véase más adelante). Un atlas publicado en Internet permite a los patólogos estandarizar los hallazgos y las interpretaciones en función de una serie de normas nacionales (<http://nih.techriver.net/>). La actualización de 2001 estableció el fundamento para las conferencias de consenso subsiguientes con definición de las directrices relativas al tratamiento en función del riesgo.

Hasta hace poco, las muestras para la citología cervical se obtenían mediante el frotis cervical y vaginal depositándose las células sobre un portaobjetos y fijándose con un fijador y, más adelante, dicha muestra se tiñe con el método de Papanicolaou. Sin embargo, la mayor parte de

TABLA 1.2 Clasificación Bethesda 2001

1. Negatividad para lesión intraepitelial o malignidad
 - a. Se identifican microorganismos
 - b. Se identifican otros hallazgos no neoplásicos
 - (1) Inflamación
 - (2) Cambios por radiación
 - (3) Atrofia
 - c. Células glandulares tras la histerectomía
 - d. Atrofia
2. Alteraciones en las células epiteliales
 - a. Células escamosas
 - (1) Células escamosas atípicas (ASC)
 - (2) ASC con significación indeterminada (ASC-US)
 - (3) ASC, no se puede excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)
 - (4) Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
 - (5) Virus del papiloma humano (VPH), neoplasia intraepitelial cervical (CIN)1
 - (6) HSIL (CIN2, CIN3)
 - (7) Carcinoma epidermoide
 - b. Células glandulares
 - (1) Células glandulares atípicas (ACG), especificar el origen
 - (2) Células glandulares atípicas sugestivas de neoplasia, especificar el origen
 - (3) Adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS)
 - (4) Adenocarcinoma

las citologías efectuadas actualmente en Estados Unidos se procesan mediante el sistema de citología en base líquida (*liquid-based cytology*). Con este sistema las células obtenidas son suspendidas en una solución conservante para su transferencia posterior a un portaobjetos. La citología en base líquida da lugar a una dispersión uniforme de las células y existen técnicas para eliminar los leucocitos y los hematíes, pero a la vez con este sistema también se pierde la «diátesis tumoral» del material purulento y la necrosis que contribuyen a la identificación del cáncer, así como también las «microbiopsias» que facilitan la interpretación de los fragmentos epiteliales. La citología en base líquida fue comercializada inicialmente como un método de mayor sensibilidad que el frotis convencional teñido con Papanicolaou. Sin embargo, en un metaanálisis efectuado por Arbyn y cols. se demostró que, aunque la citología en base líquida permite detectar más alteraciones (incluyendo la SIL de alto grado), no es superior al frotis citológico convencional en lo que se refiere a la prevención del cáncer. No obstante, en Estados Unidos sigue siendo el método preferido debido a que permite la evaluación molecular de casos con resultados equívocos utilizando para ello métodos de determinación del VPH y otros tipos de métodos. La interpretación de la citología todavía se realiza visualmente, aunque en algunos centros se utilizan programas informáticos para la evaluación automática de la imagen y el reconocimiento de patrones, con tal de descartar las preparaciones citológicas que contienen alteraciones de menor grado. Los citotécnicos llevan a cabo la valoración inicial y los citopatólogos únicamente estudian las preparaciones que contienen alteraciones, así como también un porcentaje citologías inicialmente normales.

La efectividad de los sistemas de cribado no ha quedado demostrada en los ensayos clínicos aleatorizados, aunque en los estudios sobre población general se ha puesto de manifiesto su beneficio inequívoco. Papanicolaou y Traut propusieron el concepto de cribado en 1941. En un estudio del NCI realizado por Erickson y cols. se llevó a cabo el análisis del cribado citológico efectuado mediante toma vaginal en 108.000 mujeres del Shelby County, Tennessee. Estos investigadores observaron en la primera ronda de cribado una elevada proporción de lesiones de CIN de alto grado y cáncer inicial no sospechadas, con una reducción sustancial de las lesiones infiltrantes en la segunda ronda de cribado. Gustafsson y cols. revisaron los datos correspondientes a 17 registros de cáncer y observaron efectos

muy importantes, especialmente en los países escandinavos. Eddy evaluó el impacto del cribado sobre la incidencia del cáncer cervical y la mortalidad. Cuando no se realiza cribado, una mujer de 20 años de edad y riesgo promedio presenta un riesgo de cáncer de cérvix uterino del 2,5% y a un riesgo de fallecer por este tipo de cáncer del 1,2%. El cribado cada 3 años entre los 20 y los 75 años de edad reduce estos riesgos hasta cifras inferiores al 0,4% y el 0,1%, respectivamente. La realización anual de una prueba de cribado incrementa la efectividad, pero tan solo en un porcentaje inferior al 5% respecto a las bajas tasas señaladas, al tiempo que se acompaña de un aumento sustancial en los costes económicos.

En las primeras épocas, las pruebas de cribado tenían un carácter oportunista, en el sentido de que se llevaban a cabo cuando las mujeres acudían al ginecólogo, generalmente en sus visitas anuales. Este tipo de cribado de carácter oportunista sigue siendo habitual en Estados Unidos, aunque si se han incrementado los intervalos de cribado; la historia clínica electrónica avisa al clínico cuando se debe hacer el cribado y en algunos centros hospitalarios se han desarrollado diversos sistemas estándar de recuerdo, e incentivo a este respecto. En algunos países con sistemas asistenciales centralizados se han desarrollado métodos organizados de cribado con la identificación coordinada, la invitación y el estudio de las mujeres en las que se debe efectuar una prueba de cribado. Serraino y cols. demostraron que la sustitución del cribado oportunista por un cribado organizado en Italia dio lugar a una disminución de la incidencia del cáncer cervical y a una reducción del cáncer cervical incidental a través del incremento en la detección de las lesiones precursoras. Quinn y cols. observaron que la implementación en 1988 de un sistema de recuerdo a nivel nacional con un incentivo económico dirigido hacia los médicos generales en Gran Bretaña incrementó la cobertura del cribado hasta el 85% de la población objetivo, con un aumento en la detección de las lesiones de CIN de alto grado y con una disminución de la mortalidad en las mujeres menores de 55 años.

El cribado fundamentado en la citología presenta varios puntos débiles. El principal de ellos es que el proceso de cribado, clasificación y tratamiento es muy complejo, y que la falta de adherencia de las mujeres en cualquiera de las fases hace que el proceso sea ineficaz. Además, los resultados citológicos pueden ser notificados de una forma confusa, al tiempo que el tratamiento eficaz y eficiente puede requerir la integración de los resultados actuales con los de las pruebas de cribado anteriores. En múltiples estudios se ha demostrado que en los países desarrollados la mayor parte de las mujeres que desarrollan cáncer de cérvix uterino, especialmente aquellas que se presentan en una fase avanzada, tenían un cribado inadecuado. Sung y cols. estudiaron la incidencia de cáncer en un sistema de salud prepago estadounidense y observaron que en el 53% de los casos no se había realizado el cribado, en el 28% hubo un resultado negativo de la citología, en el 4% hubo un seguimiento inadecuado tras la detección de un resultado anormal de la citología, el resto desarrolló cáncer a pesar de un seguimiento apropiado o se trataba de casos incluidos en el grupo inclasificable. En el contexto de una organización asistencial pública estadounidense, Kinney y cols. observaron que en el 60% de las pacientes con cáncer cervical el cribado había sido inadecuado. El estudio detallado de las historias clínicas de las mujeres en las que el cribado había sido inadecuado y que llevaban mucho tiempo siendo atendidas en el centro puso de manifiesto que en el 70% se habían pasado por alto oportunidades para la aplicación del programa de cribado en el contexto de la medicina de atención primaria.

Aparte de lo anterior, los programas de cribado mediante citología tienen una eficacia escasa en las mujeres jóvenes. Sasieni y cols., en Gran Bretaña, demostraron que los programas de cribado cervical en las mujeres de 20 a 24 años de edad tenían un impacto escaso sobre el riesgo real de cáncer hasta que las mujeres alcanzaban los 30 años de edad, al tiempo que los programas de cribado en las mujeres más mayores tienen un beneficio inmediato. Dado que las mujeres jóvenes muestran tasas bajas de cáncer cervical y de muerte por cáncer, además de tasas elevadas de infección por el VPH, de alteraciones citológicas y de lesiones de CIN que van a

presentar regresión espontánea, puede ser difícil en este grupo de población equilibrar los beneficios del inicio temprano del cribado con los peligros potenciales de esta estrategia. La citología detecta preferentemente el carcinoma escamoso (de células escamosas), pero se desconoce el impacto del cribado citológico sobre la incidencia del adenocarcinoma.

Es difícil cuantificar los peligros del exceso de pruebas de cribado. Entre ellos están la estigmatización, el temor infundado al cáncer y las intervenciones que no tienen utilidad respecto a la prevención del cáncer. Sharp y cols. demostraron que el 15-30% de las mujeres en las que se observan alteraciones citológicas de carácter marginal muestra a lo largo de los meses siguientes a dicha detección problemas de depresión, estrés y ansiedad. El coste económico y los problemas de dolor y de incomodidad, así como los asociados a la clasificación de las lesiones y al tratamiento de las alteraciones detectadas que posiblemente hubieran presentado regresión espontánea sin influir en la morbilidad o la mortalidad asociados al cáncer, deben compensar los beneficios inexistentes, aunque la identificación respectiva de estas lesiones en las pacientes es problemática.

El cáncer cervical está causado en la práctica totalidad de los casos por el VPH. Castle y cols. han demostrado que las mujeres con negatividad en el estudio del VPH siguen teniendo durante más de una década un riesgo bajo de lesiones precancerosas y cáncer. La incorporación del estudio o determinación del VPH en las pruebas de cribado ha permitido incrementar los intervalos entre dichas pruebas. El desarrollo de las pruebas específicas para la detección del VPH también ha permitido la creación de protocolos que incluyen la prueba VPH como herramienta de cribado primaria, en combinación con la citología —o doble cribado (*co-testing*)—, y también como prueba de selección de las mujeres con resultados citológicos indeterminados. Solamente los tipos de VPH de alto riesgo tienen su papel en el cribado; dado que los tipos de riesgo bajo no desempeñan prácticamente ningún papel en las pruebas de cribado, y teniendo en cuenta que la identificación de la infección por el VPH en ausencia de verrugas genitales visibles da lugar a una estigmatización sin beneficios de ningún tipo, se considera contraindicada la evaluación de los tipos de VPH de bajo riesgo. Los análisis de genotipado del VPH correspondiente a los tipos 16 y 18 identifican a las mujeres con un riesgo elevado. El problema de la determinación del VPH es la baja especificidad de este tipo de análisis, ya que en algunos estudios ha presentado hasta el 30% de positividad cuando se evalúa en mujeres jóvenes. Dado que todos los sistemas comerciales para el estudio del VPH tienen un umbral de detección que permite equilibrar la sensibilidad y la especificidad, el resultado negativo de la prueba no excluye de manera absoluta la infección por el VPH, al tiempo que las alteraciones previas en los estudios citológicos o histológicos pueden obligar a un seguimiento estrecho o incluso al tratamiento a pesar de la ausencia de VPH detectables. Se desconocen las características de rendimiento diagnóstico de los sistemas de detección del VPH que no han sido aprobados por la FDA y, por tanto, dichos sistemas no deben ser utilizados en el cribado poblacional en ausencia de estudios publicados en la bibliografía que describan sus niveles de sensibilidad y especificidad en comparación con las lesiones precancerosas definidas histológicamente. Las pruebas de VPH tampoco deben ser realizadas sobre muestras conservadas en medios cuyos efectos sobre el rendimiento de la prueba no hayan sido evaluados por la FDA.

A pesar de que en el momento en que se redacta este capítulo en Estados Unidos tan solo ha sido aprobado un sistema de análisis del VPH para el cribado primario, hay cuatro sistemas de análisis del VPH que han sido aprobados para la estratificación del riesgo en las mujeres con citología de ASC-US y también para el cribado junto con la citología (*co-test*). Los ensayos clínicos de comparación son escasos. Cuzick y cols. estudiaron seis sistemas de análisis del VPH, algunos de los cuales solo se comercializan en Europa. Estos investigadores observaron que un sistema fundamentado en el ARNm tenía un grado de sensibilidad similar al de los sistemas fundamentados en ADN, pero con una mayor especificidad.

Aparte de estas desventajas, los estudios de cribado también se acompañan de riesgos potenciales. La identificación de la infección

por el VPH, de alteraciones citológicas y de los precursores de cáncer cervical tiene consecuencias, incluyendo la ansiedad, la rotura de una relación tras el diagnóstico de una infección de transmisión sexual, las incomodidades y el dolor asociado a las evaluaciones repetidas y el coste económico de las visitas de seguimiento. El tratamiento de las lesiones precursoras también conlleva riesgos como la hemorragia, la infección y la lesión de los órganos adyacentes. En algunos estudios se ha sugerido que los tratamientos cervicales de carácter destructivo incrementan el riesgo de parto prematuro y de aborto. En estudios efectuados en Estados Unidos no ha sido posible replicar estos resultados en las mujeres tratadas mediante el procedimiento de escisión mediante asa electroquirúrgica (LEEP, *loop electrosurgical excision procedure*) cervical. Las mujeres con lesiones de displasia cervical muestran un riesgo mayor de aborto, en comparación con las que no las presentan, quizá debido a factores de riesgo básicos como el tabaquismo, las deficiencias nutricionales y el NSE bajo, de manera que estos factores de sesgo podrían explicar las diferencias. Sin embargo, es posible que haya un efecto umbral respecto al tratamiento, de manera que en las mujeres en las que se llevan a cabo procedimientos de escisión profundos repetidos puede haber un riesgo mayor de aborto. La reducción de los intervalos de cribado mediante pruebas con niveles elevados de sensibilidad reduce el riesgo de cáncer, pero los beneficios disminuyen también hasta un nivel irreducible, en una situación de incremento de los riesgos y los costes económicos.

Tras la aceptación de la utilidad de las pruebas de cribado, los distintos grupos sociales, las mujeres en riesgo y los clínicos deben decidir cuál es el momento más apropiado para iniciar dichas pruebas, qué pruebas de cribado se deben utilizar, con qué frecuencia hay que realizarlas y en qué momento de las fases avanzadas de la vida deja de tener utilidad la identificación de la enfermedad asintomática. En todos los casos hay que equilibrar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas. Las pruebas de cribado en las fases iniciales tienen grados mayores de sensibilidad y se realizan a intervalos más breves que los correspondientes a las fases avanzadas de la vida, cuando disminuyen la incidencia del cáncer y la mortalidad por esa causa, pero en esta situación aumentan los costes económicos y los riesgos asociados al diagnóstico de lesiones que nunca habrían progresado. En los países desarrollados los expertos han elaborado directrices para el cribado valorando la evidencia de los beneficios y los riesgos, con el objetivo de equilibrar estas pruebas. **En Estados Unidos las directrices más utilizadas fueron elaboradas en 2012 por la US Preventive Services Task Force (USPSTF) y por una conferencia de consenso patrocinada por la ACS, la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) y la American Society for Clinical Pathology (ASCP) (tabla 1.3).** Estos dos grupos de directrices fueron desarrollados a partir de una valoración

TABLA 1.3 Directrices actuales sobre cribado del cáncer cervical en Estados Unidos

	USPSTF	ACS/ASCCP/ASCP
¿Cuándo iniciarlo?	A los 21 años	A los 21 años
¿Con qué frecuencia efectuarlo?	La citología teñida con Papanicolaou cada 3 años; el <i>co-test</i> cada 5 años a los 30-64 años	La citología teñida con Papanicolaou cada 3 años a los 21-29 años; el <i>co-test</i> cada 5 años a los 30-64 años (preferible); la citología teñida con Papanicolaou cada 3 años sigue siendo una opción
¿Cuándo interrumpirlo?	A los 65 años si no se han observado alteraciones en los estudios de cribado previos	A los 65 años cuando ha habido tres citologías teñidas con Papanicolaou negativas o dos pruebas de <i>co-test</i> negativas; tras la histerectomía efectuada por procesos benignos

ACS, American Cancer Society; ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASCP, American Society for Clinical Pathology; USPSTF, US Preventive Services Task Force.

de evidencia común y las conclusiones fueron similares en los dos casos. En ambos conjuntos de directrices se recomienda el inicio de las pruebas de cribado a los 21 años de edad y la repetición de estas pruebas cada 3 años hasta los 65 años de edad; después, las pruebas de cribado se dejan de efectuar en las pacientes mayores de 65 años cuando el programa previo de cribado ha sido adecuado y no hay antecedentes de lesiones de CIN de alto grado. Las pruebas de cribado también se deberían interrumpir en las mujeres intervenidas previamente mediante histerectomía total por indicaciones distintas a CIN de alto grado o cáncer cervical. Las directrices ACS/ASCCP/ASCP establecen como preferente el cribado mediante la combinación de citología y prueba VPH (co-test), comenzando a partir de los 30 años de edad; la USPSTF recomendó el co-test entre los 30 y los 65 años de edad como una estrategia aceptable, pero no ofreció una evidencia suficientemente convincente para su apoyo. En la [tabla 1.3](#) se comparan los dos grupos de directrices.

El inicio de las pruebas de cribado a los 21 años de edad está fundamentado en el bajo riesgo de cáncer cervical existente en las adolescentes, con tan solo de uno a tres casos por cada un millón de mujeres; con esta incidencia, sería ínfimo el número de cánceres que no se diagnosticarían en caso de iniciar las pruebas de cribado a una edad mayor. Las infecciones por el VPH son frecuentes en las mujeres jóvenes y sexualmente activas, y la especificidad de las pruebas de cribado en este grupo de población es subóptima. A pesar de que las lesiones de CIN2 y CIN3 son más frecuentes, la mayor parte de las infecciones por VPH, los resultados citológicos anormales y las lesiones de CIN1 y CIN2 en las mujeres jóvenes muestran regresión con el paso del tiempo. En función de ello, los riesgos del cribado parecen ser superiores a los beneficios. A medida que las niñas que fueron vacunadas antes del inicio de las relaciones sexuales alcanzan la edad del inicio de las pruebas de cribado se podrá observar una disminución en el riesgo de cáncer y de lesiones de precancerosas en la población general. Las directrices futuras relativas al cribado en Estados Unidos podrían recomendar el inicio de dichas pruebas a los 25 años de edad. Aunque algunos grupos sociales y algunos clínicos van a seguir insistiendo en el inicio de las pruebas de cribado a los 18 años de edad, muchos grupos sociales con programas organizados van a retrasar dichas pruebas hasta los 25 años y en algunos casos incluso hasta los 30 años de edad.

Las conferencias de consenso y las sociedades profesionales estadounidenses han establecido el intervalo de 3 años para la citología de cribado con el objetivo de conseguir un equilibrio óptimo entre los beneficios y los riesgos. Dado que el estudio del VPH tiene una sensibilidad mayor que la citología, la suma de la prueba VPH a la citología (co-test) debería ofrecer mayor confianza respecto a evitar los falsos negativos, lo que permitiría incrementar los intervalos de las pruebas de cribado. Dillner y cols. demostraron que el intervalo de 5 años en las pruebas de cribado mediante el co-test se acompaña de un mayor valor predictivo negativo respecto a las lesiones precancerosas, en comparación con el cribado mediante citología cada 3 años, con un riesgo similar al del cribado mediante citología con intervalos anuales ([fig. 1.3](#)). La definición de los intervalos debería estar fundamentada en los resultados documentados en la citología. Boyce y cols. han observado que la capacidad de las mujeres para recordar el estudio previo de cribado es pobre. Los investigadores del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han demostrado que a pesar de las directrices los clínicos estadounidenses siguen realizando pruebas de cribado con intervalos cortos.

El riesgo de cáncer cervical en las mujeres mayores de 65 años de edad en las que previamente se ha llevado a cabo un programa de cribado apropiado es prácticamente nulo. La infección previa por el VPH que ha sido eliminada y que no ha llegado a causar CIN de alto grado no parece incrementar sustancialmente el riesgo. Después de los 65 años de edad es posible adquirir infecciones nuevas por el VPH incluso en una situación de negatividad de las pruebas de cribado previas; sin embargo, en ausencia de metaplasia activa es poco probable que dichas lesiones vayan a evolucionar hacia cáncer antes de transcurridos varios años y, por tanto, es poco probable que se asocien a morbilidad o mortalidad; en cualquier caso, la evaluación y el

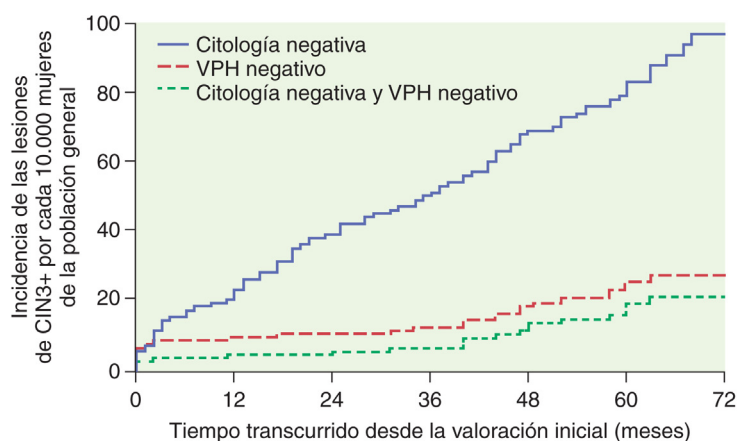


FIGURA 1.3 Incidencia de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 3 o grado superior a lo largo del tiempo, tras un resultado negativo en el estudio de cribado. El riesgo a los 5 años tras la negatividad del estudio del virus del papiloma humano (VPH) en el co-test mediante citología y estudio del VPH se aproxima al riesgo al cabo de 1 año tras una citología negativa. (De Dillner J, Rebolj M, Birembaut P y cols.; Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.)

tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con alteraciones de atrofia es técnicamente difícil y doloroso. El riesgo de cáncer vaginal es bajo tras la histerectomía efectuada por procesos benignos y se considera demasiado bajo como para justificar las pruebas de cribado. Las mujeres con lesiones de CIN de alto grado de malignidad siguen presentando riesgo de cáncer cervical y vaginal a pesar del tratamiento, incluyendo la histerectomía, de manera que en estos casos está indicado mantener el cribado hasta que las comorbilidades sugieren una esperanza de vida breve.

En las mujeres con un bajo riesgo de enfermedad a lo largo de su vida restante no están indicadas las pruebas de cribado. Esta circunstancia es más aparente en las mujeres que sufren enfermedades que puede ser mortales a plazo medio. Las molestias y los riesgos del cribado y del tratamiento de las lesiones precursoras identificadas no están justificados cuando es poco probable que la paciente sobreviva el tiempo suficiente como para desarrollar un cáncer cervical sintomático. De la misma manera, el riesgo de cáncer cervical y vaginal en ausencia de cérvix es prácticamente nulo. Tras la histerectomía efectuada por motivo de una CIN puede estar justificado el cribado en función de los riesgos de neoplasia intraepitelial vaginal y de cáncer vaginal coexistentes, de manera que se recomienda el seguimiento tras la histerectomía respecto al cáncer recurrente. En las mujeres que alcanzan los 65 años de edad tras múltiples resultados citológicos negativos previos, incluyendo tres de ellos durante el decenio anterior y otros dos en los 5 años previos, hay un riesgo bajo de cáncer cervical, así como también en las mujeres con dos resultados negativos en el co-test (VPH-citología), incluyendo uno de ellos a lo largo de los 5 años anteriores. En estas mujeres se pueden interrumpir las pruebas de cribado. Por otra parte, en las mujeres en las que no ha existido previamente un programa de cribado apropiado se deben mantener las pruebas de cribado hasta que cumplen estos criterios. A pesar de que las mujeres de edad avanzada pueden adquirir nuevas infecciones por el VPH, generalmente no desarrollan una metaplasia activa y el tiempo de transición hasta el cáncer parece ser de decenios (tal como ocurre en las mujeres más jóvenes), de manera que es probable que solo un pequeño porcentaje de estas mujeres sobreviva hasta el desarrollo de un cáncer. Por esa razón, la existencia de nuevas parejas sexuales en las mujeres que cumplen los criterios para la interrupción de las pruebas de cribado no debe plantear la reanudación de este tipo de pruebas.

La FDA aprobó en 2014 la determinación o prueba VPH como prueba de cribado primaria frente al cáncer cervical. Sin embargo, esta

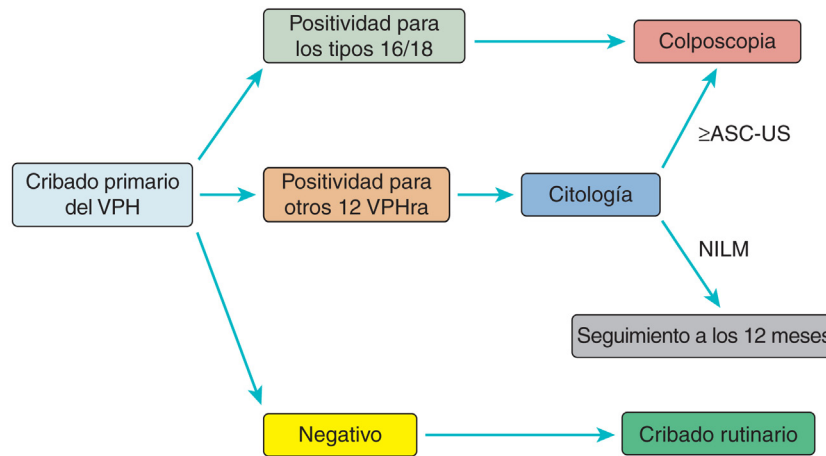


FIGURA 1.4 Estrategias para la incorporación del cribado primario del virus del papiloma humano (VPH) en la práctica clínica. ASC-US, células escamosas atípicas con significación indeterminada; NILM, negativa para lesión intraepitelial o lesión maligna; VPHra, virus del papiloma humano de riesgo alto.

aprobación solo fue para método Cobas VPH® (Roche). En una reunión de consenso patrocinada por la Society of Gynecologic Oncologists y la ASCCP, Huh y los delegados en la reunión de consenso desarrollaron directrices para informar a los clínicos y las mujeres respecto al riesgo de las estrategias para incorporar el cribado primario en la práctica clínica. Al utilizar un algoritmo (fig. 1.4) que aparentemente optimiza la detección de la enfermedad minimizando al mismo tiempo la necesidad de realizar colposcopia, el estudio del VPH tiene una sensibilidad mayor que la citología cuando se inicia a los 25 años de edad. Los intervalos de las pruebas de cribado respecto al estudio primario del VPH son controvertidos. Huh y cols. recomendaron intervalos no superiores a los 3 años, aunque hubo desacuerdos respecto a la idoneidad de los intervalos cada 3 años o cada 5 años. El ensayo clínico básico respecto al método Cobas VPH® para el estudio del VPH no tuvo una duración superior a 3 años, de manera que se desconocen los datos de rendimiento. No obstante, han sido evaluados otros sistemas de análisis del VPH con grados similares de sensibilidad y especificidad, y con dichos sistemas parece que el intervalo de 5 años tiene una sensibilidad superior al de la citología de cribado cada 3 años, al tiempo que ofrece más tiempo para la regresión de las lesiones de carácter transitorio.

Son pocos los factores predictivos de la CIN de alto grado identificados como para que los clínicos puedan centrar sus esfuerzos de detección en los grupos de alto riesgo. Boardman y cols. observaron que las fumadoras presentan un riesgo mayor de lesiones de CIN2 o superior, en comparación con las no fumadoras, aunque el cociente de posibilidades de 1,6 no permitió una discriminación suficiente como para desaconsejar el seguimiento de las no fumadoras. Básicamente, la citología y la prueba VPH son herramientas poderosas para la identificación del riesgo y, por otra parte, el bajo valor predictivo positivo de la citología de significado indeterminado puede ser refinado mediante la selección con la prueba VPH o el genotipado. En las mujeres con alteraciones citológicas o con infecciones por VPH de alto riesgo está justificada una evaluación adicional, con independencia de los riesgos epidemiológicos o conductuales.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ESTRATEGIA FRENTE A LOS RESULTADOS ANORMALES EN LAS PRUEBAS DE CRIBADO

Castle y cols., del NCI estadounidense, propusieron en 2007 que la estrategia a seguir tras la observación de un resultado anormal en las pruebas de cribado del cáncer cervical debería estar fundamentada en el riesgo asociado de enfermedad significativa. La mortalidad por cáncer sería el parámetro de riesgo ideal para las comparaciones entre las

distintas pruebas, pero este parámetro es poco habitual en las poblaciones evaluadas mediante cribado y su frecuencia viene determinada por las intervenciones que se llevan a cabo después de la mayor parte de las pruebas. Katki y cols. propusieron en vez de ello que el riesgo tras diferentes resultados y combinaciones de resultados de las pruebas debería ser referenciado a las lesiones de CIN3 o de carácter más maligno (CIN3+, incluyendo la CIN3, el AIS y el cáncer). Dado que algunas lesiones están presentes, pero son inaparentes inicialmente debido a que las mujeres no acuden a la evaluación, o bien se trata de lesiones clínicamente demasiado pequeñas como para su detección, la referencia óptima propuesta en una conferencia de consenso que tuvo lugar en 2012 es el riesgo de alguna lesión CIN3+ a los 5 años. Con esta referencia, los clínicos pueden utilizar estrategias de tratamiento o control similares en mujeres con niveles también similares de riesgo, con independencia de la forma de determinación del riesgo. Desde un punto de vista convencional, el riesgo fue definido a través de los hallazgos en la citología y la colposcopia. Recientemente, el estudio del VPH ha permitido volver a calibrar el riesgo, especialmente en las mujeres con alteraciones de carácter límite como la ASC-US. El genotipado del VPH correspondiente a los tipos 16 y 18 define categorías adicionales de riesgo. En el momento presente están siendo evaluadas otras pruebas moleculares cuyos resultados podrían modificar la estratificación del riesgo y la estrategia a seguir, tal como el análisis espectroscópico y la evaluación molecular de la proteína p16^{ink4a}, así como el marcador de proliferación celular Ki-67 y otros marcadores.

La determinación de la estrategia óptima respecto a cada prueba o combinación de pruebas puede ser confusa. En una situación ideal los ensayos clínicos de comparación deberían definir los métodos de clasificación óptimos. Por desgracia, se han efectuado pocos ensayos clínicos de comparación. Los presupuestos nacionales respecto a la salud están experimentando cada vez más recortes en los países desarrollados. La industria carece de incentivos para financiar ensayos clínicos cuyos resultados podrían demostrar que sus productos son inferiores. Dada la proliferación de los métodos de cribado, las opciones de estrategia y control son cada vez más complejas debido a que los algoritmos deben incorporar todas las opciones que podrían seleccionar los clínicos. De hecho, las directrices actuales respecto a la estrategia más apropiada han sido criticadas por su excesiva complejidad, incluso por parte de los expertos. Afortunadamente, las herramientas de decisión fundamentadas en algoritmos han eliminado la necesidad de que los clínicos tengan que memorizar las estrategias para la prevención del cáncer cervical. Es posible programar plataformas de historia clínica electrónica que generen elementos de recuerdo respecto al momento en el que deben acudir las mujeres para las pruebas de cribado. En el momento presente ya hay conjuntos de algoritmos de este tipo en Internet. Las aplicaciones utilizadas

en los teléfonos móviles facilitan la introducción de la información de las pacientes y permiten a los clínicos el uso de los algoritmos relevantes. Los clínicos todavía deben entender los límites de las estrategias basadas en algoritmos, especialmente en lo que se refiere al impacto de las alteraciones observadas previamente sobre la aparición subsiguiente de la enfermedad.

Para abordar estas cuestiones, Katki y cols. analizaron los datos de más de 1 millón de mujeres evaluadas mediante pruebas de cribado por parte del sistema asistencial del Kaiser Permanente of Northern California, con el objetivo de definir el riesgo de lesiones CIN3+ a los 5 años tras la realización de diversas pruebas y combinaciones de pruebas. En la base de las opciones relativas a la estrategia óptima está el seguimiento a los 5 años en el caso de las mujeres con negatividad en el cribado mediante co-test; el riesgo de lesiones CIN3+ a los 5 años en estas mujeres es inferior al 0,01%. En las mujeres evaluadas únicamente mediante citología se recomienda el seguimiento con intervalos de 3 años cuando los resultados del estudio son negativos, con un riesgo de lesiones de CIN3+ a los 5 años inferior al 0,1%. La reevaluación al cabo de 1 año es la práctica estándar en las mujeres con una positividad previa para el VPH, pero con una citología negativa, con un riesgo inferior al 5%. El umbral de consenso respecto a la colposcopia en Estados Unidos es un resultado de SIL de bajo grado, con un riesgo de lesiones CIN3+ a los 5 años ligeramente por encima del 5%; cuando el resultado es inferior al señalado la clasificación se lleva a cabo mediante evaluaciones seriadas o métodos de clasificación. El umbral para el tratamiento es la CIN2, aunque no todas las mujeres con CIN2 requieren tratamiento y son pocos los estudios en los que ha sido evaluado el uso de otros resultados del cribado respecto a la indicación terapéutica, excepto en lo relativo a la citología con un resultado de SIL de alto grado.

Tradicionalmente, la colposcopia se utilizaba como una modalidad de clasificación para identificar las mujeres con CIN de alto grado con vistas al tratamiento. La colposcopia consiste en la visualización estereoscópica y magnificada del cérvix bajo una iluminación intensa. La magnificación oscila entre 3× y 30×. La aplicación de un filtro verde sobre la fuente de luz acentúa los patrones vasculares y los bordes de la lesión. A pesar de que se ha recomendado la colposcopia sin tinción para maximizar la visualización del cáncer, en la mayor parte de los casos la valoración colposcópica se potencia mediante la aplicación de tinciones vitales como el ácido acético al 3-5% con la solución de yodo de Lugol.

En la colposcopia se evalúa la zona de transformación cervical, que es el área del cérvix y la vagina cubierta inicialmente por un epitelio cilíndrico que ha experimentado metaplasia hacia un epitelio escamoso. Se utilizan distintos términos para describir los hallazgos colposcópicos (tabla 1.4 y figs. 1.5 a 1.8). El procedimiento de la colposcopia consiste en la inspección inicial del cérvix sin aplicación de tinciones; después, se limpia el cérvix con la solución de ácido acético al 3-5% durante al menos 90 s, lo que permite eliminar el moco y los restos, al tiempo que acentúa los patrones vascular y epitelial. La mayor parte de las lesiones cervicales muestra una coloración blanquecina con el ácido acético (blanqueamiento con el ácido acético).

Dado que las lesiones iniciales ya han sido contempladas a través de la inclusión de la SIL de bajo grado, la ASC-US con positividad para el VPH, la infección persistente por el VPH y la infección por los tipos 16 y 18 del VPH como umbrales para la colposcopia, la colposcopia se realiza

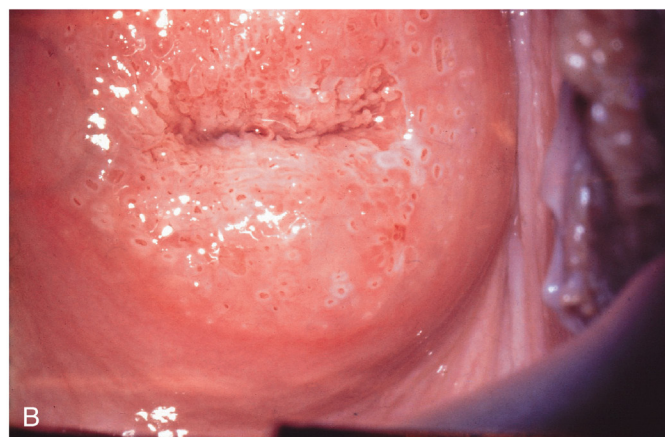
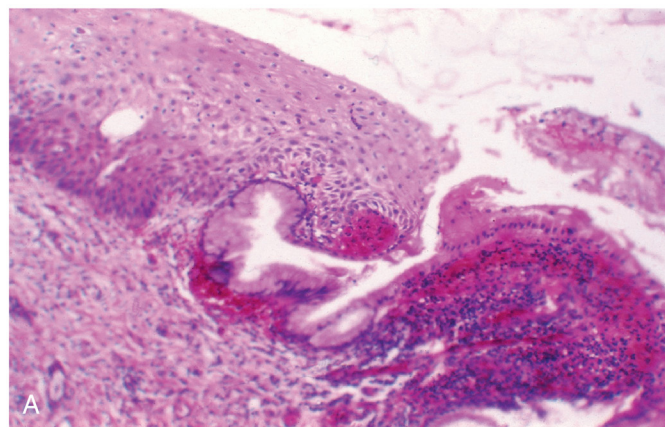


FIGURA 1.5 A, Unión escamocolumnar (zona de transformación). B, Zona de transformación grande.



FIGURA 1.6 Epitelio de coloración blanquecina en el orificio cervical (imagen colposcópica).

TABLA 1.4 Hallazgos colposcópicos anómalos

Zona de transformación atípica
Queratosis
Epitelio con blanqueamiento tras la aplicación de ácido acético
Aspecto puntiforme
Aspecto de mosaico
Vasos atípicos
Sospecha clara de carcinoma infiltrante
Hallazgos colposcópicos insatisfactorios



FIGURA 1.7 Un patrón puntiforme que se observa claramente por encima de una estructura en mosaico (imagen colposcópica).

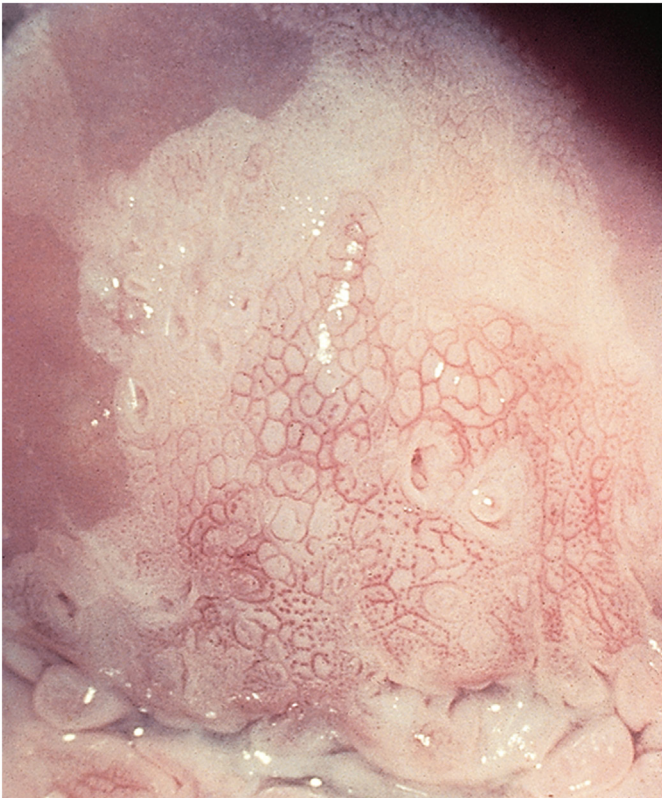


FIGURA 1.8 Una lesión grande en el labio anterior con aspecto puntiforme del epitelio blanquecino y con patrones en mosaico.

en el momento presente en mujeres con lesiones cada vez más pequeñas y menos aparentes. La precisión de la colposcopia ha sido cuestionada y en la actualidad se recomienda la obtención de biopsias múltiples durante la colposcopia. La vacunación frente al VPH podría reducir el riesgo de cáncer cervical a lo largo de las próximas décadas, pero a un

plazo más corto va a disminuir la prevalencia de las lesiones de alto grado. A su vez, ello va a reducir la especificidad de las pruebas de cribado y a disminuir la sensibilidad de la colposcopia. Aparecerán oportunidades nuevas respecto al cribado de otro tipo de cambios y también estrategias de control distintas, especialmente en lo relativo al incremento de los intervalos del cribado, a una valoración más fundamentada en el VPH, a la realización de más estudios de clasificación antes de la colposcopia y a la tendencia hacia un tratamiento más inmediato sin necesidad de colposcopia en las mujeres con riesgo elevado.

Las mujeres con problemas de inmunosupresión son evaluadas en el contexto del cribado a través de las directrices definidas por el CDC. Las mujeres con infección por el VIH son evaluadas respecto al cribado en función de las directrices para la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas en las mujeres adolescentes y adultas infectadas por el VIH, elaboradas por el CDC. Con estas directrices, las mujeres deben ser estudiadas en el contexto del cribado únicamente mediante la citología en dos ocasiones durante el año siguiente al inicio de la actividad sexual si previamente presentaban infección por el VIH, o durante el año siguiente al establecimiento del diagnóstico de infección por el VIH, con independencia de la edad; después, la citología se debe realizar anualmente a lo largo de toda la vida. Estas directrices están siendo revisadas en el momento de la publicación de este capítulo y posiblemente serán modificadas.

Las mujeres expuestas al dietilestilbestrol (DES) deben ser evaluadas anualmente mediante una citología durante toda su vida; la evidencia en apoyo del cribado con co-test en las mujeres con exposición al DES es insuficiente para recomendar o desechar esa estrategia.

ESTRATEGIA FRENTE A LOS RESULTADOS ANORMALES EN LAS PRUEBAS DE CRIBADO DEL CÁNCER CERVICAL

La ASCCP ha llevado a cabo desde 2001 tres conferencias de consenso para definir las directrices estándar relativas a la estrategia a aplicar en las mujeres estadounidenses con resultados anormales en las pruebas de cribado del cáncer de cérvix uterino y lesiones de CIN o AIS. Estas conferencias de consenso fueron patrocinadas por numerosas sociedades profesionales y en colaboración con la ACS, las agencias federales y otros sectores interesados. La conferencia de consenso más reciente tuvo lugar en 2012 y en ella se utilizaron las estimaciones del riesgo desarrolladas por Katki y cols. con el objetivo de definir las estrategias más apropiadas.

Los clínicos deben tener en cuenta que las directrices se refieren a las mujeres con resultados anormales en las pruebas de cribado; en función de ello, en las mujeres con síntomas como hemorragia o dolor abdominal, o con alteraciones en la exploración física como la hemorragia por contacto, la friabilidad cervical o el aumento de tamaño del cérvix, puede estar indicada la biopsia con independencia de los resultados de la citología y del estudio del VPH. Aparte de ello, las directrices no cubren todas las posibles opciones de los resultados de las pruebas de cribado, la colposcopia y la biopsia, especialmente en lo que se refiere a la acumulación de distintas alteraciones a lo largo de los años. La existencia de resultados anormales previos plantea la posibilidad de lesiones CIN3+ asociadas a anomalías subsiguientes: la estrategia no se debe volver a valorar después de cada nueva prueba. Por ejemplo, el riesgo es mayor tras dos informes de citología ASC-US, en comparación con un solo informe de este tipo, al tiempo que la citología con un diagnóstico de ASC-US tras el tratamiento previo de una CIN3 tiene un carácter más preocupante que la detección de una primera lesión de ASC-US; en estos dos casos está indicada la colposcopia.

Estrategia frente a los resultados anormales en las mujeres jóvenes

El riesgo de cáncer cervical es bajo en las mujeres de 21 a 24 años de edad, aunque en más del 20% de estas mujeres se pueden observar infecciones

por tipos de VPH de alto riesgo. La mayor parte de las lesiones de CIN1 y muchas lesiones de CIN2 en este grupo de edad muestra regresión sin ningún tipo de intervención terapéutica. Es poco probable que las lesiones de CIN3 evolucionen hacia cáncer a corto plazo cuando son pasadas por alto. El tratamiento de las lesiones de riesgo intermedio puede influir negativamente en los embarazos futuros. Por estas razones, las mujeres pertenecientes a este grupo de edad deben ser tratadas de forma menos agresiva que las mujeres más mayores. En las mujeres de este grupo de edad, la mayor parte de los resultados citológicos anómalos refleja la infección por el VPH; no está indicada la evaluación específica del VPH y cuando se lleva a cabo su resultado no debe modificar la estrategia.

Además, dada la preocupación por el impacto sobre los embarazos subsiguientes, en las mujeres con un diagnóstico de biopsia de CIN2, CIN2,3 o HSIL se puede aplicar una estrategia de observación siempre y cuando la colposcopia sea satisfactoria. No hay un rango de edad específico para aplicar la estrategia de observación en el caso de estas lesiones, de manera que la decisión de aplicar un tratamiento activo o una estrategia de seguimiento en estas lesiones depende fundamentalmente de su valoración por parte de la paciente y del clínico que le atiende directamente, con análisis de los riesgos potenciales respecto a los embarazos futuros en comparación con el riesgo de progresión hacia cáncer durante el período de observación; ambos riesgos parecen ser bajos.

Citología no satisfactoria

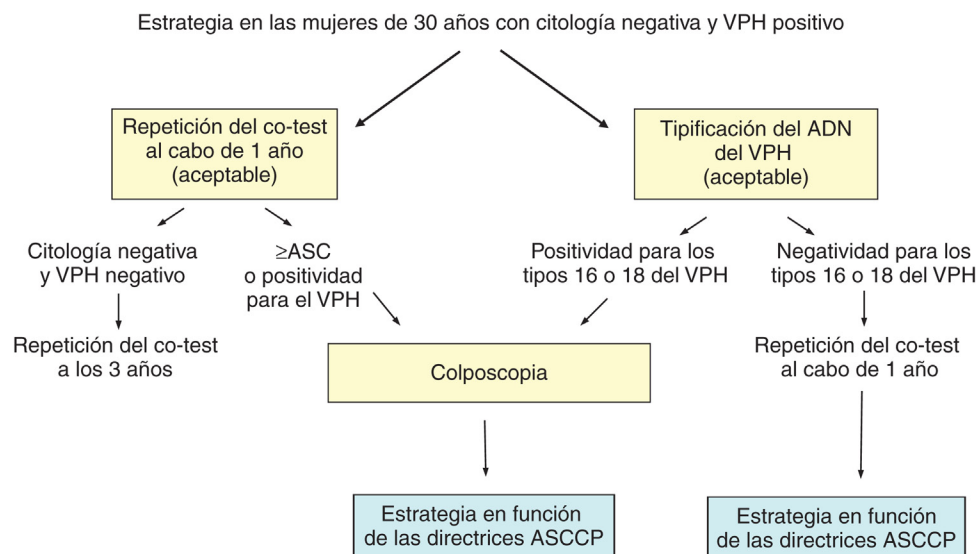
Cuando la citología es no satisfactoria para su evaluación, se debe repetir. La única excepción es la correspondiente a la falta de indicación de esta prueba, tal como podría ocurrir en una adolescente menor de 21 años de edad, tras la histerectomía efectuada por una lesión benigna o en una mujer mayor de 65 años de edad sin alteraciones en las pruebas de cribado previas. En algunos estudios se ha sugerido que las tasas de alteraciones podrían aumentar de manera inmediata tras la toma de la muestra, pero en un ensayo clínico de gran envergadura efectuado en Estados Unidos no fue posible la validación de esta hipótesis, lo que sugiere que es aceptable la repetición inmediata del muestreo. En las mujeres con atrofia vaginal, la aplicación de un tratamiento breve con estrógenos vaginales mejora la celularidad de la

muestra. En las mujeres que muestran inflamación, esta puede oscurecer el fondo de la muestra y deben ser evaluadas respecto a las infecciones específicas y tratadas en relación con cualquier infección que se pueda identificar; el tratamiento empírico antibiótico vaginal no parece tener utilidad. Las muestras que son inadecuadas debido a una cantidad de sangre excesiva plantean siempre la posibilidad de un cáncer. En los casos en los que las muestras repetidas siguen siendo no satisfactorias se debe contemplar la colposcopia.

Mujeres con citología cervical negativa y prueba del virus del papiloma humano positiva (fig. 1.9)

La identificación de un tipo de VPH oncogénico se asocia a un riesgo sustancial de CIN3+, pero el riesgo a los 5 años no parece alcanzar el umbral del 5% correspondiente a la colposcopia. La positividad del VPH se observa con mayor frecuencia en el co-test (VPH y citología) efectuado en las mujeres de 30 a 65 años de edad.

En las mujeres con prueba VPH positiva y citología negativa simultáneas se pueden aplicar dos estrategias distintas. Pueden ser evaluadas de nuevo mediante la repetición del co-test (VPH y citología) al cabo de 1 año, lo que ofrece tiempo para la regresión del VPH; si al cabo de dicho período cualquiera de los resultados de las pruebas que conforman el co-test es anormal, está indicada la colposcopia. Las desventajas de esta estrategia son la pérdida de la ventaja que supone la prueba VPH para la detección precoz de los cánceres con citología negativa y la imposibilidad de determinar si la positividad persistente del VPH se debe a la persistencia del mismo tipo de VPH o a la desaparición del tipo de VPH original seguida de la reinfección por un segundo tipo, con un riesgo bajo de lesiones CIN3+ a menos que la nueva infección sea persistente. De manera alternativa, las mujeres pueden ser clasificadas de forma inmediata mediante un estudio de la genotipado respecto al VPH-16 o al VPH-18; cuando se detecta la positividad para cualquiera de estos dos tipos del VPH hay que llevar a cabo una colposcopia, pero en los casos en los que los resultados son negativos se debe repetir el co-test al cabo de 1 año, con realización de la colposcopia únicamente cuando cualquiera de los resultados del co-test es anormal.



© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

FIGURA 1.9 Estrategia en las mujeres de 30 o más años de edad con citología negativa, pero con positividad para el virus del papiloma humano (VPH). ASC, células escamosas atípicas; ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. (De Massad SL, Einstein MH, Huh WK y cols. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 supl. 1):S1-S27, © 2013 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.)

Atipia en células escamosas de significado indeterminado (ASC-US) (fig. 1.10)

El riesgo de lesiones CIN3+ en las mujeres con citología de ASC-US es insuficiente como para justificar la colposcopia inmediata, que solo está indicada en aproximadamente el 3% de estos casos. Los resultados de ASC-US son frecuentes. La selección mediante el estudio del VPH sobre la muestra de citología en base líquida parece tener una buena rentabilidad económica al tiempo que minimiza el retraso en la adopción de medidas y la pérdida de las mujeres a lo largo de seguimiento. Cuando el estudio del VPH es positivo respecto a los tipos de alto riesgo, está indicada la colposcopia. La negatividad del VPH en el contexto de una lesión de ASC-US indica un riesgo bajo de lesiones CIN3+, aunque dicho riesgo es mayor que el correspondiente a las mujeres con negatividad en el co-test; en estos casos se recomienda el co-test al cabo de 3 años.

El genotipado del VPH permite diferenciar a las mujeres de riesgo alto con presencia del VPH tipos 16 y 18, y a las mujeres de riesgo bajo con negatividad para estos tipos del VPH; sin embargo, en el conjunto de las mujeres con positividad para el VPH el riesgo de lesiones CIN3+ a los 5 años se aproxima o supera el umbral de la colposcopia. Dado que la estrategia no se modifica en función de los resultados, el genotipado del VPH no se recomienda para la clasificación de las mujeres con una citología de ASC-US.

En los casos en los que no es posible el estudio del VPH pero el seguimiento es fiable, las citologías con lesiones de ASC-US pueden ser seleccionadas para repetir la citología al cabo de 1 año junto con colposcopia si en ese momento persiste la alteración, y con recuperación del intervalo de cribado habitual de 3 años para la citología si en ese momento la lesión ha desaparecido.

En lo que se refiere a las mujeres de 21 a 24 años de edad, la citología de ASC-US obliga a la realización de una citología cada año, más que cada 3 años. No está indicada la colposcopia a menos que la citología con resultado de ASC-US o de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado de malignidad (LSIL, *low-grade squamous intraepithelial lesion*) persista

durante 2 años, o a menos que la citología tenga un resultado de ASC-H, HSIL o atipia de células glandulares (ACG, *atypical glandular cells*).

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) (fig. 1.11)

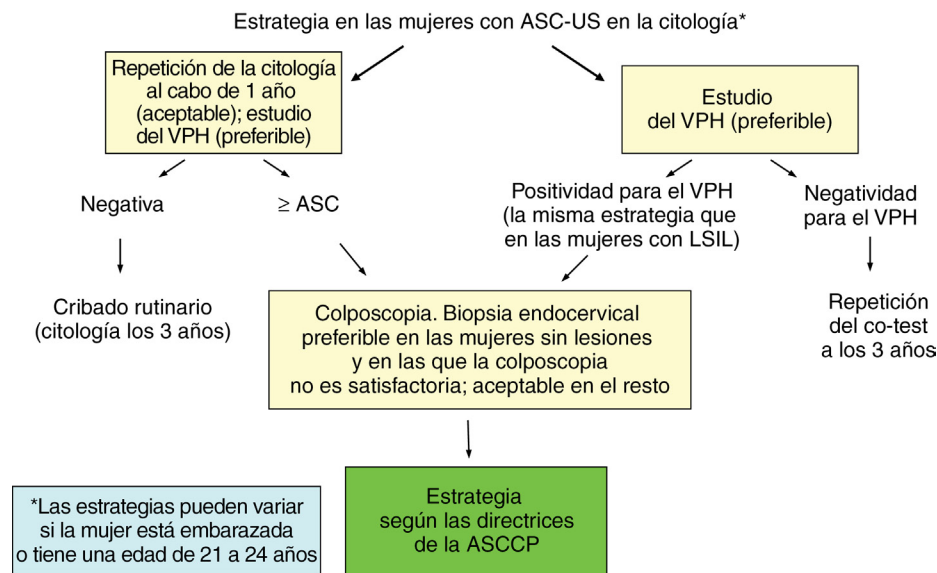
La LSIL representa el paradigma del umbral para la colposcopia en Estados Unidos. Con pocas excepciones (embarazo, edad de 21-24 años, negatividad del VPH), la estrategia en las mujeres con citología de LSIL consiste en la realización de la colposcopia. En los casos en los que es posible el co-test (VPH más citología), en las mujeres con VPH-LSIL se debe repetir el co-test al cabo de 1 año y solamente se lleva a cabo la colposcopia cuando se vuelve a observar la positividad del VPH o persiste la alteración citológica. En las mujeres posmenopáusicas se puede contemplar la estrategia de seguimiento de las lesiones de LSIL, teniendo en cuenta su riesgo bajo de positividad para el VPH.

Atipia en células escamosas que no permite excluir HSIL (ASC-H)

En las mujeres en las que el informe citológico es el de «células escamosas atípicas, no es posible excluir HSIL», el riesgo de CIN3+ a los 5 años es similar al de las mujeres con citología de HSIL, aunque su riesgo inmediato de lesiones CIN3+ es bajo. En todas las mujeres con citología de ASC-H es necesaria la colposcopia, con independencia del resultado del VPH. A diferencia de lo que ocurre con las mujeres jóvenes que muestran ASC-US, en las mujeres de 21 a 24 años de edad es necesaria la colposcopia tras una citología con ASC-H, así como también en las mujeres embarazadas.

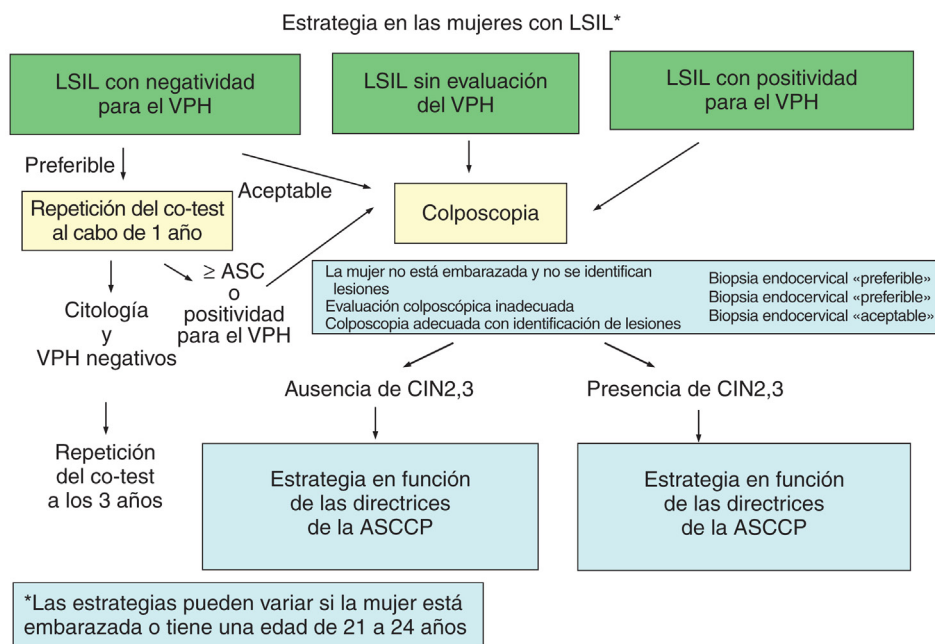
Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)

Las lesiones CIN2+ se observan en aproximadamente el 60% de las mujeres con citología de HSIL y en aproximadamente el 2% de estos casos la colposcopia demuestra un cáncer. Este importante riesgo justifica una estrategia agresiva. En muchos contextos, especialmente en las mujeres atendidas en centros en los que hay tasas elevadas de pérdida



© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

FIGURA 1.10 Estrategia en las mujeres con células escamosas atípicas con significación indeterminada (ASC-US) en la citología. ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; LSIL, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; VPH, virus del papiloma humano. (De Massad SL, Einstein MH, Huh WK y cols. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 supl. 1):S1-S27, © 2013 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.)



© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

FIGURA 1.11 Estrategia en las mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL). CIN, neoplasia intraepitelial cervical; VPH, virus del papiloma humano. (De Massad SL, Einstein MH, Huh WK y cols. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 supl. 1):S1-S27, © 2013 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.)

durante el seguimiento y también en las mujeres que han decidido no tener más hijos, la escisión inmediata mediante LEEP es una estrategia eficaz de tratamiento. La escisión inmediata es inaceptable en las mujeres menores de 24 años de edad debido a su bajo riesgo de cáncer a corto plazo y debido también a la elevada probabilidad de regresión de las lesiones CIN2 y CIN2,3, aunque no de las lesiones CIN3. Los resultados del VPH modulan los riesgos, pero incluso las mujeres con VPH-HSIL tienen un riesgo del 30% de lesiones CIN3+ a los 5 años. Por esta razón, la colposcopia es necesaria con independencia del resultado del VPH y se considera inaceptable la clasificación de las citologías con HSIL mediante el estudio del VPH. Asimismo, también es inaceptable en estos casos la estrategia de observación con repetición de la citología.

Atipia de células glandulares (ACG)

A pesar de su denominación, la citología con resultado ACG se asocia con mayor frecuencia a lesiones escamosas, más que glandulares. El riesgo de lesiones CIN3, AIS o cáncer (CIN3+) tras una citología convencional interpretada como ACG es de casi el 10%, mientras que el riesgo de cáncer es del 3%. Las lesiones escamosas y glandulares pueden coexistir, y la identificación de una CIN no excluye la posibilidad de un adenocarcinoma. Muchos cánceres asociados tienen un origen endometrial y son negativos para el VPH; las lesiones endometriales son más frecuentes en las mujeres mayores y en las mujeres con factores de riesgo como obesidad, hemorragia anormal y anovulación. En estos casos es necesaria una evaluación detallada con independencia del resultado del VPH.

En las mujeres con una citología de ACG es necesaria la colposcopia con evaluación del endocérvix y obtención de biopsia ante cualquier lesión cervical que presente blanqueamiento mediante el ácido acético. Es necesaria la biopsia endometrial cuando la paciente tiene más de 35 años de edad o bien cuando presenta factores de riesgo para el cáncer endometrial. En las mujeres con ACG subclasificada como «células endometriales atípicas», la estrategia es distinta: se requiere inicialmente la biopsia endometrial y el legrado endocervical, y únicamente se realiza la colposcopia cuando no se observa patología endometrial. A diferencia de lo que ocurre con las lesiones de ASC-US,

no se considera adecuada la selección mediante el estudio del VPH o la realización de citologías seriadas. El tratamiento de la ACG en las mujeres de 21 a 24 años de edad es idéntico al correspondiente al de las mujeres mayores. En las mujeres embarazadas con una citología de ACG es necesaria la colposcopia, pero en estos casos están contraindicados el legrado endocervical y la biopsia endometrial.

Células endometriales en mujeres menopáusicas

La observación de células endometriales benignas en la citología de una mujer posmenopáusica se asocia a un riesgo del 5% de alguna forma de patología clínicamente significativa, incluyendo el cáncer. No obstante, las células endometriales benignas no parecen tener este tipo de asociación con la enfermedad en las mujeres premenopáusicas, en las que tras su observación no es necesaria ninguna valoración adicional. En las mujeres posmenopáusicas con células endometriales en la citología está indicada la valoración del endometrio mediante la biopsia endometrial o el estudio de imagen para determinar el grosor del endometrio.

ESTRATEGIA TRAS LA COLPOSCOPIA

Estrategia en las mujeres que no presentan lesiones o que muestran lesiones de CIN1 en la colposcopia (fig. 1.12)

Cuando la biopsia obtenida mediante colposcopia indica que no hay lesiones o que únicamente hay una lesión de CIN1, ello no excluye la posibilidad de una lesión de alto grado en una zona del cérvix que no haya sido evaluada mediante la biopsia. El riesgo de una lesión CIN3+ subsiguiente depende de la edad de la paciente y de la posible existencia de alteraciones en las citologías previas. El riesgo en las mujeres que presentan lo que la ASCCP denomina «alteraciones menores» es menor que en las mujeres con citología de ASC-H, HSIL o ACG. Las alteraciones menores incluyen la citología negativa con positividad para el VPH de tipo 16 o con positividad repetida para el VPH, así como las citologías con características de ASC-US o LSIL.

En las mujeres en las que se observan alteraciones de carácter menor y en las que la colposcopia no demuestra lesiones o tan solo muestra una lesión de CIN1 está indicada la estrategia de observación mediante la realización seriada del co-test. Si un primer co-test muestra un resultado negativo, este estudio se debería repetir al cabo de 3 años. Si todos los resultados fueran negativos sería apropiado el estudio de cribado rutinario. Cuando alguno de los resultados es anormal, es necesaria la repetición de la colposcopia. Sin embargo, esta estrategia puede ser excesivamente costosa. El tratamiento de la CIN1 es aceptable una vez que la enfermedad ha persistido durante 2 años, aunque en estos casos también es aceptable el mantenimiento de la estrategia de observación cuando la paciente desea conservar la fertilidad. No está indicado el tratamiento de la positividad persistente del VPH o de la citología de ASC-US/LSIL persistente en ausencia de una lesión cervical debido a que muchas de estas mujeres presentan lesiones vaginales. El tratamiento incluye diversas medidas de carácter tópico como el ácido tricloroacético. La histerectomía no está indicada nunca en los casos de CIN1 o de citología anómala.

En las mujeres de 21 a 24 años de edad y que no presentan lesiones o que muestran tan solo CIN1 tras la citología de ASC-US o de LSIL está indicada la estrategia de observación con repetición de la citología con una periodicidad anual. La repetición de la colposcopia solo es necesaria cuando la citología muestra progresión hacia ASC-H, HSIL o ACG, o bien si la citología muestra un resultado anormal límite durante un período de 2 años. Tras un resultado negativo está indicado el estudio de cribado a los 3 años. En las mujeres de estos grupos de edad no están indicados el estudio del VPH ni el co-test. En las mujeres embarazadas sin lesiones o con CIN1 tras haber presentado alteraciones de carácter menor durante el embarazo se debe posponer la colposcopia hasta después del parto.

Cuando la colposcopia no revela ninguna lesión o solo muestra CIN1 tras una citología con ASC-H o HSIL, el riesgo de lesiones CIN3+ es mucho mayor y, por tanto, está indicada una estrategia más agresiva. Las directrices de la ASCCP agrupan ASC-H y HSIL, pero la escisión de la lesión por motivos diagnósticos suele estar más indicada en los casos de HSIL; la estrategia de observación mediante la realización anual del

co-test es más adecuada en los casos de ASC-H, aunque cualquiera de las estrategias se puede aplicar después de cualquiera de estos resultados, en función del perfil del riesgo clínico. La estrategia de observación solo se debe aplicar en las mujeres en las que la colposcopia es satisfactoria y la biopsia endocervical es negativa; la observación de CIN1 en el legrado endocervical se debe tratar de la misma forma que la CIN1 detectada en la biopsia cervical. Cuando se decide la estrategia de observación está indicada la repetición de la colposcopia y las biopsias después de una prueba VPH positiva o de una citología anómala de cualquier grado. En las mujeres con persistencia de HSIL a pesar de la negatividad de la colposcopia es necesario un procedimiento diagnóstico de escisión.

En las mujeres de 21 a 24 años de edad que no muestran lesiones o que solo presentan CIN1 tras haber mostrado ASC-H o HSIL está indicada la escisión por motivos diagnósticos si la colposcopia es no satisfactoria o es inadecuada. Cuando la colposcopia es satisfactoria respecto a la visualización de la totalidad de la unión escamocolumnar pueden estar indicados el tratamiento activo o la estrategia de observación. La estrategia de observación conlleva la colposcopia y la citología cada 6 meses hasta que se obtienen dos resultados negativos, momento en el cual se reanuda el cribado rutinario. Cuando persiste la citología de HSIL está indicado el tratamiento. En las mujeres embarazadas que no presentan lesiones o que solo muestran CIN1 tras la detección de ASC-H o HSIL se debe repetir la colposcopia después del parto; el riesgo de cáncer a corto plazo es bajo y no es necesaria ninguna otra forma de intervención durante el embarazo.

Cuando no se observan lesiones o hay tan solo una CIN1 después de una citología con ACG está indicado el co-test anual con realización de la colposcopia para detectar cualquier tipo de alteración; después de dos resultados negativos en el co-test disminuye el riesgo y es apropiado el co-test a intervalos de 3 años. La colposcopia es necesaria si se observa cualquier resultado anómalo. La histerectomía es inaceptable como tratamiento primario de las lesiones de CIN de cualquier grado, aunque tras una escisión previa puede estar indicada la histerectomía si la lesión es agresiva o persiste y no es factible la repetición de la escisión por motivos diagnósticos.

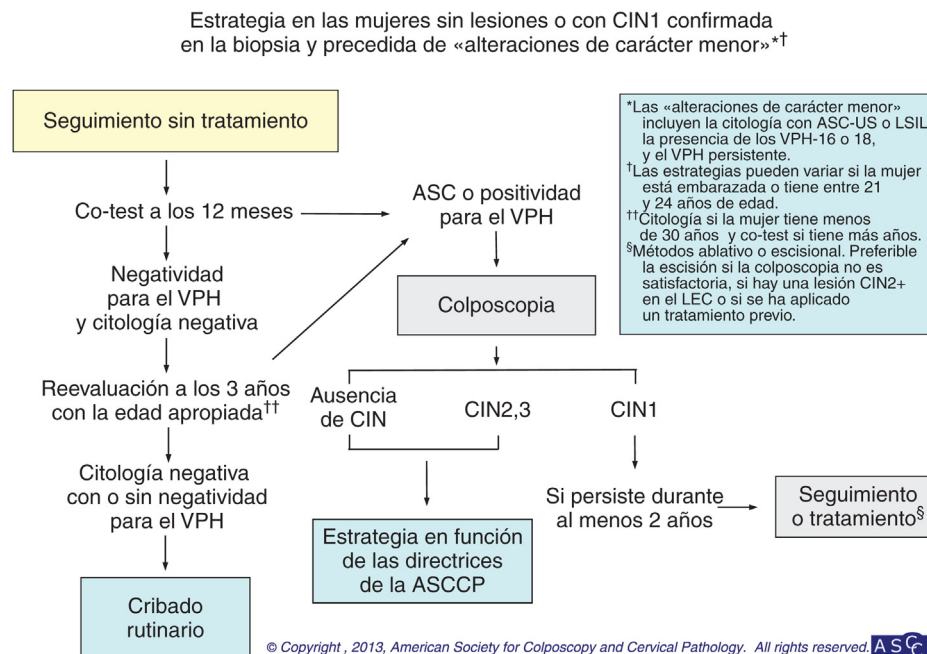


FIGURA 1.12 Estrategia en las mujeres sin lesiones o con neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (CIN1) confirmada en la biopsia y precedida de «alteraciones de carácter menor». ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASC-US, células escamosas atípicas con significación indeterminada; CIN, neoplasia intraepitelial cervical; LEC, legrado endocervical; LSIL, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; VPH, virus del papiloma humano. (De Massad SL, Einstein MH, Huh WK y cols. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 supl. 1):S1-S27, © 2013 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.)

Estrategia en las mujeres con lesiones de CIN2 o CIN3 (fig. 1.13)

La biopsia dirigida por colposcopia de CIN2 representa el umbral para el tratamiento, teniendo en cuenta que la lesión de CIN2 tiene un grado intermedio de malignidad: en muchos casos corresponde a una infección transitoria pero intensa por el VPH y la mitad o más de los casos se resuelve sin tratamiento. En algunas pacientes estas lesiones evolucionan hacia CIN3 y cáncer. Dado que nunca es posible garantizar la adhesión al seguimiento, se recomienda su tratamiento. El estudio de las biopsias respecto a la presencia de la proteína p16^{ink4a} permite identificar las lesiones de CIN2 como lesiones de riesgo respecto a la progresión; así, este estudio puede ser utilizado para su clasificación. Todas las lesiones de CIN3 deben ser tratadas con independencia de la edad de la paciente o de sus deseos futuros respecto a la maternidad, dado que no hay margen para la progresión y que en algunos casos estas lesiones corresponden a un cáncer no diagnosticado; la única excepción a esta regla es la correspondiente a la mujer embarazada. Las biopsias diagnosticadas como lesiones de alto grado o de CIN2,3 pueden indicar una estrategia terapéutica de carácter expectante o un tratamiento de grado intermedio, en función del riesgo y las preferencias de la paciente.

La estrategia de observación es una opción aceptable en las mujeres que, tras ser aconsejadas adecuadamente, consideran que el riesgo respecto a los futuros embarazos como consecuencia del tratamiento supera el riesgo del cáncer si se aplica la estrategia de observación. No hay una edad umbral específica; una mujer de 21 años de edad en la que se ha efectuado previamente la ligadura tubárica debe ser tratada, pero en una mujer de 43 años que está recibiendo tratamiento frente a la infertilidad tras un diagnóstico de incompetencia cervical puede ser preferible la estrategia de observación. La observación solamente es aceptable cuando es posible la visualización de la totalidad de la lesión y de la unión escamocolumnar. La estrategia de observación consiste en la realización de la colposcopia y la citología a intervalos de 6 meses, hasta que tiene lugar la resolución de la lesión evidenciada mediante la regresión de las alteraciones colposcópicas y la normalización de la citología. Después de ello, en estas pacientes se debe

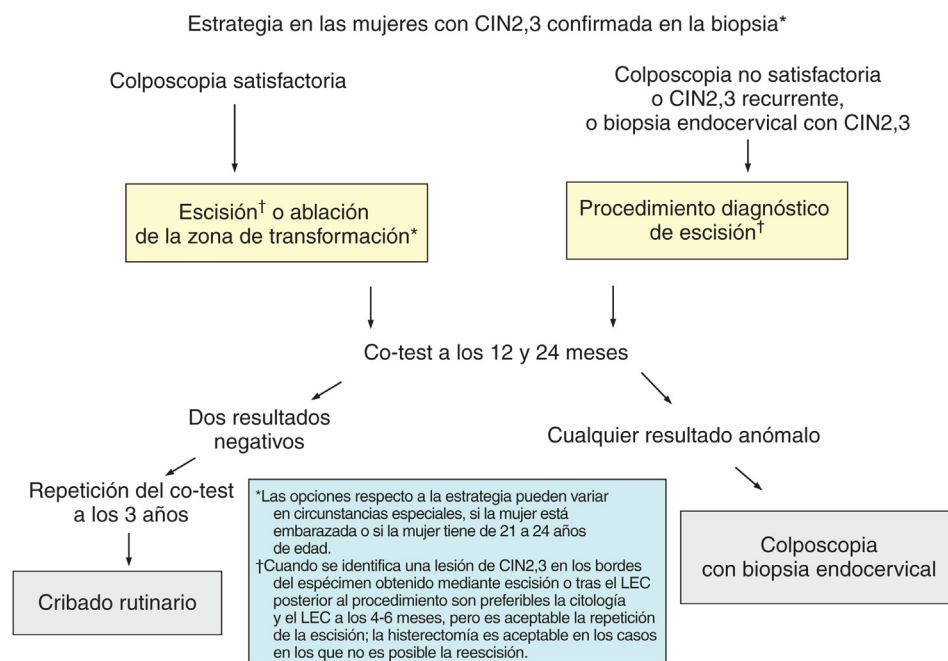
efectuar un co-test al cabo de 1 año y, más adelante, a los 3 años, antes de volver al cribado rutinario; en los casos en los que la citología o cualquier estudio del VPH tiene un resultado anormal a lo largo de seguimiento se deben repetir la colposcopia y las biopsias.

En las mujeres en las que en la biopsia obtenida mediante la colposcopia establece el diagnóstico de AIS es necesario el tratamiento mediante escisión diagnóstica para excluir un cáncer infiltrante asociado. La escisión se debe efectuar de manera que se obtenga un espécimen único y tradicionalmente se ha llevado a cabo mediante el procedimiento de conización mediante bisturí, aunque también es aceptable la conización mediante aguja, o asa recta para minimizar los artefactos de carácter térmico. Cuando los bordes del espécimen de escisión están afectados o no es posible su interpretación, son necesarias la reescisión o la histerectomía. Las mujeres con negatividad de los bordes quirúrgicos tras la escisión diagnóstica presentan un riesgo de persistencia del AIS del 10% y un riesgo menor de cáncer infiltrante, tal como han demostrado Costa y cols. Este riesgo justifica la histerectomía cuando la paciente considera que ya no quiere tener más hijos. Sin embargo, el riesgo es considerado aceptable en las mujeres que desean preservar su fertilidad, aunque en estos casos es recomendable un seguimiento detallado mediante colposcopia y co-test 6 meses después del procedimiento de escisión diagnóstica, con realización de un nuevo co-test a intervalos de 1 a 3 años en el contexto del seguimiento.

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CERVICALES

A pesar de que Trimble y cols. han demostrado que la vacuna terapéutica tiene una eficacia de casi el 50% respecto a la eliminación de las lesiones de CIN2/3, las tasas de curación del 90% respecto a las lesiones CIN2+ todavía requieren alguna forma de tratamiento de carácter destructivo. Los tratamientos mediante ablación que se llevan a cabo en Estados Unidos son la crioterapia y la ablación mediante láser. La escisión se puede llevar a cabo mediante un asa electroquirúrgica o con aguja, o mediante un bisturí.

La ablación cervical da lugar a la eliminación del tejido lesionado, pero no permite obtener un espécimen adecuado para el estudio histopatológico. Por esa razón, muchos ginecólogos prefieren la escisión mediante un



© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

FIGURA 1.13 Estrategia en las mujeres con neoplasia intraepitelial cervical grados 2 y 3 (CIN2,3) confirmada en la biopsia. (De Massad SL, Einstein MH, Huh WK y cols. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5 supl. 1):S1-S27, © 2013 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.)

asa electroquirúrgica efectuada de manera ambulatoria. No obstante, en ensayos clínicos aleatorizados se han observado tasas de fracaso terapéutico similares con la escisión y con la ablación, lo que sugiere que mientras que el cáncer infiltrante tenga únicamente un carácter microinfiltrante y haya un riesgo bajo de metástasis, el método utilizado para la destrucción de la lesión es irrelevante. En cualquier caso, el tratamiento mediante ablación en la enfermedad cervical requiere prestar una atención cuidadosa a los criterios de exclusión bien definidos. La ablación no se debe llevar a cabo a menos que en la colposcopia sea visible la totalidad de la unión escamocolumnar, incluyendo todo el tejido lesionado. La ablación de una zona de transformación alterada de esta manera se asocia al riesgo de pasar por alto un cáncer infiltrante en el endocérnix que podría progresar más adelante. La conclusión es la de que no se debe intentar la ablación cuando la enfermedad se extiende hasta el endocérnix por encima de la profundidad a la que puede llegar el propio procedimiento de ablación. Así, aunque la manipulación puede facilitar la visualización de la unión escamocolumnar en la profundidad del conducto endocervical, en estos casos la ablación es inadecuada. Otros criterios que se deben cumplir antes de llevar a cabo la ablación son la concordancia entre la citología de alto grado y los hallazgos de la colposcopia y la histología; un espécimen de legrado endocervical que no muestra displasia o tan solo CIN1, y una sospecha de cáncer infiltrante en la citología, la colposcopia o la biopsia.

La crioterapia se lleva a cabo con óxido nítrico, un dispositivo para la aplicación de este compuesto y varias sondas metálicas de tamaños variables con el objetivo de cubrir la totalidad de la zona de transformación del cérvix. Figge y Creasman describieron el uso de una técnica de congelación-descongelación-congelación con buenos resultados; sin embargo, con independencia de la estrategia de la congelación doble o única, la identificación del desarrollo de al menos una «bola de hielo» de 5 mm o de la congelación en la zona lateral a la sonda de crioterapia es esencial para conseguir la destrucción térmica profunda. Una estrategia estándar es la que se recoge en la [tabla 1.5](#). Las ventajas de la crioterapia son su coste económico relativamente bajo y su riesgo escaso de lesiones. Las desventajas incluyen un exudado abundante a partir de los tejidos cervicales que experimentan una lesión térmica subletal y la inexistencia de un espécimen quirúrgico.

La ablación cervical mediante láser conlleva la utilización de energía de láser de CO₂ para destruir el tejido cervical anormal. Cuando se utiliza de manera óptima, la energía del láser se aplica con una densidad de potencia de 750 a 1.250 W/cm², lo que da lugar a la destrucción por ebullición de las células tratadas con disipación de la energía procedente del campo tratado a través de vaporización, sin lesiones en los tejidos profundos. La potencia de baja intensidad puede generar la impresión de un mayor control de la destrucción tisular, pero requiere la aplicación más prolongada del láser, con lesión por coagulación oculta y retardada del estroma subyacente de mayor intensidad. Tal como ocurre con cualquier tratamiento, el láser se debe utilizar para la ablación de la totalidad del área de riesgo, es decir de toda la zona de transformación. Las lesiones de CIN se pueden acompañar de la metaplasia del epitelio de las glándulas cervicales con extensión de la lesión hasta una profundidad aproximada de 5 mm en el estroma cervical; por esta razón la ablación se debe efectuar hasta una profundidad de alrededor de 7 mm y debe incluir todo el tejido lesionado. Cuando la lesión se extiende hasta la vagina la ablación solo se aplica hasta una profundidad de 1-2 mm.

Tal como han descrito Stanhope y cols., el tratamiento mediante láser puede acompañarse de un riesgo de persistencia de la CIN inferior al 90%. Las ventajas incluyen la precisión en la aplicación, la posibilidad de la extensión del tratamiento hasta las lesiones que afectan a la vagina y la rápida recuperación tras el procedimiento. Las desventajas son la necesidad de un generador láser de elevado coste económico que, además, requiere un mantenimiento frecuente. La utilización inadecuada de la energía del láser puede dar lugar a una lesión inmediata y retardada.

La mayor parte de los ginecólogos estadounidenses trata las lesiones precancerosas cervicales mediante escisión con asa electroquirúrgica (LEEP) o mediante escisión con asa electroquirúrgica de la zona de transformación (LLETZ, *large loop excision of the transformation zone*). Se lleva a cabo la escisión de la totalidad de la zona de transformación, con diámetros de 1,5 a 2,5 cm. La escisión se debe extender hasta las glándulas más profundas o hasta 7-8 mm. En las mujeres cuya enfermedad se extiende hasta el conducto endocervical y en aquellas en la que la colposcopia es inadecuada se utilizan asas electroquirúrgicas más profundas o bien se realiza un segundo abordaje endocervical, en lo que coloquialmente se denomina escisión «en sombrero de copa» debido al aspecto del espécimen obtenido; esta escisión endocervical debe incluir la extensión lateral de las glándulas endocervicales hasta una distancia de 6-8 mm desde la superficie endocervical. En la mayor parte de las mujeres la LEEP se puede llevar a cabo en la propia consulta y bajo anestesia local. Se inyecta epinefrina junto con el anestésico local para minimizar la hemorragia. La inyección debe ser subepitelial, más que estromal, y el bloqueo paracervical no ofrece el mismo resultado hemostático que la inyección intracervical. A pesar de que no es necesario utilizar el quirófano, la LEEP en la consulta se debe llevar a cabo en un contexto que incluya la totalidad del equipo de sutura y de respuesta frente a posibles reacciones anafilácticas. La visualización colposcópica permite llevar a cabo una escisión óptima. La hemostasia se consigue mediante la combinación de la fulguración con electrodos esféricos y la aplicación de la crema de Monsel. La hemorragia retardada se observa en menos del 5% de los casos, pero es una complicación conocida del procedimiento. La anestesia general puede ser necesaria en las mujeres obesas y en las que presentan alteraciones anatómicas o ansiedad, con dificultades para la visualización óptima del cérvix en la consulta. Las ventajas de la LEEP incluyen la disponibilidad de un espécimen quirúrgico con un artefacto térmico mínimo en los bordes y la posibilidad de adaptar la escisión a la extensión de las lesiones y de la metaplasia. Sus desventajas incluyen el riesgo de lesión quirúrgica y de hemorragia, así como la necesidad de un procedimiento muy cuidadoso.

Algunas lesiones requieren la obtención de muestras histológicas para excluir el cáncer infiltrante y para valorar los bordes de los especímenes. Entre ellas, el AIS y los cánceres microinfiltrantes. Estas lesiones han sido tratadas tradicionalmente mediante conización con bisturí ([figs. 1.14 y 1.15](#)), lo que permite obtener un espécimen diagnóstico óptimo al tiempo que es una buena estrategia de tratamiento de las lesiones *in situ* y microinfiltrantes en las mujeres que desean mantener su fertilidad. Sin embargo, dado que la LEEP es cada vez más habitual en los programas formativos, es posible que la conización mediante bisturí esté desapareciendo. La conización electroquirúrgica mediante aguja o asa recta ha sido desarrollada como una alternativa que permite una adaptación similar de la escisión minimizando al mismo tiempo la hemorragia y la lesión tisular.

ESTRATEGIA FRENTE A LOS RESULTADOS ANORMALES DURANTE EL EMBARAZO

El objetivo de las medidas de prevención del cáncer cervical durante el embarazo es la identificación del cáncer cervical con el objetivo de llevar a cabo un seguimiento estrecho de las lesiones malignas respecto a su progresión, o su tratamiento. El riesgo de cáncer durante el embarazo es muy pequeño en las mujeres con lesiones de CIN, incluyendo las de CIN3. Los resultados citológicos de ASC-US y LSIL no requieren la colposcopia

TABLA 1.5 Técnica de criocirugía

1. Óxido nítrico (N₂O) o dióxido de carbono (CO₂)
2. Lubricante K-Y Jelly mediante sonda
3. Congelación doble
 - a. Bola de hielo de 4-5 mm
 - b. Descongelación
 - c. Bola de hielo de 4-5 mm

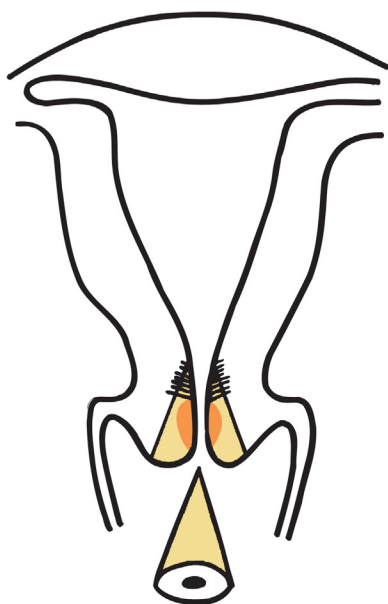


FIGURA 1.14 Biopsia de cono correspondiente a una enfermedad endocervical. Los límites de la lesión no se visualizaban en la colposcopia.

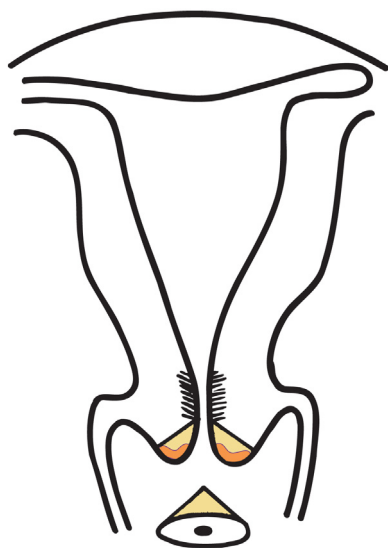


FIGURA 1.15 Biopsia de cono en la neoplasia intraepitelial cervical del exocérvix. Los límites de la lesión fueron identificados en la colposcopia.

hasta después del parto, incluso cuando se asocia la infección por VPH, aunque en estos casos también es aceptable la colposcopia. Wetta y cols. no observaron casos de cáncer y detectaron tan solo un pequeño número de HSIL en un conjunto de 625 mujeres embarazadas con estos resultados citológicos de carácter límite. La colposcopia está indicada en las mujeres con lesiones citológicas de ASC-H, HSIL o ACG. Si tenemos en cuenta la intensa vascularización del cérvix durante la gestación, a menudo solo es posible obtener una muestra de biopsia; hay que utilizar una pinza pequeña de biopsia cervical de Tischler y aplicar de manera inmediata una compresión directa sobre la zona biopsiada. Los clínicos que no poseen experiencia con la colposcopia durante el embarazo deben valorar la idoneidad de derivar a la paciente a un centro hospitalario en el que haya experiencia en este sentido, dado que el embarazo puede causar alteraciones colposcópicas. La biopsia se debe llevar a cabo en las lesiones que parecen tener alto grado de malignidad debido a que limitar la biopsia exclusivamente a las lesiones claramente malignas impide que se detecten casos de cáncer. En las mujeres con lesiones CIN2+ se puede llevar a cabo

la colposcopia posparto con repetición de la biopsia, o bien la colposcopia seriada durante el embarazo, con repetición de la biopsia únicamente cuando se detecta un empeoramiento de los hallazgos colposcópicos. La conización solo está indicada en los casos de sospecha de cáncer en la exploración física, de citología con presencia de células malignas o de signos de posible infiltración en la colposcopia o la biopsia. Cuando se lleva a cabo la conización no es necesaria la escisión completa de la zona de transformación debido a que el objetivo es determinar si puede haber un cáncer infiltrante, no tratar de manera definitiva el cérvix. Se puede considerar la escisión limitada mediante un asa electroquirúrgica con corriente mixta, en un quirófano con los elementos necesarios para la sutura cervical.

DIRECCIONES FUTURAS

En los países desarrollados y con programas efectivos de vacunación frente al VPH están desapareciendo el VPH-16 y el VPH-18 del conjunto de tipos de VPH circulantes, lo que va a tener importantes implicaciones respecto a la prevención del cáncer cervical. De hecho, la introducción de la vacuna nonavalente podría reducir la incidencia del cáncer cervical hasta cifras tan bajas que ya no justificarían las pruebas de cribado. La transición hacia esta situación ideal a lo largo de las próximas décadas va a generar oportunidades y controversias a medida que la comunidad científica se adapte a la desaparición del cáncer que en otras épocas fue el que causaba mayor mortalidad entre las mujeres. Todavía no se ha determinado si este futuro prometedor se va a alcanzar en Estados Unidos, en función de la estrategia de vacunación oportunista.

La prevalencia de las lesiones CIN3+ va a disminuir a medida que se reduzca la prevalencia del VPH-16 en las mujeres en riesgo como consecuencia de su vacunación en las fases tempranas de la vida, lo que va a dar lugar a una disminución de la incidencia de los resultados anormales en la citología y a la observación de más alteraciones asociadas a las infecciones transitorias por VPH o correspondientes a cambios citológicos benignos. A medida que disminuya la prevalencia también se va a reducir el valor predictivo positivo de las alteraciones observadas, lo que va a reducir el papel que desempeña la citología como prueba de cribado primaria. El estudio primario con prueba VPH va a sustituir a la citología. A pesar de que la citología se va a mantener como un estudio de selección en mujeres con infección por tipos del VPH diferentes al 16 o 18, tal como han descrito Huh y cols., hay otras pruebas que pueden tener una efectividad mayor debido a su mayor precisión predictiva o a la posibilidad de su automatización.

Las directrices basadas en el riesgo se van a flexibilizar a medida que el riesgo sea cada vez más dinámico. Las mujeres vacunadas posiblemente van a tener un riesgo mucho menor que las no vacunadas, y en distintos estudios epidemiológicos se ha sugerido que la vacunación se va a acompañar de una reducción en la prevalencia de los tipos 16 y 18 del VPH y de las lesiones de CIN3+ con especificidad respecto a la edad, a medida que la separación sexual en función de la edad se acompañe de una inmunidad colectiva o de grupo en las mujeres más jóvenes. A medida que se produzca la maduración de las cohortes de edad vacunadas se va a incrementar la edad óptima para el inicio de las pruebas de cribado. Por otra parte, el aumento de la identificación de lesiones CIN2+ mediante la colposcopia va a reflejar la infección por tipos del VPH distintos del 16 y el 18, con un potencial oncogénico inferior, al tiempo que la estrategia de observación justificada por la regresión mediada por mecanismos inmunitarios va a ser preferible al tratamiento activo. La integración de estos cambios en la práctica clínica va a ser difícil debido a que para el momento en el que los cambios relacionados con la edad se observen, publiquen, revisen e integren en las nuevas directrices, las mujeres habrán crecido y conservado la inmunidad. Estas buenas perspectivas van a estructurar los próximos debates respecto al cáncer cervical durante las próximas décadas.

Bibliografía disponible en www.studentconsult.es.

BIBLIOGRAFÍA

- Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al: Liquid compared with conventional cervical cytology: A systematic review and meta-analysis, *Obstet Gynecol* 111:167-177, 2008.
- Boardman LA, Adams AE, Peipert JF: Clinical predictors of cervical intraepithelial neoplasia 2 or greater in women with mildly abnormal Pap smears, *J Reprod Med* 47:891-896, 2002.
- Boyce JG, Fruchter RG, Romanzi L, et al: The fallacy of the screening interval for cervical smears, *Obstet Gynecol* 76:627-632, 1990.
- Camargo MJ, Russomano FB, Tristão MA, et al: Large loop versus straight-wire excision of the transformation zone for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial of electrosurgical techniques, *BJOG* 122:552-557, 2015.
- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, et al, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners, *N Engl J Med* 346:1105-1112, 2002.
- Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, et al: A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women, *J Infect Dis* 190:458-467, 2004.
- Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, et al: Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer, *Am J Obstet Gynecol* 197(4):356.e1-356.e6, 2007.
- Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, et al: Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia—Grade 2, *Obstet Gynecol* 113:18-25, 2009.
- Castle PE, Kreimer AR, Wacholder S, et al: Influence of loop electrosurgical excision procedure on subsequent acquisition of new human papillomavirus infections, *J Infect Dis* 199:1612-1620, 2009.
- Castle PE, Gage JC, Wheeler CM, et al: The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy, *Obstet Gynecol* 118:1222-1229, 2011.
- Chen D, Cui T, Ek WE, et al: Analysis of the genetic architecture of susceptibility to cervical cancer indicates that common SNPs explain a large proportion of the heritability, *Carcinogenesis* 36(9):992-998, 2015.
- Clarke MA, Wentzensen N, Mirabello L, et al: Human papillomavirus DNA methylation as a potential biomarker for cervical cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21:2125-2137, 2012.
- Costa S, Venturoli S, Negri G, et al: Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases, *Gynecol Oncol* 124:490-495, 2012.
- Cuzick J, Cadman L, Mesher D, et al: Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population, *Br J Cancer* 108:908-913, 2013.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al: Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study, *BMJ* 337:a1754, 2008.
- Eddy DM: Screening for cervical cancer, *Ann Intern Med* 113:214-216, 1990.
- Elfren K, Kalantari M, Moberger B, et al: A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection, *Am J Obstet Gynecol* 183:561-567, 2000.
- Erickson CC, Everett BE, Graves LM, et al: Population screening for uterine cancer by vaginal cytology: Preliminary summary of results of first examination of 108,000 women and second testing of 33,000 women, *JAMA* 162:167-173, 1956.
- Figge DC, Creasman WT: Cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, *Obstet Gynecol* 62:353-358, 1983.
- Flagg EW, Datta SD, Saraiya M, et al: Population-based surveillance for cervical cancer precursors in three central cancer registries, United States 2009, *Cancer Causes Control* 25:571-581, 2014.
- Fukuda K, Hachisuga T, Nakamura S, et al: Local immune response in persistent cervical dysplasia, *Obstet Gynecol* 82:941-945, 1993.
- Gage JR, Meyers C, Wettstein FO: The E6 proteins of the nononcogenic human papillomavirus type 6b (HPV-6b) and of the oncogenic HPV-16 differ in retinoblastoma protein binding and other properties, *J Virol* 64:723-730, 1990.
- Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al: EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection, *Int J Cancer* 136:2752-2760, 2015.
- Gonzalez P, Hildesheim A, Rodriguez AC, et al: Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:3044-3054, 2010.
- Greenberg MD, Reid R, Schiffman M, et al: A prospective study of biopsy-confirmed cervical intraepithelial neoplasia grade 1: Colposcopic, cytological, and virological risk factors for progression, *J Low Genit Tract Dis* 3:104-110, 1999.
- Gustafsson L, Ponten J, Zack M, et al: International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening, *Cancer Cause Control* 8:755-763, 1997.
- Halec G, Alemany L, Lloveras B, et al, Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group: Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer, *J Pathol* 234:441-451, 2014.
- Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al: Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006, *J Infect Dis* 204:566-573, 2011.
- Henk JH, Insinga RP, Singhal PK, et al: Incidence and costs of cervical intraepithelial neoplasia in a US commercially insured population, *J Lower Genit Tract Dis* 14:29-36, 2010.
- Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, et al: Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer, *J Natl Cancer Inst* 93:315-318, 2001.
- Ho GYF, Burk RD, Klein S, et al: Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia, *J Natl Cancer Inst* 87:1365-1371, 1995.
- Hogewoning CJA, Bleeker MCG, van den Brule AJC, et al: Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial, *Int J Cancer* 107:811-816, 2003.
- Huh WK, Ault KA, Chelmsow D, et al: Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance, *J Low Genit Tract Dis* 19:91-96, 2015.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al: Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies, *Lancet* 370:1609-1621, 2007.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:1060-1069, 2009.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies, *Int J Cancer* 119:1108-1124, 2006.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies, *Int J Cancer* 120:885-891, 2007.
- Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, et al: Long-term mortality in women treated for cervical intraepithelial neoplasia, *BJOG* 116:838-844, 2009.

- Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, et al: Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study, *BMJ* 331:1183-1185, 2005.
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al: Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines, *J Low Genit Tract Dis* 17:S28-S35, 2013.
- Kinney W, Sung HY, Kearney KA, et al: Missed opportunities for cervical cancer screening of HMO members developing invasive cervical cancer (ICC), *Gynecol Oncol* 71:428-430, 1998.
- Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, et al: The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period, *Cancer Res* 66:10630-10636, 2006.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al: The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice, *J Natl Cancer Inst* 97:1072-1079, 2005.
- Le T, Guijon F: Human papillomavirus infections and cervical intraepithelial neoplasia in renal transplant patients, *J Lower Genit Tract Dis* 3:155-158, 1999.
- Luhn P, Walker J, Schiffman M, et al: The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer, *Gynecol Oncol* 128:265-270, 2013.
- Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, et al: Combined oral contraceptive use increases HPV persistence but not new HPV detection in a cohort of women from Thailand, *J Infect Dis* 204:1505-1513, 2011.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al, for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference: 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors, *J Low Genit Tract Dis* 17:S1-S27, 2013.
- McAllum B, Sykes PHH, Sadler L, et al: Is the treatment of CIN2 always necessary in women under 25 years old?, *Am J Obstet Gynecol* 205:478.e1-478.e7, 2011.
- McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, et al: Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: A retrospective cohort study, *Lancet Oncol* 9:425-434, 2008.
- Molling JW, de Grujil TD, Glim J, et al: CD4(+)CD25hi regulatory T-cell frequency correlates with persistence of human papillomavirus type 16 and T helper cell responses in patients with cervical intraepithelial neoplasia, *Int J Cancer* 121:1749-1755, 2007.
- Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al: Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women, *Obstet Gynecol* 116:1373-1380, 2010.
- Papanicolaou GN, Traut HF: The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus, *Am J Obstet Gynecol* 42:193-206, 1941.
- Quinn M, Babb P, Jones J, et al: Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics, *BMJ* 318:904-908, 1999.
- Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia, *Clin Obstet Gynecol* 10:748-784, 1967.
- Rintala MAM, Grenman SE, Puranen MH, et al: Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland, *J Clin Microbiol* 43:376-381, 2005.
- Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al: Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection, *J Natl Cancer Inst* 102:1-10, 2010.
- Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al: Low risk of type-specific carcinogenic HPV re-appearance with subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3, *Int J Cancer* 131:1874-1881, 2012.
- Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, et al: Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women, *Cancer Res* 72:6183-6190, 2012.
- Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al: Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study, *Lancet Oncol* 11:1048-1056, 2010.
- Sasieni P, Castanon A, Cuzick J: Effectiveness of cervical screening with age: Population based case-control study of prospectively recorded data, *BMJ* 339:b2968, 2009.
- Schiffman S, Gary Clifford G, Buonaguro FM: Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline, *Infect Agent Cancer* 4:8, 2009.
- Sellers JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, et al, for the Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group: Incidence, clearance, and predictors of human papillomavirus infection in women, *Can Med Assoc J* 168:421-425, 2003.
- Serraino D, Gini A, Taborelli M, et al, for the IMPATTO-CERVIC Working Group: Changes in cervical cancer incidence following the introduction of organized screening in Italy, *Prev Med* 75:56-63, 2015.
- Sharp L, Cotton S, Little J, et al, on behalf of the TOMBOLA group: Psychosocial impact of alternative management policies for low-grade cervical abnormalities: Results from the TOMBOLA randomised controlled trial, *PLoS ONE* 8:e80092, 2013.
- Southern SA, Herrington CS: Disruption of cell cycle control by human papillomaviruses with special reference to cervical carcinoma, *Int J Gynecol Cancer* 10:263-274, 2000.
- Stanhope CR, Pibbs GD, Stuart GC, et al: Carbon dioxide laser surgery, *Obstet Gynecol* 61:624-627, 1983.
- Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, et al: Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study, *BMJ* 335:1077, 2007.
- Sung HY, Kearney KA, Miller Marie M, et al: Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan, *Cancer* 88:2283-2289, 2000.
- Thomas DB, Ray RM, Kuypers J, et al: Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. III. The role of husbands and commercial sex workers, *Am J Epidemiol* 153:740-748, 2001.
- Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, et al: Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types, *J Infect Dis* 182:1097-1102, 2000.
- Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P, et al: Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: Effects of human papillomavirus type and HLA phenotype, *Clin Cancer Res* 11:4717-4723, 2005.
- Van der Marel J, Quint WGV, Schiffman M, et al: Molecular mapping of high-grade cervical intraepithelial neoplasia shows etiological dominance of HPV-16, *Int J Cancer* 131:E946-E953, 2012.
- Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J, et al: Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract, *J Natl Cancer Inst* 97:1816-1821, 2005.
- Wentzensen N, Nason M, Schiffman M, et al, for the New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee: No evidence for synergy between human papillomavirus genotypes for the risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in a large population-based study, *J Infect Dis* 209:855-864, 2014.
- Wetta LA, Matthews KS, Kemper ML, et al: The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *J Low Genit Tract Dis* 13:182-185, 2009.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al: Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students, *Am J Epidemiol* 157:218-226, 2003.
- Zelmanowicz AM, Schiffman M, Herrero R, et al: Family history as a co-factor for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Results from two studies conducted in Costa Rica and the United States, *Int J Cancer* 116:599-605, 2005.

Lesiones preinfiltrantes de la vagina y la vulva, y procesos relacionados

Cara A. Mathews, MD, y Joan L. Walker, MD

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Embriología

Evaluación y tratamiento de las mujeres expuestas al dietilestilbestrol

Dermatopatías no neoplásicas de la vulva

Liquen simple crónico

Liquen escleroso

Liquen plano

Diagnóstico y tratamiento

Neoplasia vaginal intraepitelial

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento

Neoplasia vulvar intraepitelial

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Lesiones pigmentadas

Tratamiento

PUNTOS CLAVE

1. El liquen escleroso se asocia al cáncer vulvar.
2. El tratamiento de la neoplasia vaginal intraepitelial de grado III consiste en la vaporización mediante láser.
3. El tratamiento de elección de la neoplasia vulvar intraepitelial de grado III es la escisión local amplia.
4. Imiquimod es un posible tratamiento no invasivo de la displasia vulvar.

EMBRIOLOGÍA

Aproximadamente a las 12-14 semanas de la gestación, el epitelio cilíndrico simple que reviste la porción vaginal del canal uterovaginal comienza a transformarse en un epitelio mulleriano estratificado. Esta transformación ocurre en dirección craneal hasta alcanzar el epitelio cilíndrico del futuro canal endocervical. La vagina, que está revestida inicialmente por un epitelio cilíndrico simple de origen mulleriano, adquiere un epitelio mulleriano estratificado. La placa vaginal avanza en dirección caudocraneal obliterando la luz vaginal existente. Posteriormente, la cavitación caudal de la placa vaginal da lugar a una nueva luz y el epitelio mulleriano estratificado es sustituido por un epitelio escamoso estratificado, posiblemente originado a partir del seno urogenital. La proliferación local de la placa vaginal en la región de la unión cervicovaginal da lugar a un crecimiento anular de la vagina, originando los fondos de saco (fórnices) que rodean la parte vaginal del cuello uterino.

La administración de dietilestilbestrol (DES) alrededor de la semana 18 de la gestación puede alterar aparentemente el proceso de transformación del epitelio cilíndrico de origen mulleriano en el epitelio escamoso estratificado (fig. 2.1). La persistencia del epitelio mulleriano origina la adenosis. Existen varias formas de adenosis: células glandulares revistiendo la vagina en lugar del revestimiento escamoso normal células glandulares ocultas bajo un revestimiento escamoso normal, o como una metaplasia escamosa mixta, cuando las nuevas células escamosas intentan sustituir a las células glandulares.

Se ha observado adenosis vaginal en pacientes sin antecedentes de exposición a DES, pero estos casos raramente presentan un grado

clínicamente significativo. La adenosis es más frecuente en las mujeres cuyas madres recibieron DES al inicio de la gestación y no se observa cuando la administración del DES se inició después de la semana 18 de la gestación. Al menos el 20% de las mujeres expuestas al DES presenta una alteración anatómica en la parte superior de la vagina y del cuello uterino; se han descrito crestas transversales en la vagina y en el cuello uterino, «collares» cervicales, «capuchones» vaginales y del cuello uterino en «cresta de gallo». Las crestas transversales y las deformidades anatómicas que se observan en esta quinta parte de mujeres con exposición al DES dificultan la definición de los límites de la vagina y del cuello uterino. La eversión cervical hace que el cuello uterino muestre un aspecto macroscópico rojizo. Esta coloración se debe a la presencia de numerosos vasos sanguíneos de características normales en la submucosa. Con el colposcopio y la aplicación de una solución de ácido acético al 3% se observan numerosas papilas («aspecto en uvas») de epitelio cilíndrico similar al epitelio cilíndrico original del endocérvix. El «capuchón» (fig. 2.2) es un pliegue de la mucosa que rodea a la porción intravaginal del cuello uterino y que a menudo desaparece cuando esta estructura es desplazada distalmente con un tenáculo o con el espéculo. El cuello uterino en «cresta de gallo» presenta un aspecto afilado atípico del labio anterior; en estos casos las crestas vaginales generan bandas anulares que protruyen en la parte superior de la vagina, de manera que pueden ocultar el cuello uterino. Se ha descrito un proceso de formación de pseudopólipos (v. fig. 2.2) que ocurre cuando la porción intravaginal del cuello uterino es pequeña y protruye a través de un capuchón cervical amplio.

La adenosis vaginal en las mujeres jóvenes sin antecedentes de exposición al DES en la fase intrauterina se debe a una alteración

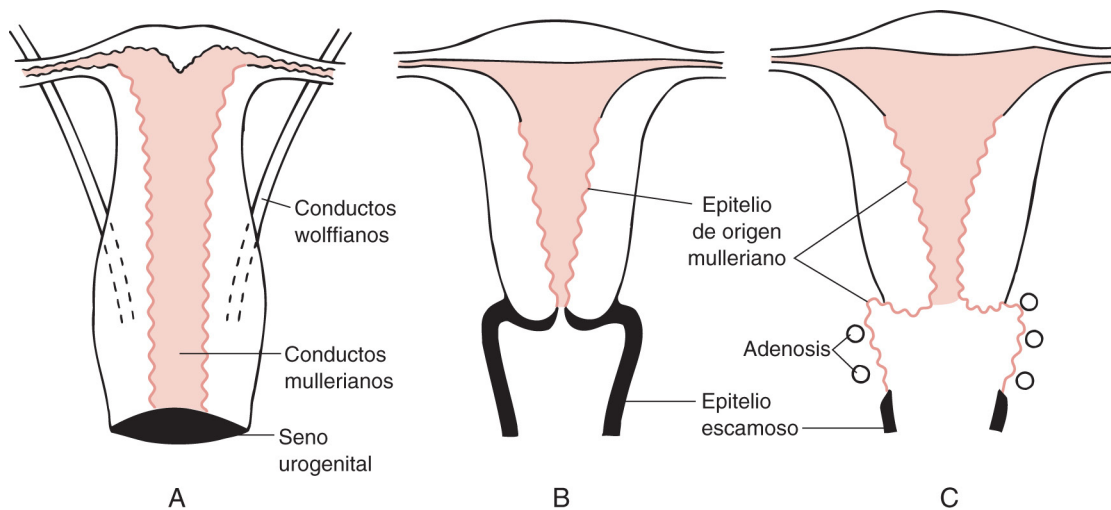


FIGURA 2.1 A-C, Representaciones esquemáticas del desarrollo biológico de la vagina en mujeres sin exposición al dietilestilbestrol (**A**) y con exposición al dietilestilbestrol (**B** y **C**). (De Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142(7):905.)

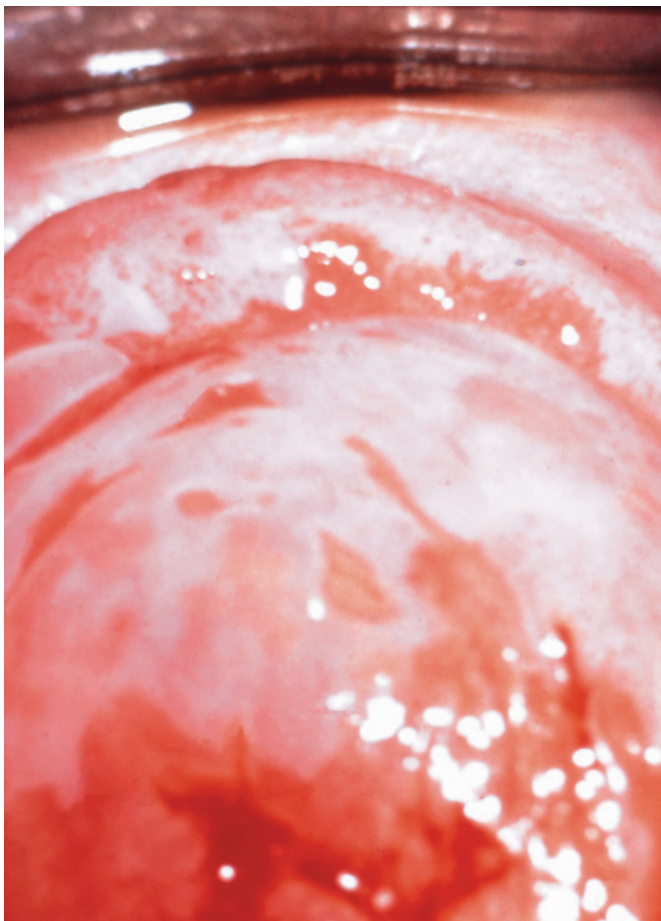


FIGURA 2.2 Capuchón alrededor de un cérvix pequeño con exposición al dietilestilbestrol, completamente cubierto por epitelio cilíndrico (seudópilo).

en el desarrollo embrionario. El desarrollo del sistema mulleriano ocurre después la formación del sistema wolffiano o mesonéfrico, y depende de ello. El desarrollo del sistema mulleriano como estructura dominante no parece estar afectado por la exposición intrauterina al DES según lo observado en modelos animales. Sin embargo, la administración de estrógenos esteroideos y no esteroideos al ratón durante la fase apropiada de la embriogénesis vaginal puede impedir permanentemente la transformación del epitelio mulleriano en epitelio vaginal adulto, dando lugar a una aparente adenosis. Las características colposcópicas e histológicas de la adenosis vaginal apoyan fuertemente el concepto de un epitelio cilíndrico mulleriano no transformado y persistente en la vagina como causa de la adenosis.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS MUJERES EXPUESTAS AL DIETILESTILBESTROL

La administración de DES a las mujeres embarazadas dejó de tener lugar a partir de 1971, cuando la Food and Drug Administration estadounidense alertó respecto al riesgo de adenocarcinoma de células claras vaginal en las mujeres expuestas intraútero a este compuesto. Las mujeres más jóvenes con exposición intrauterina nacieron en 1972 y, por tanto, muchos problemas clínicamente importantes de aquel momento han tenido después una relevancia cada vez menor en la práctica clínica cotidiana. Actualmente, por ejemplo, las malformaciones congénitas asociadas a la exposición intraútero al DES y el cáncer en la adolescencia ya no se diagnostican. Sin embargo, el conocimiento de esta patología sigue siendo esencial para atender a las mujeres afectadas a medida que envejecen. Además, la evolución y el conocimiento del DES tienen una gran importancia histórica, con numerosas implicaciones y lecciones respecto a la práctica clínica actual.

Aproximadamente, el 60% de las mujeres con exposición intrauterina al DES presenta adenosis vaginal, con un epitelio de tipo cervical en la vagina que tiene un aspecto rojizo y granular. Esta es una alteración de carácter benigno que no requiere tratamiento —a menos que sea sintomático— y que, generalmente, se resuelve espontáneamente con el paso del tiempo. El riesgo de adenocarcinoma de células claras antes de la menopausia es aproximadamente 40 veces superior en las mujeres con exposición intrauterina al DES, en comparación con las mujeres

sin esta exposición. En las mujeres no expuestas el adenocarcinoma de células claras aparece casi exclusivamente durante la menopausia, mientras que la mayor parte de los casos de mujeres con exposición intrauterina al DES, esta neoplasia se diagnostica durante la adolescencia tardía y el tercer decenio de la vida. Que se haya reportado, la mujer de más edad con adenocarcinoma de células claras asociado a la exposición al DES fue diagnosticada a los 51 años. En conjunto, la incidencia del adenocarcinoma de células claras es baja en las mujeres con exposición intrauterina al DES (aproximadamente, 1,5 casos por cada 1.000 mujeres), pero el riesgo es significativamente mayor que el correspondiente a las mujeres sin esta exposición. No se conoce claramente la etiología del adenocarcinoma de células claras y la progresión de una adenosis a cáncer es una posibilidad que se ha sospechado, pero no ha podido ser demostrada. Debido al aumento de riesgo de adenocarcinoma de células claras del cuello uterino y vagina, así como al incremento de riesgo de neoplasia cervical intraepitelial (CIN, del inglés *cervical intraepithelial neoplasia*), en las mujeres con exposición intraútero al DES se recomienda un control anual con citología (prueba de Papanicolaou) durante toda la vida. No se ha observado una asociación entre la exposición al DES y el carcinoma escamoso de cuello de útero.

En todas las mujeres que han estado expuestas al DES intraútero es necesaria una evaluación ginecológica anual que incluya una citología de cribado (tabla 2.1). La citología debe incluir, por separado, muestra cervical y de la parte superior de la vagina. Cuando se observan lesiones sospechosas se debe realizar una colposcopia con biopsia dirigida, independientemente del resultado de la citología. En los casos en los que es difícil delimitar la vagina, el cuello uterino y el endocérnix, puede ser útil la aplicación de una solución de Lugol para detectar las zonas anómalas. La evaluación colposcópica de estas pacientes está dificultada por los patrones anómalos debidos a la metaplasia escamosa (fig. 2.3), que pueden confundirse con lesiones neoplásicas. La confirmación histológica es esencial antes de realizar ningún tratamiento. Evidentes patrones en mosaico (fig. 2.4) y punteado que normalmente indican neoplasia intraepitelial se identifican frecuentemente en la vagina de las mujeres con exposición al DES como resultado de una extensa metaplasia. El objetivo de la evaluación regular es la detección del adenocarcinoma y de la neoplasia escamosa en los estadios iniciales de su desarrollo. A pesar de que se han intentado varios tratamientos, no existe ninguna estrategia terapéutica recomendable frente a la adenosis vaginal. En la mayor parte de los casos el área de adenosis se transforma fisiológicamente en un epitelio escamoso a lo largo de

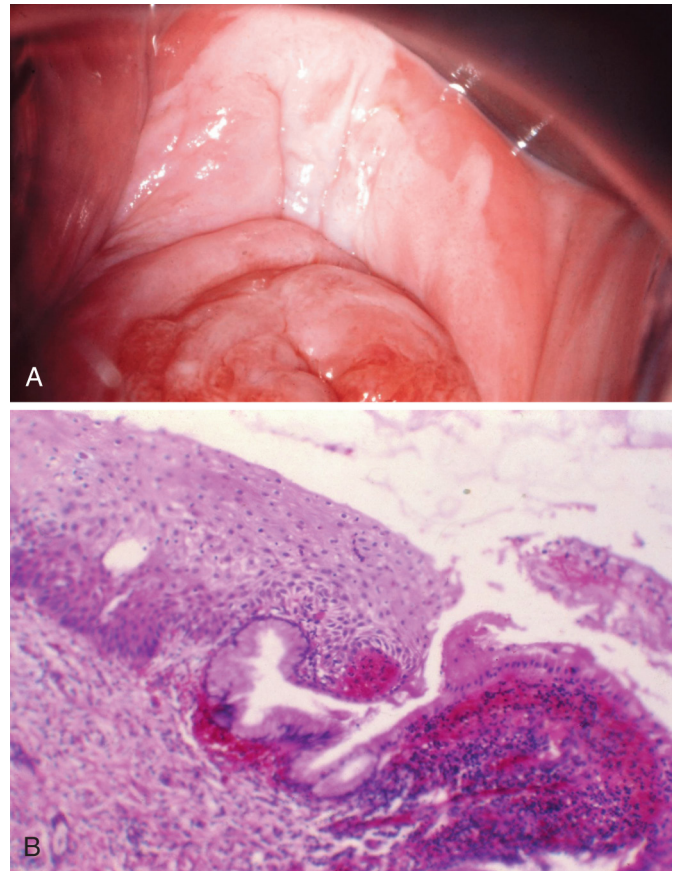


FIGURA 2.3 **A**, Área de epitelio blanquecino correspondiente a metaplasia escamosa. **B**, Corte histológico de la zona que aparece en **A**, con demostración en la parte izquierda de la imagen de una metaplasia que cubre la adenosis (epitelio cilíndrico) en la parte derecha.

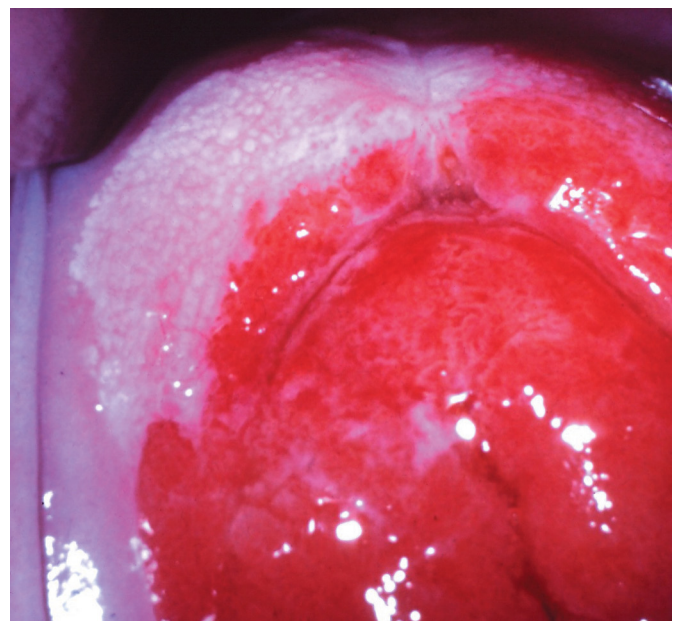


FIGURA 2.4 Intenso patrón en mosaico (correspondiente histológicamente a una metaplasia) en un capuchón alrededor del cérvix de una mujer que presentó exposición al dietilestilbestrol durante la fase intrauterina.

TABLA 2.1 Evaluación de las mujeres con exposición intrauterina al dietilestilbestrol

1. Inspección del introito y el himen para valorar la permeabilidad de la vagina.
2. Palpación de la membrana vaginal con el dedo índice (especialmente de las zonas que no se tiñen con la solución de Lugol), con detección de las áreas de induración o de las lesiones exofíticas, que deben ser evaluadas mediante biopsia.
3. Evaluación con un espéculo del tamaño mayor que no llegue a molestar a la paciente (a menudo es necesario un espéculo de tipo virginal). La adenosis suele aparecer en forma de una zona enrojecida y de aspecto granular (superficie en fresa).
4. Obtención de muestras citológicas en el orificio cervical y en las paredes del tercio superior de la vagina.
5. Evaluación colposcópica o tinción con Lugol en la visita inicial.
6. Realización de una biopsia en las áreas con induración o exofíticas, y también en las áreas con alteraciones colposcópicas y con displasia en la citología teñida con Papanicolaou.
7. Exploración rectovaginal bimanual.

un período de observación variable y no es necesaria la realización de ningún tipo de tratamiento.

DERMATOPATÍAS NO NEOPLÁSICAS DE LA VULVA

Las dermatopatías no neoplásicas de la piel y la mucosa vulvares son frecuentes en la práctica clínica. El diagnóstico es difícil si no se realiza una biopsia para confirmar el resultado histológico, además los múltiples cambios en la terminología a lo largo de los últimos 25 años generan confusión en el abordaje clínico de estas lesiones. Las directrices de clasificación más recientes fueron publicadas en 2007 por la International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) (tabla 2.2). El patrón liquenoide se observa en dos dermatopatías crónicas, el liquen escleroso y el liquen plano, cuya importancia en este capítulo de revisión, radica en la asociación de ambas patologías con el cáncer vulvar. El liquen simple crónico no está incluido en el grupo de las lesiones con patrón liquenoide sino en las que presentan un patrón acantósico. Esta clasificación es adecuada desde el punto de vista oncológico debido a que el liquen simple crónico no se asocia a cáncer infiltrante. Sin embargo, el diagnóstico diferencial con el liquen escleroso y el liquen plano en la exploración física puede plantear dificultades debido a la similar sintomatología y aspecto hiperqueratósico (tabla 2.3).

Liquen simple crónico

El liquen simple crónico afecta a mujeres de todas las edades, pero es más frecuente durante la edad fértil y la posmenopausia. Es un proceso ecematoso crónico y la mayor parte de las mujeres que lo padecen también tienen antecedentes de dermatitis atópica. El síntoma más frecuente es el prurito y, con el paso del tiempo, el rascado de las

lesiones da lugar a engrosamiento epitelial e hiperqueratosis. El estado de la piel suele ser secundario a la intensidad del rascado. Entre los factores de exacerbación están el calor, la humedad, el uso de compresas sanitarias o para la incontinencia, y la utilización de agentes tópicos. El liquen simple crónico se puede observar junto con otras patologías como la infección por *Candida* o el liquen escleroso; estas enfermedades primarias deben ser tratadas para eliminar el prurito que da lugar al rascado y a la hiperqueratosis.

Las localizaciones más afectadas en la vulva son los labios mayores, los pliegues interlabiales, las partes externas de los labios menores y el clítoris. Las alteraciones también se pueden extender hasta las superficies laterales de los labios mayores y las áreas adyacentes. Las áreas de liquen simple crónico suelen ser localizadas y estar sobreelevadas y bien delimitadas, pero también pueden ser amplias y estar mal definidas. El aspecto de las lesiones puede presentar grandes variaciones incluso en una misma paciente. La vulva muestra a menudo una coloración roja violácea cuando el grado de hiperqueratosis es leve, pero puede estar engrosada y presentar un aspecto coriáceo si la hiperqueratosis persiste. En otras ocasiones se pueden observar parches blanquecinos bien definidos o una combinación de áreas rojizas y blanquecinas en localizaciones distintas. El engrosamiento, las fisuras y las excoriaciones requieren una evaluación cuidadosa debido a que el carcinoma puede presentar estas mismas características. Por ello, la biopsia es esencial para establecer el diagnóstico correcto.

La biopsia pone de manifiesto un engrosamiento variable de la capa córnea (hiperqueratosis) y un engrosamiento irregular de la capa de Malpighi (acantosis). Este último proceso da lugar a un epitelio con alargamiento y distorsión de las crestas epidérmicas. También puede haber paraqueratosis. La capa granular del epitelio es generalmente prominente y a menudo se observa una reacción inflamatoria en la dermis, con cantidades variables de linfocitos y células plasmáticas.

Liquen escleroso

El liquen escleroso es una dermatopatía que puede afectar a áreas genitales y extragenitales. La vulva es la localización más frecuente en las mujeres. La distribución de la edad de las pacientes que presentan

TABLA 2.2 Congreso mundial de la International Society for the Study of Vulvovaginal Disease de 2006 (clasificación de las dermatosis vulvares)

Alteración histopatológica	Correlato clínico
Patrón espongiósico	Dermatitis atópica Dermatitis alérgica por contacto Dermatitis por contacto con irritantes
Patrón acantósico	Psoriasis Liquen simple crónico Primario (idiopático) Secundario (superpuesto a alguna otra enfermedad vulvar)
Patrón liquenoide	Liquen escleroso Liquen plano
Patrón de homogenización o esclerosis dérmica	Liquen escleroso
Patrón vesiculoampollar	Penfigoide de tipo cicatrizal Dermatosis lineal IgA
Patrón acantolítico	Enfermedad de Hailey-Hailey Enfermedad de Darier Acantólisis genitocrural papular
Patrón granulomatoso	Enfermedad de Crohn Síndrome de Melkersson-Rosenthal
Patrón vasculopático	Úlceras aftosas Enfermedad de Behçet Vulvitis de células plasmáticas

TABLA 2.3 Otras dermatosis

Enfermedad	Lesión	Afectación genital	Otras localizaciones
Dermatitis seborreica	Eritema con placas descamativas ovoides pequeñas	Descamación leve; también el «tipo invertido»	Parte central de la cara, cuello, cuero cabelludo, tórax, espalda
Psoriasis	Placas descamativas anulares que sangran con facilidad	Placas rojizas con escamas blanquecinas	Cuero cabelludo, codos, rodillas, sacro
Tiña	Placas anulares con blanqueamiento central	Frecuente	Lesiones cutáneas o lesión única en «anillos concéntricos»
Liquen simple crónico	Placas liquenificadas, una cierta dermatitis	Escroto o labios mayores	Nuca, tobillos, antebrazos, fosas antecubital y poplítea
Liquen plano	Pápulas y placas elevadas con superficie plana, de color morado	Patrón reticular blanquecino, vaginitis erosiva	Parte volar de las muñecas, parte anterior de la tibia, mucosa yugal

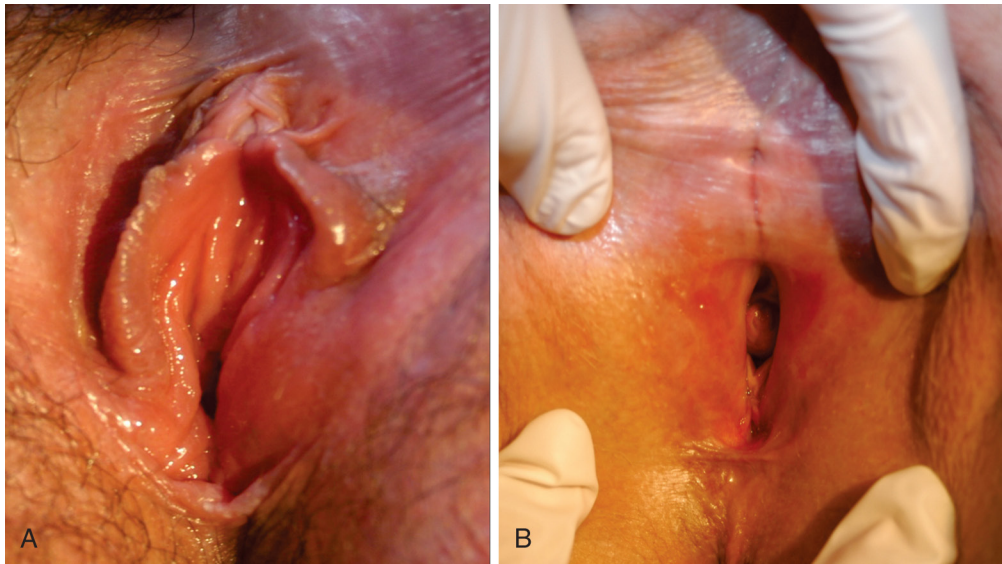


FIGURA 2.5 Progresión del liquen escleroso temprano (A) hasta la fase avanzada (B), con una pérdida característica de la arquitectura labial. (Cortesía de Dr. Lori Boardman, MD, ScM, University of Central Florida College of Medicine.)

esta enfermedad es bimodal, con un pico durante los años previos a la menarquia y otro en los años posteriores a la menopausia, pero con una incidencia y la prevalencia global son desconocidas, Leibovitz y cols. señalaron una prevalencia del 3,3% en un grupo de mujeres en edad avanzada atendidas en una residencia de ancianos. La edad media de estas pacientes era de 82 años; el 88% utilizaba una silla de ruedas y el 86% presentaba incontinencia (figs. 2.5 y 2.6).

Con el tiempo, el prurito acompaña a la práctica totalidad de las lesiones y el rascado secundario es el responsable de la aparición de equimosis y ulceración. Los síntomas evolucionan hasta dar lugar a una sensación de quemazón, desgarró y dispareunia. Varios estudios sugieren que el epitelio del liquen escleroso es metabólicamente activo y no atrófico. Hay una dermatosis crónica inflamatoria mediada por linfocitos. La etiología de la enfermedad es desconocida, pero parecen estar implicados mecanismos autoinmunitarios.

Las características microscópicas del liquen escleroso incluyen hiperqueratosis, engrosamiento epitelial con aplanamiento de las crestas epidérmicas, vacuolización citoplásmica de la capa de células basales y el taponamiento folicular. Por debajo de la epidermis encontramos un tejido homogenizado de coloración rosada y con aspecto de colágeno que es relativamente acelular. En ocasiones se observa edema en esa zona y ausencia de fibras elásticas. Inmediatamente por debajo esta capa relativamente acelular encontramos una banda de células inflamatorias constituida por linfocitos y algunas células plasmáticas. El liquen escleroso se asocia a menudo tanto a focos de epitelio hiperplásico como de epitelio adelgazado. La evaluación histológica de las muestras vulvares del 27-35% de mujeres con liquen escleroso, revela áreas de liquen simple crónico asociado, posiblemente secundario al prurito y al rascado.

En una lesión desarrollada típica, la piel de la vulva se encuentra arrugada («papel de fumar») y adelgazada, y tiene un patrón parcheado. El proceso se extiende rodeando la región anal «en 8» o «en ojo de cerradura», de manera que el 30% de las pacientes presenta lesiones perianales. En otros casos las alteraciones se localizan especialmente en la zona adyacente al clítoris o en el periné. La afectación del clítoris se suele asociar a edema en la piel del prepucio, que puede dar lugar al oscurecimiento del glande del clítoris. En las fases avanzadas de la enfermedad son frecuentes las fimosis del clítoris. A medida que



FIGURA 2.6 Liquen escleroso con estenosis del introito, fisuras en la horquilla posterior y afectación perianal, con el típico aspecto «en ojo de cerradura». (Cortesía de Dr. Lori Boardman, MD, ScM, University of Central Florida College of Medicine.)

evoluciona la enfermedad se produce una pérdida de la arquitectura de los genitales externos normales. Los labios menores pueden desaparecer completamente debido a la atrofia. A menudo aparecen sinequias entre los bordes de la piel en estas localizaciones, produciendo dolor y limitación de la actividad física. También aparecen fisuras en los pliegues naturales de la piel, especialmente en la horquilla vaginal

posterior. El introito puede presentar una estenosis tan importante que imposibilite el coito. La mucosa vaginal suele estar respetada en esta enfermedad y ello es un dato útil para diferenciar el liquen escleroso y el liquen plano. En un estudio efectuado por Dalziel sobre 44 mujeres con liquen escleroso y evaluadas debido a disfunción sexual, 19 pacientes presentaron apareunia en algún momento, el 80% mostraron dispareunia y disminución de la frecuencia del coito, y la mitad de ellas refirieron alteraciones en el orgasmo y afectación en sus relaciones. Los esteroides locales mejoraron la función sexual en las dos terceras partes de estas pacientes.

El liquen escleroso es un factor de riesgo para el cáncer vulvar infiltrante, posiblemente debido a la inflamación crónica y la esclerosis. En los grupos no tratados, aproximadamente el 5% de las pacientes con liquen escleroso presentan una neoplasia intraepitelial. Wallace efectuó el seguimiento de 290 mujeres con liquen escleroso durante un promedio de 12,5 años y observó que el 4% ($n = 12$) desarrolló cáncer vulvar. Carlson y cols. observaron que el 4,5% de las pacientes con liquen escleroso desarrolló cáncer vulvar a lo largo de un período promedio de 10 años. Sin embargo, en las mujeres tratadas este riesgo es menor. Cooper y cols. trataron a 233 mujeres en una consulta de patología vulvar de un hospital universitario a lo largo de un período de 10 años; el 89% del grupo recibió tratamiento con esteroides de gran potencia. El 3% ($n = 7$) de las pacientes desarrolló cáncer vulvar infiltrante y el 2% ($n = 4$) neoplasia vaginal intraepitelial (VAIN, del inglés *vaginal intraepithelial neoplasia*). Jones y cols. observaron un caso de cáncer en una consulta de patología vulvar tras evaluar a 213 niñas y mujeres mayores de 8 años. Renaud-Vilmer y cols. publicaron los resultados obtenidos en una consulta de dermatología en medio urbano en la que evaluaron a 83 niñas y mujeres con liquen escleroso vulvar sin tratamiento previo. En el momento del diagnóstico el 7% ($n = 6$) presentaba cáncer infiltrante y un 2% ($n = 2$) adicional lo desarrolló durante el seguimiento; entre las pacientes que desarrollaron cáncer, una de ellas no volvió para los controles de seguimiento y la otra no realizó el tratamiento prescrito. En un grupo de pacientes evaluadas de manera prospectiva mediante exploraciones vulvares periódicas en la University of Florence por parte de Carli y cols. se observaron dos casos de cáncer infiltrante y un caso de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN, del inglés *vulvar intraepithelial neoplasia*) en un conjunto de 211 mujeres con liquen escleroso tratado. Los tres casos tuvieron lugar después de más de 3 años de seguimiento.

La incidencia global del cáncer vulvar en las mujeres con liquen escleroso es baja, pero el 50-70% de los cánceres vulvares epidermoides se originan a partir de un liquen escleroso. Actualmente, no hay herramientas diagnósticas que permitan diferenciar el liquen escleroso que persistirá en forma de lesión benigna y el liquen escleroso que evolucionará a carcinoma epidermoide (CE). La proteína p53 y el anticuerpo monoclonal MIB1 son dos marcadores biológicos que han mostrado resultados prometedores en estudios histopatológicos retrospectivos, pero son necesarios más estudios a este respecto. La estrategia estándar para el cribado del cáncer en esta población sigue siendo la de los controles periódicos con realización de biopsias dirigidas sobre las lesiones nuevas, progresivas o sospechosas, además de enseñar a las pacientes a realizar autoexploraciones con un espejo e insistir en que notifiquen al médico cambios visibles o palpables de las lesiones.

Liquen plano

El liquen plano es una enfermedad dermatológica bien caracterizada que puede afectar a la mucosa oral, la mucosa esofágica, la piel, el cuero cabelludo, las uñas y los ojos, además de la vulva. El liquen plano afecta a aproximadamente al 1% de la población general y se considera que el 25-50% de las mujeres con liquen plano presenta afectación vulvar. Se han descrito un síndrome vulvovaginal-gingival y un síndrome peneano-gingival. La enfermedad parece ser un trastorno inmunitario

mediado por células y asociado a inflamación crónica. Tal como ocurre con el liquen escleroso, los síntomas son más frecuentes en las mujeres posmenopáusicas entre los 50 y los 60 años de edad, y generalmente incluyen el prurito; la sintomatología puede evolucionar a medida que progresa la enfermedad, hasta la sensación de quemazón, dolor y dispareunia. Pueden mostrar fusión de los labios y pérdida de la arquitectura de los labios y el clítoris. La mucosa vaginal suele estar afectada, a diferencia de lo que ocurre con el liquen escleroso (que generalmente no afecta a la vagina) (fig. 2.7).

La relación entre el liquen plano y el cáncer vulvar no está tan bien definida como la existente entre el liquen escleroso y el cáncer. Estudios con series cortas de pacientes han sugerido un incremento del riesgo de cáncer vulvar y, por otra parte, un aumento en el riesgo de cáncer oral en pacientes con liquen plano oral. A principio de la década de 1990, los casos clínicos publicados por Franck y Young, Lewis y Harrington, y Dwyer y cols. definieron la incidencia del CE vulvar en las pacientes con liquen plano y en el seno de las lesiones erosivas del liquen plano. En una revisión de 113 pacientes con liquen plano vulvar erosivo evaluadas por Kennedy y cols. a lo largo de 8 años, una de las pacientes desarrolló cáncer vulvar. Es interesante el hecho de que dos de las mujeres de este grupo con liquen plano oral presentaron más adelante cáncer oral o esofágico, al tiempo que otras dos mujeres sufrieron adenocarcinoma cervical *in situ* y adenocarcinoma rectal. Cooper y cols. obtuvieron resultados similares en un conjunto de 114 mujeres con liquen plano vulvar erosivo, siete de las cuales desarrollaron VIN, una CE oral y dos CE anogenital en los labios menores y en la zona perianal.

Diagnóstico y tratamiento

La biopsia es clave para definir el tratamiento apropiado; por tanto, antes de iniciar ningún tipo de tratamiento a largo plazo es necesaria la realización de biopsias en las zonas representativas con el objetivo



FIGURA 2.7 Liquen plano erosivo. (Cortesía de Dr. Lori Boardman, MD, ScM, University of Central Florida College of Medicine.)

TABLA 2.4 Procesos epiteliales no neoplásicos vulvares

Enfermedad	Tratamiento
Liquen escleroso	Pomada de esteroides de potencia elevada en aplicación tópica
Liquen plano	Pomada de esteroides de potencia elevada en aplicación tópica
Liquen simple crónico	Corticoides tópicos tras la evaluación y la eliminación de los agentes ambientales causantes y el tratamiento de los problemas simultáneos de vaginitis, liquen escleroso o liquen plano

de establecer el diagnóstico correcto. (La única excepción a este respecto es la población pediátrica, tema que no va a ser abordado en ese capítulo.) Las biopsias se deben efectuar en las zonas de fisuras, ulceración, induración y placas gruesas. Es importante proveer a las pacientes de una correcta educación respecto a las medidas higiénicas para mantener la vulva limpia y seca; debe evitarse cualquier tipo de jabón, perfume, desodorante u otros productos tópicos que puedan ser irritantes. Para valorar las posibles causas del prurito vulvar es necesaria una historia clínica detallada. Se pueden aplicar medidas locales para el control de los síntomas, principalmente el prurito (tabla 2.4), después de descartar posibles lesiones con potencial maligno. Además, se debe descartar una vaginitis infecciosa mediante el examen con suero salino, hidróxido potásico (KOH), y con la realización de un cultivo para hongos que permita el diagnóstico de una infección por hongos atípicos que pueda haber sido pasados por alto en la microscopia convencional.

Liquen simple crónico

El tratamiento del liquen simple crónico es el tratamiento de la causa subyacente de la irritación y el prurito. Es necesario evitar todos los agentes ambientales irritantes, incluyendo las toallitas, los lubricantes y las compresas sanitarias y de incontinencia, así como los detergentes, perfumes y jabones. A menudo es necesaria una historia clínica detallada para identificar las posibles causas de la irritación. También es necesario el tratamiento en caso de posible vaginitis subyacente. En los casos de liquen simple crónico aislado se puede aplicar diariamente una pomada tópica con esteroides como triamcinolona al 0,1% o hidrocortisona al 2,5% (después del baño para potenciar su absorción en el contexto de la humedad) hasta la mejoría sintomática, que generalmente tiene lugar al cabo de 3-4 semanas. Cuando los síntomas son especialmente intensos o bien es insuficiente un ciclo de tratamiento mediante esteroides con dosis bajas es aceptable realizar un ciclo de tratamiento con una pomada de esteroides con mayor dosis. El prurito es a menudo más intenso por las noches y puede ser necesario el uso a corto plazo de algún somnífero. El liquen simple crónico puede desaparecer tras la eliminación del factor causante y la realización del tratamiento; en los casos en los que los síntomas persisten o recidivan se deben considerar la repetición de las biopsias y la reevaluación del diagnóstico.

Liquen escleroso

El liquen escleroso es una enfermedad crónica que no tiene un tratamiento curativo y en la que el objetivo principal es el control de los síntomas. El tratamiento estándar del liquen escleroso consiste en la aplicación tópica de corticoides. Los regímenes más habituales se inician con una pomada de un esteroide de gran potencia (p. ej., pomada de clobetasol propionato al 0,05%) que se aplica por las noches hasta la desaparición de los síntomas (generalmente a las 8-12 semanas). Dada la cronicidad del liquen escleroso es necesario un tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento inicial; generalmente

es suficiente la aplicación de la pomada entre una y tres veces a la semana. Muchas mujeres interrumpen el tratamiento cuando mejoran sus síntomas y ello hace que los síntomas reaparezcan meses después. En estos casos puede reiniciarse el régimen de tratamiento inicial durante 6-12 semanas e insistir en el tratamiento de mantenimiento. Teóricamente el uso de esteroides tópicos durante un largo período de tiempo puede dar lugar a estrías y adelgazamiento de la dermis, sin embargo, este efecto adverso no es frecuente en las pacientes con liquen escleroso. La testosterona tópica ya no es el tratamiento de elección del liquen escleroso.

En un ensayo clínico aleatorizado y prospectivo que realizaron Bracco y cols. se evaluaron 79 pacientes con liquen escleroso en las que se utilizaron cuatro regímenes terapéuticos distintos durante un período de 3 meses: una pomada de testosterona al 2%, una preparación de progesterona al 2%, una pomada de clobetasol propionato al 0,05%, y una crema base. Las pacientes que experimentaron un mayor alivio de los síntomas fueron las asignadas al grupo de con clobetasol (75%), en comparación con las tratadas con testosterona (20%) y con otros preparados (10%). El tratamiento con clobetasol fue el único con el que se observó una mejoría de las lesiones tanto macroscópicamente como histológicamente. Tras la interrupción del esteroide se produjeron recidivas, pero los síntomas se aliviaron de nuevo al reanudar el tratamiento. El clobetasol también fue más eficaz que la testosterona en el ensayo clínico aleatorizado realizado por Bornstein y cols., con una mejoría significativa en el alivio sintomático a largo plazo en las pacientes que utilizaron clobetasol. Lorenz y cols. observaron la remisión completa de los síntomas en el 77% de las pacientes tratadas con clobetasol, pero, de nuevo, señalaron que tras el tratamiento inicial era necesario el tratamiento de mantenimiento. En el estudio efectuado por Cooper y cols., ya señalado previamente, el 65% de las pacientes de la cohorte seguida quedaron asintomáticas, el 31% presentaron una respuesta parcial y el 5% respondieron poco al tratamiento con esteroides. La mejoría también se observó en la exploración física, con una resolución total de las alteraciones en el 23% de las pacientes y una resolución parcial en el 69% (mejoría de la púrpura, la hiperqueratosis, las fisuras y las erosiones, pero sin cambios en el color y la textura), en el 6% hubo una mejoría leve y en el 2% ausencia de mejoría. Renaud-Vilmer y cols. observaron una tasa de respuesta distinta en función del grupo de edad en un conjunto de mujeres tratadas mediante una pomada de clobetasol propionato al 0,05%. La remisión completa (definida como la desaparición total de los síntomas, la normalización de la exploración física y la regresión histológica del liquen escleroso) se observó en el 72% de las mujeres menores de 50 años, en el 23% de las mujeres de 50 a 70 años y en el 0% de las mujeres mayores de 70 años de edad. La recidiva tuvo lugar en el 84% de las pacientes al cabo de 4 años, pero no se asoció a la edad de la paciente.

En ocasiones el prurito vulvar es tan persistente que no puede ser aliviado con las medidas tópicas. Además, el tratamiento tópico también puede fracasar en lesiones que muestran una hiperqueratosis significativa. En estos casos se ha señalado que las inyecciones intradérmicas e intralesionales de esteroides son eficaces. Si las lesiones persisten y los síntomas no mejoran a pesar de un ciclo de tratamiento con esteroides tópicos de gran potencia, es necesario repetir las biopsias para confirmar el diagnóstico inicial. En estas circunstancias es clave descartar la presencia de cáncer y la VIN para asegurar el tratamiento apropiado. Se han propuesto otros regímenes de tratamiento frente al liquen escleroso refractario a los corticoides. Específicamente, tacrolimús y la terapia fotodinámica podrían tener una cierta eficacia, pero son necesarios más estudios a este respecto.

Liquen plano

El liquen plano se trata de la misma manera mediante una evaluación completa de la paciente, la educación de las pacientes y los esteroides

tópicos. La exploración física debe excluir la presencia de líquen plano en la piel, el cuero cabelludo, los lechos ungueales y la mucosa oral. Cuando hay una afectación sistémica es útil realizar una consulta al dermatólogo. El tratamiento de las lesiones vulvares se debe iniciar mediante una pomada de un esteroide de gran potencia (p. ej., pomada de clobetasol propionato al 0,05%) aplicada por las noches durante 6 a 8 semanas. Cuando mejoran los síntomas es posible reducir la frecuencia de la aplicación a dos o tres veces a la semana, durante 4 a 8 semanas adicionales. Cooper y cols. señalaron que en una cohorte de 114 mujeres tratadas por líquen plano, el 71% de las que utilizaron corticoides tópicos de gran potencia experimentaron un alivio sintomático con el tratamiento. En la exploración física, el 50% mostró la curación de las erosiones, pero en ninguna paciente se consiguió la resolución de las cicatrices. Cuando los síntomas del líquen plano muestran una remisión prolongada, el tratamiento de mantenimiento se realiza utilizando la menor dosis que resulte efectiva, lo que puede implicar tanto disminuir la frecuencia de la aplicación como utilizar un esteroide de menor potencia. Tal como ocurre con el líquen escleroso, los síntomas recidivan cuando no se realiza el tratamiento de mantenimiento.

El líquen plano parece ser más resistente al tratamiento que el líquen escleroso. En una pequeña serie de mujeres con líquen plano vulvar sin respuesta a otros tratamientos, Byrd y cols., de la Clínica Mayo, señalaron que 15 de las 16 participantes en el estudio refirieron una mejora sintomática tras un ciclo de tratamiento con tacrolímús tópico. El tiempo medio hasta la respuesta fue de 4 semanas y seis pacientes presentaron irritación leve, sensación de quemazón y hormigueos que desaparecieron con el uso persistente del tratamiento. El tratamiento con tacrolímús tuvo peores resultados en la serie evaluada por Cooper y cols. de mujeres refractarias al tratamiento con esteroides tópicos. De las siete pacientes tratadas dos experimentaron un alivio sintomático completo con el tacrolímús, tres refirieron cierta mejoría y en las dos pacientes restantes no hubo ninguna mejoría en los síntomas.

NEOPLASIA VAGINAL INTRAEPITELIAL

Manifestaciones clínicas

La incidencia de la VAIN no está correctamente descrita. El primer estudio acerca de ello lo realizaron Graham y Meigs en 1952. Estos investigadores publicaron tres casos de pacientes con carcinoma de vagina (dos lesiones intraepiteliales y un cáncer) que fueron diagnosticados 6, 7 y 10 años, respectivamente, después de la histerectomía total como tratamiento de un carcinoma *in situ* (CIS) del cuello uterino. El CIS es un diagnóstico histórico equivalente al diagnóstico actual de lesión escamosa intraepitelial de alto grado de malignidad (HSIL, del inglés *high-grade squamous intraepithelial lesion*) o de CIN2/3. El análisis epidemiológico más reciente de la VAIN en Estados Unidos, publicado en 1977, recogía una incidencia de 0,2 a 0,3 casos por cada 100.000 mujeres. Los datos publicados por Jaura y cols. en el contexto de un ensayo clínico de gran envergadura de vacunación ofrecieron estimaciones más recientes. La incidencia de la VAIN de alto grado en el grupo placebo (mujeres procedentes de 24 países con una edad comprendida entre los 16 y los 26 años con un seguimiento medio de 36 meses) fue de 21 casos en un conjunto de 9.087 pacientes. Puede haber múltiples razones que expliquen la elevada incidencia observada en este ensayo clínico de vacunación: un incremento real de la incidencia desde 1977 —similar al aumento observado en la VIN—, una mayor tasa de detección debido al seguimiento con controles seriados realizados en el contexto de un ensayo clínico, o la inclusión de una población distinta correspondiente a un contexto internacional más heterogéneo. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de la VAIN son similares a los

asociados a la CIN, tal como el consumo de tabaco, la edad temprana en el momento de inicio de las relaciones sexuales, el número elevado de parejas sexuales y la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

La CIN de la vagina es mucho menos frecuente que la del cuello uterino o la vulva. La American Cancer Society estimó que en 2015 se habían diagnosticado en Estados Unidos 4.080 casos de cáncer de vagina. A pesar de que la incidencia del cáncer de vagina ha aumentado a lo largo de los últimos años, sigue siendo una enfermedad infrecuente. Dada la baja prevalencia de la enfermedad no se recomienda el cribado respecto a la VAIN y al cáncer vaginal. Después de la histerectomía efectuada por algún proceso benigno, la incidencia de la VAIN es extraordinariamente baja y las directrices del American College of Obstetricians and Gynecology (ACOG) y de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) no recomiendan la prueba de Papanicolaou en este grupo de mujeres. Las directrices señaladas fueron redactadas en parte en función de la evidencia obtenida por Pearce y cols. y de Noller y Stokes-Lampard y cols., que demostraron que un número muy elevado de mujeres se sometían innecesariamente a cribado mediante citología y colposcopia con el objetivo de diagnosticar un evento muy infrecuente. Las excepciones a esta regla incluyen a las mujeres con antecedentes de exposición intrauterina al DES, las que presentan inmunosupresión o las que tienen antecedentes de displasia cervical o vulvar. Muchas mujeres tienen integrada la estrategia histórica de cribado que recomendaba una citología anual y pueden requerir orientación y educación para aceptar las nuevas directrices. Muy infrecuentemente se diagnostican casos desafortunados de VAIN o de cáncer en mujeres tratadas previamente mediante histerectomía por algún proceso benigno, pero estos casos excepcionales no pueden definir las directrices del cribado. Además, dado que la VAIN y el cáncer de vagina se asocian fuertemente a la infección por el VPH, la vacunación frente al VPH condicionará una reducción del número de casos de estas patologías en el futuro.

Las pacientes con VAIN suelen tener antecedentes de neoplasia en el tracto genital inferior o padecer una neoplasia de este tipo coexistente. Esta es la situación habitual en al menos las dos terceras partes de las pacientes con VAIN. Las mujeres que han sido tratadas por lesiones en el cuello uterino o la vulva, pueden desarrollar una VAIN muchos años más tarde. Por tanto, en estos casos es necesario el seguimiento a largo plazo. Primero van der Linde, más tarde Gusberg y Marshall, y finalmente Parker señalaron que el 2%, el 1,9% y el 0,9%, respectivamente, de las pacientes presentó, tras la histerectomía por una lesión cervical, una recidiva vaginal. Recientemente Schockaert y cols. llevaron a cabo el seguimiento de 94 mujeres histerectomizadas en las que se había establecido un diagnóstico de CIN II, CIN III o de cáncer de cuello de útero en estadio Ia1 de la International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO). Tras un seguimiento medio de 35 meses, el 7,4% ($n = 7$) desarrolló una lesión de VAIN II+ (VAIN II o superior), incluyendo dos cánceres de vagina. Ferguson y Maclure observaron una citología positiva para células displásicas en 151 (20,3%) de 633 pacientes tratadas previamente mediante radioterapia o histerectomía por una neoplasia de cuello de útero infiltrante o *in situ*. La tasa de recidiva a largo plazo del CIS de la vagina es incierta, pero se considera suficiente como para que esté justificado un seguimiento estricto de estas pacientes.

Tanto la VAIN como el cáncer de vagina se asocian al VPH. Las tasas de positividad para el VPH recogidas en la bibliografía oscilan entre el 82% y el 94% en los casos de VAIN, y entre el 60% y el 75% en los casos de cáncer de vagina. Los genotipos 16 y 18 del VPH son los responsables de la mayor parte de estos casos. En los primeros estudios que disponemos sobre la vacuna, esta resulta aparentemente eficaz para la prevención de las lesiones vaginales asociadas al VPH-16

y al VPH-18 en las mujeres que eran vacunadas antes de la exposición al VPH. El mapeo del VPH ha demostrado *loci* de integración del ADN idénticos en las lesiones displásicas primarias de cuello de útero y las lesiones displásicas secundarias de la vagina y la vulva, indicando que las lesiones tardías pueden ser lesiones monoclonales derivadas de la displasia cervical primaria. La displasia vaginal parece imitar la displasia cervical y presenta una prevalencia elevada de infección por el VPH, a diferencia de lo que ocurre con la displasia vulvar en la que este tipo de asociación es inconstante.

Las lesiones aisladas se pueden reconocer generalmente mediante la colposcopia (fig. 2.8). El hallazgo más frecuente es el de un epitelio acetoblancos que puede presentar un patrón de mosaico o punteado, algunos autores han descrito un aspecto «rosado» o una textura ligeramente granular. El diagnóstico se confirma mediante la biopsia. La extensión de la lesión puede ser evaluada mediante el colposcopio o con solución de Lugol. Casi todas las lesiones son asintomáticas, aunque algunas pacientes pueden referir ocasionalmente exudado vaginal o alguna pérdida hemática tras el coito. En general, el primer signo es el hallazgo de una citología anómala, cuyo estudio termina llevando al diagnóstico. En casi todas las series, el tercio superior de la vagina es la zona afectada con mayor frecuencia (tal como ocurre con el cáncer infiltrante), así como la pared posterior de la vagina, que parece ser la parte más susceptible.

Diagnóstico

En las pacientes con una citología anormal que no tienen cuello uterino en las que no se visualizan alteraciones en él, es necesario un examen minucioso del epitelio vaginal. La evaluación colposcópica de la vagina puede ser difícil. Se debe utilizar el espéculo de mayor tamaño posible e ir modificando con frecuencia su posición para visualizar toda la superficie vaginal. Los hallazgos colposcópicos son similares a los



FIGURA 2.8 Carcinoma *in situ* de la vagina (imagen colposcópica).

descritos en el cuello uterino. Hay que examinar las cuatro paredes desde el fondo de saco hasta el introito en pasos distintos y secuenciales. Se pueden obtener pequeñas biopsias mediante pinzas de Tischler o de Kevorkian-Young. En ocasiones puede tener utilidad un gancho de piel esterilizado para la tracción en la zona de la biopsia. La mayor parte de las pacientes toleran estas biopsias sin necesidad de anestesia local. Hay que tener en cuenta el dolor asociado a las biopsias comparado con el dolor correspondiente a la inyección de un anestésico local para valorar la necesidad de anestesia. La solución de Lugol puede ser útil para delinear las lesiones vaginales. El epitelio vaginal normal adquiere una coloración marrón, pero las lesiones displásicas muestran un contenido anómalo de glucógeno y muestran una coloración pálida. En las mujeres posmenopáusicas, la aplicación local de cremas de estrógenos durante varias semanas ayuda a destacar las zonas anómalas en la exploración colposcópica.

La VAIN suele ser una lesión multifocal; incluso cuando solo se identifica una lesión es necesario evaluar la cuidadosamente la vagina completa para descartar la coexistencia de otras lesiones. Las lesiones son más frecuentes en el tercio superior de la vagina, pero en algunos casos puede haber lesiones de VAIN en la parte inferior de la vagina con una banda libre de lesiones entre ambas zonas. En las lesiones de difícil localización, la utilización de citología selectiva (p. ej., la obtención de frotis para citología en diferentes localizaciones de la vagina) a menudo permite localizar la zona alterada y prestar así una atención especial a las áreas más sospechosas.

Tratamiento

La escisión local de la zona afectada ha sido el tratamiento principal. En muchos casos es posible eliminar fácilmente en la consulta una lesión aislada y única mediante las pinzas de biopsia. Cuando están afectadas áreas de tamaño mayor puede ser necesaria la colpectomía del tercio superior si se opta por el tratamiento quirúrgico. Al inicio del procedimiento se puede inyectar una solución diluida de arginina vasopresina o una solución de lidocaína con epinefrina en la submucosa, lo que facilita de manera importante la vaginectomía.

Tal como ocurre con la CIN, se han estudiado diversas opciones de tratamiento ambulatorio para la VAIN. Clásicamente, muchas pacientes eran tratadas mediante 5-fluoruracilo (5-FU); sin embargo, a pesar de que los estudios realizados por Petrilli y cols. y por Caglar y cols. señalan la eficacia terapéutica de este tratamiento, sus efectos adversos hacen que esta sea generalmente una opción poco recomendada, especialmente en las mujeres sexualmente activas. Uno de los problemas asociados al 5-FU es la selección del método mejor de aplicación, la dosis y la duración del tratamiento. Se han propuesto varias pautas con resultados equivalentes. Uno de ellos consiste en el uso de un aplicador con crema de 5-FU al 5%, que se introduce hasta el fondo de la vagina todas las noches cuando la paciente ya está en la cama. Es importante explicar a la paciente cómo debe cubrir la vulva y el introito con vaselina, ya que la crema de 5-FU aplicada en la vagina desciende durante el sueño. Para evitar la pérdida de la crema también puede ser útil colocar en el introito un pequeño tampón o una bola de algodón. Dada la irritación que el 5-FU puede producir en la vagina y el periné, la crema debe ser eliminada mediante la ducha con agua templada a la mañana siguiente. Este tratamiento se lleva a cabo todas las noches durante 5 a 8 días, seguido de un período de descanso de 10 a 14 días, después se repite el ciclo de aplicación. Generalmente, esta pauta permite realizar un tratamiento adecuado sin que la paciente presente una intensa reacción local, como ocurre con pautas más largas. Si no se consigue la curación después del primer ciclo, puede repetirse un nuevo ciclo de tratamiento. También se han conseguido buenos resultados con la aplicación semanal de la crema de 5-FU, con una dosis de aproximada 1,5 g (la tercera parte de un aplicador), en el *fundus* vaginal a la hora de acostarse, durante 10 semanas consecutivas. La utilización de bolas de algodón en el

introito y la aplicación de una barrera de vaselina en el periné y en el introito vaginal evitan la contaminación del periné por 5-FU, con la consiguiente irritación cutánea. Algunos investigadores recomiendan la ducha a la mañana siguiente, pero generalmente es innecesaria en los casos de aplicación semanal. Es posible que esta pauta de tratamiento tenga mayor el cumplimiento por parte de las pacientes y menores efectos secundarios.

Dungar y Wilkinson observaron un hallazgo interesante en la vagina tras el tratamiento con 5-FU y dicho hallazgo fue confirmado posteriormente por otros investigadores. Tras el tratamiento pueden aparecer áreas eritematosas sugestivas de la ausencia del epitelio escamoso. Los investigadores observaron que estas áreas correspondían a un epitelio cilíndrico que se desarrollaba debido a un proceso metaplásico en el que el epitelio escamoso era sustituido por epitelio cilíndrico y lo denominaron «adenosis vaginal adquirida». Estos cambios se suelen observar en el tercio superior de la vagina, pero también se pueden extender hasta el tercio medio. El epitelio cilíndrico es de tipo endocervical cuboideo bajo o secretor de moco, y en algunos casos se observa epitelio escamoso por encima de los elementos glandulares. Además, hallamos una inflamación crónica superficial notable. Este mismo cambio se ha observado en la vagina tras el tratamiento mediante láser.

La crioterapia no ha sido de los tratamientos más utilizados para la VAIN, en su lugar se ha preferido como tratamiento ablativo el láser. Para determinar la profundidad de la abrasión vaginal requerida en el tratamiento mediante láser, Benedet y cols. evaluaron a 56 pacientes de 22 a 84 años de edad. En el estudio se realizó una medición del epitelio afectado por VAIN y no afectado. El epitelio afectado tenía un grosor medio de 0,46 mm (rango, 0,1-1,4 mm) mientras que el epitelio no afectado era más fino y tenía un grosor medio de 0,28 mm. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el grosor del epitelio afectado entre las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, pero el epitelio no afectado fue más fino en las mujeres posmenopáusicas, en comparación con las premenopáusicas (0,25 frente a 0,37 mm, respectivamente). De acuerdo con los resultados de este estudio, sus autores consideraron que la ablación de un grosor de 1-1,5 mm daría lugar a la desaparición del epitelio, sin lesionar las estructuras subyacentes.

A lo largo de un período de 6 años Townsend y cols. trataron con el láser de CO₂ a 36 pacientes en dos grandes hospitales de referencia. En el 92% de los casos las lesiones fueron eliminadas completamente con láser sin efectos adversos significativos. Sin embargo, en casi la cuarta parte de las pacientes fue necesaria más de una sesión de tratamiento. Krebs trató a 22 pacientes mediante 5-FU tópico y a 37 pacientes mediante láser. La tasa de éxitos con ambos tratamientos fue similar. El dolor y la hemorragia fueron las complicaciones más frecuentes, pero fueron complicaciones leves. El proceso de cicatrización fue excelente y la mínima afectación de la función sexual no constituyó un problema. Todavía no se ha definido la técnica óptima respecto al tratamiento de las lesiones vaginales mediante láser; algunos investigadores sugieren eliminar únicamente las lesiones identificadas, mientras que otros recomiendan el tratamiento de toda la vagina para evitar el infratratamiento de lesiones no visualizadas. La evaluación diagnóstica detallada de la vagina para descartar un cáncer infiltrante puede ser difícil, pero claramente es imprescindible. La evidencia obtenida en los estudios sobre pacientes tratadas mediante vaginectomía demuestra que el cáncer infiltrante se puede asociar a las lesiones de VAIN. En un grupo de 105 pacientes con lesiones de VAIN II o VAIN III tratadas mediante vaginectomía, Indermaur y cols. observaron, en el estudio anatomopatológico final, cáncer infiltrante en el 12% de las mujeres ($n = 13$), mientras que en el 22% ($n = 23$) el estudio histológico final no reveló lesiones. Las lesiones multifocales localizadas en la profundidad de los ángulos vaginales, especialmente tras la histerectomía, pueden ser difíciles de tratar con el láser. Para conseguir un buen resultado nos

podemos ayudar con ganchos cutáneos pequeños y espejos dentales como equipo complementario.

Recientemente se han reportando los resultados de la aplicación tópica de imiquimod al 5% como tratamiento de la VAIN. En un estudio efectuado por Buck y Guth, 56 mujeres con VAIN (fundamentalmente de bajo grado) fueron tratadas mediante la aplicación vaginal de 0,25 g de imiquimod una vez a la semana, durante 3 semanas. De las 42 mujeres que llevaron a cabo el seguimiento, 36 (86%) no presentaban lesiones de VAIN en la evaluación colposcópica efectuada 1 semana o más después del último tratamiento. En cinco pacientes fueron necesarios dos ciclos de tratamiento y en una paciente tres ciclos de tratamiento, antes de la desaparición de las lesiones. Se observaron excoriaciones vulvares o vestibulares únicamente en dos pacientes y no hubo casos de ulceración vaginal.

La aspiración quirúrgica ultrasónica ha sido aplicada con buenos resultados por Robinson, von Gruenigen y cols., y Matsuo y cols., sin embargo, esta no ha sido una técnica ampliamente utilizada. Algunos investigadores han recomendado la radiación de la superficie vaginal utilizando un aplicador intravaginal, pero este tratamiento presenta importantes efectos adversos incluyendo estenosis vaginal, sintomatología urinaria y ulceración vaginal. Además, la estenosis vaginal puede dificultar de manera muy importante el seguimiento. La vaginectomía total con reconstrucción vaginal mediante un injerto cutáneo de grosor doble se debe reservar para aquellas pacientes que no han respondido a los tratamientos más conservadores, teniendo en cuenta que este es un procedimiento más invasivo y que no parece disminuir el riesgo de recidivas.

A pesar e independientemente del tratamiento utilizado, la VAIN suele recidivar, por ello, no hay un abordaje terapéutico estandarizado. En un estudio retrospectivo realizado por Dodge y cols., que incluyó 121 mujeres con VAIN tratadas entre 1989 y 2000, el 33% de ellas experimentó una recidiva de VAIN y el 2% de los casos progresó a cáncer; las lesiones multifocales presentaron un mayor riesgo de recidiva. Cuando se estratificaron los resultados en función del tipo de tratamiento, se observó recidiva de la VAIN en el 0% (0/13) de las pacientes tratadas con vaginectomía parcial, en el 38% (16/42) de las tratadas con láser y en el 59% (13/22) de las mujeres tratadas con 5-FU. Sin embargo, Indermaur y cols. observaron una tasa mayor de recidiva en su grupo de pacientes tratadas con vaginectomía. En el conjunto de las 52 pacientes que finalizaron el seguimiento y que habían sido tratadas de lesiones de VAIN II o VAIN III con vaginectomía, seis pacientes presentaron una recidiva tras un tiempo medio de seguimiento de 24 meses y una de ellas fue diagnosticada de cáncer de vagina. Sillman y cols. evaluaron a 94 pacientes con VAIN que fueron tratadas con diferentes alternativas terapéuticas. La tasa de remisión fue elevada, pero el 5% de los casos progresaron a cáncer a pesar del estrecho seguimiento.

La escisión de un manguito vaginal insuficiente en el contexto de la histerectomía por CIS del cérvix con afectación de los fondos de saco vaginales puede explicar la recidiva temprana. El hallazgo de CIS en la zona del manguito vaginal en menos de 1 año posthisterectomía hace plausible esta explicación. Por tanto, es importante la evaluación preoperatoria de la parte superior de la vagina mediante la prueba de Schiller o la realización de una colposcopia en el momento de la histerectomía por CIS del cuello uterino. Ello permite al cirujano determinar con precisión la parte superior de la vagina que debe extirpar. También está demostrado que tanto el CIS como la displasia pueden aparecer en la vagina en forma de lesiones primarias y sin asociación a procesos similares en el cuello uterino o la vulva. Además, las lesiones preinfiltrantes de la vagina pueden aparecer tras el tratamiento con radioterapia del cáncer de cuello uterino. Los datos obtenidos en el MD Anderson Hospital sugieren que estas lesiones posradiación son premalignas y que pueden evolucionar hacia cáncer si no son tratadas. Sin tratamiento, aproximadamente el 25% de las

pacientes de esta serie progresó a cáncer al cabo de períodos variables de seguimiento. El tratamiento local se debe llevar a cabo con cuidado debido a la radiación previa.

NEOPLASIA VULVAR INTRAEPITELIAL

Manifestaciones clínicas

Muchos patólogos clasifican todavía las lesiones intraepiteliales de la vulva como VIN I, VIN II y VIN III, pero recientemente ha cambiado la terminología. En 2004 la ISSVD clarificó el sistema de clasificación de la VIN (tabla 2.5) y en 2012 un grupo de consenso del College of American Pathologists y de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology refinó la terminología (Lower Anogenital Squamous Terminology [LAST]) correspondiente a las lesiones del tracto genital inferior asociadas al VPH, incluyendo las del cuello uterino, la vagina, la vulva y el ano.

La ISSVD eliminó el término previo de «VIN I» debido a que no había evidencia de que correspondiera a una lesión premaligna. En la actualidad, el término «VIN» se refiere únicamente a las lesiones clasificadas previamente como VIN II o VIN III. En el sistema actual no se diferencian las lesiones VIN II y III, y ambos términos, antes diferenciados, se recogen bajo la denominación común de «VIN». Muchos laboratorios de anatomía patológica todavía incluyen la terminología VIN I, II y III entre paréntesis para clarificar los diagnósticos.

Existen dos subtipos diferentes de VIN, el común y el diferenciado. Estos dos subtipos se diferencian en su epidemiología, su morfología y su asociación con el cáncer vulvar (tabla 2.6). Mientras que el tipo diferenciado también se puede denominar VIN simple, el tipo común puede ser considerado una VIN verrugosa, basaloide o indiferenciada. En comparación con el tipo común, el tipo diferenciado tiende a aparecer en mujeres de edad avanzada, es unifocal o unicéntrico, se localiza en el borde de un carcinoma escamoso de la vulva o de una lesión de liquen escleroso o liquen plano, y se asocia con menos frecuencia al VPH. La VIN de tipo común, con los subtipos verrugoso y basaloide, se observa en las mujeres más jóvenes y se asocia fuertemente al consumo de cigarrillos; es una lesión generalmente multifocal que se asocia más raramente al carcinoma escamoso y que generalmente está relacionada con el VPH. A pesar de que existe una asociación entre la VIN y el cáncer vulvar, esta relación es menos clara que la conocida progresión de la CIN al carcinoma escamoso de cuello uterino.

En el Proyecto LAST se intentó unificar la terminología relativa a la neoplasia intraepitelial del tracto genital inferior asociada al VPH. La terminología recomendada respecto a todas las lesiones cervicales, vaginales, vulvares y anales es la de lesión intraepitelial escamosa (SIL, *squamous intraepithelial lesion*) de «bajo grado» o de «alto grado», en función la combinación de las características morfológicas y de

TABLA 2.5 Clasificación de la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) de 2003 de la International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*

- A. VIN, tipo convencional
1. Tipo verrugoso
 2. Tipo basaloide
 3. Tipo mixto (verrugoso o basaloide)
- B. VIN, tipo diferenciado

* Los tipos previos de VIN II y VIN III se fundieron en la categoría de VIN, y se eliminó el tipo VIN I.

la tinción inmunohistoquímica de p16. Por desgracia, las lesiones intraepiteliales vulvares no se asocian al VPH con tanta frecuencia como las lesiones cervicales, de manera que estas guías solo son aplicables a la VIN de tipo común, teniendo en cuenta que la VIN diferenciada es normalmente negativa para la proteína p16 y positiva para la proteína p53. Por otra parte, la ISSVD en 2004 eliminó el término VIN I, de manera que actualmente todas las lesiones diagnosticadas de VIN asociada al VPH son por definición HSIL-lesiones vulvares intraepiteliales. Mientras la práctica clinicopatológica va adaptándose a las nuevas guías, es importante comprender la terminología utilizada actualmente y hablar con el patólogo antes de tomar decisiones clínicamente relevantes y siempre que haya cualquier duda respecto a la terminología utilizada.

El análisis de los datos del Epidemiology, and End Results (SEER) realizados por Judson y cols., pone de manifiesto que mientras la incidencia del CIS vulvar se incrementó en un 411% entre 1973 y 2000, la tasa de cáncer vulvar solo aumentó un 20%. Existen varias hipótesis respecto al cambio en la incidencia de la VIN: la mayor concienciación por parte de los clínicos, la mejor evaluación de la patología vulvar, el incremento de la prevalencia del tabaquismo entre las mujeres y el aumento en la prevalencia del VPH. Las mujeres con antecedentes de enfermedad cervical preinfiltrante o de cáncer de cuello uterino muestran un mayor riesgo de lesiones vulvares preinfiltrantes. El VPH es un factor de riesgo para las lesiones vulvares, pero no se ha definido con precisión la progresión desde la infección por el VPH hasta las lesiones precancerosas e infiltrantes. A diferencia de lo que ocurre con el cáncer de cuello uterino, con un pico de edad para la incidencia de la displasia seguido por un pico de edad para el cáncer (tras un cierto período de tiempo), no se ha establecido en el cáncer vulvar una secuencia temporal similar. De hecho, la máxima incidencia de las lesiones de VIN tiene lugar hacia los 45 años de edad, seguido de una disminución en la incidencia en los años posteriores; no obstante, la incidencia del cáncer de vulva sigue aumentando y nunca se ha llegado a estabilizar, alcanzando cifras de aproximadamente 13 casos por cada 100.000 mujeres hacia los 80 años de edad.

Varios trabajos publicados muestran de manera definitiva el desarrollo del carcinoma escamoso a partir de lesiones de VIN de tipo común en pacientes seguidas prospectivamente. En una revisión de más de 3.300 pacientes diagnosticadas de VIN III, van Seters identificó,

TABLA 2.6 Subtipos histológicos de la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) y procesos asociados

	Tipo convencional (verrugoso-basaloide, indiferenciado)	Tipo diferenciado (simple)
Edad	Mujeres premenopáusicas	Mujeres posmenopáusicas (65 años)
Porcentaje global de VIN	Aproximadamente, 95%	Aproximadamente, 5%
Asociación con el VPH	Sí	No
Tipo de VPH	16	No aplicable
Factores de riesgo	Tabaquismo, inmunosupresión	No se ha identificado ninguno
Distribución	Multifocal	Unifocal, unicéntrico
Histología básica	Liquen escleroso	
Progresión a	Cáncer escamoso basaloide verrugoso; cáncer infiltrante	Cáncer escamoso queratinizante (infrecuente)

al realizar un tratamiento escisional, cáncer infiltrante oculto en el 3,2% de las pacientes, y un 3,3% adicional lo desarrolló lo largo del seguimiento. Chafe y cols. observaron que el 19% de mujeres que después de una evaluación exhaustiva eran diagnosticadas de VIN presentaban un cáncer en la pieza de vulvectomía. Kagie y cols. evaluaron a 66 mujeres con carcinoma escamoso vulvar; de las cuales 39 (62%) presentaron una VIN sincrónica. En otros casos parece que las lesiones infiltrantes se originarían *de novo* más que a partir de lesiones precursoras de VIN, esta podría ser la situación en casos de diagnóstico erróneo de una VIN diferenciada previamente diagnosticada como liquen escleroso. En un grupo de 405 mujeres seguidas por lesiones de VIN II y III en Nueva Zelanda entre 1962 y 2003, el 2% de los casos recidivaron en forma de cáncer al cabo de un tiempo medio de seguimiento de 2,4 años, y el 1,8% recurrieron en forma de cáncer en otras áreas anatómicas tras un tiempo medio de seguimiento de 13,5 años. Adicionalmente, el 11,6% de las lesiones de VIN diagnosticadas mediante biopsia regresó antes del tratamiento (edad media de las pacientes, 24,6 años). Si se decide la estrategia de observación en mujeres jóvenes con lesiones pequeñas y una histología de tipo común son necesarias las evaluaciones frecuentes con biopsias dirigidas. Barbero y cols. observaron en un conjunto de 55 pacientes tratadas por VIN, tres casos en los que la enfermedad progresó a carcinoma en el transcurso de un período entre 14 meses y 15 años. La edad de estas tres pacientes osciló entre los 58 y los 74 años. En la cohorte de Nueva Zelanda se diagnosticaron 10 cánceres en pacientes no tratadas; Jones y McLean habían publicado previamente cinco casos diagnosticados entre 1970 y 1974, y otros cinco casos fueron diagnosticados entre 1983 y 1992. El intervalo mediano entre la VIN y el cáncer infiltrante fue de 3,9 años (rango, 1,1-7,3 años).

El VPH se asocia fuertemente a la VIN de tipo común, pero es menos frecuente en la VIN de tipo diferenciado. Hay una gran variación en la presencia del VPH en las lesiones de VIN debido a los cambios en la terminología y la clasificación de la VIN, así como a la mayor sensibilidad de las pruebas más recientes para la detección del VPH. El tipo común corresponde a la mayor parte de los casos de VIN, de manera que en los estudios en los que no se diferencian ambos tipos de VIN debe esperarse una prevalencia elevada de positividad para VPH. En los trabajos publicados más recientemente el VPH está presente en el 61% al 100% de las lesiones de VIN. El VPH-16 parece ser el tipo más frecuente y representa hasta el 91% de las infecciones en algunas series. La prevalencia de la infección por VPH en la VIN y el cáncer vulvar disminuye con la edad, posiblemente en relación con el cambio en la histología subyacente. La eficacia de las vacunas frente al VPH para la prevención de la displasia y el cáncer vulvar dependerá no sólo de las propiedades de la vacuna sino también de la prevalencia de la enfermedad vulvar relacionada con el VPH en la población general. Por ejemplo, el grupo de estudio VVAP (Vulvar, Vaginal, and Penile) publicó un análisis sobre la contribución del VPH a las lesiones de VIN y de cáncer infiltrante a nivel mundial. En este estudio, el 89% de las lesiones de VIN fueron positivas para el VPH, mientras que solo lo fueron el 25% de las lesiones infiltrantes; el tipo VPH-16 fue el más frecuente, hallado en el 72,5% de los casos. Al considerar la distribución geográfica la prevalencia del VPH fue mayor en los casos de Norteamérica.

Las publicaciones iniciales de los estudios relativos a la vacuna mostraron aparentemente eficacia frente a la VIN. Joura y cols. señalaron la eficacia de la vacuna para reducir específicamente las lesiones de VIN asociadas a los tipos VPH-16 y VPH-18, con un tiempo medio de seguimiento de 36 meses. La vacunación de las pacientes negativas para el VPH tuvo una eficacia del 100%; no se diagnosticó ningún caso entre las 7.811 mujeres vacunadas, mientras que en el grupo de las 7.785 mujeres que recibieron placebo se diagnosticaron ocho casos de VIN. En el grupo de mujeres negativas para el VPH en el momento de

la primera inyección de la vacuna, negatividad que no necesariamente se mantuvo durante todo el período de vacunación, la eficacia de la vacuna fue del 95%; se diagnosticó un caso en un total de 8.757 mujeres vacunadas y 20 casos en un total de 8.774 mujeres que recibieron placebo. También se llevó a cabo un análisis de la incidencia de la VIN con independencia de su asociación al VPH en todas las participantes, tanto en las que no tenían antecedentes de exposición al VPH como en las que habían mostrado exposición al VPH en el momento de la vacunación, y la tasa de lesiones de VIN II/III se redujo a la mitad en el grupo vacunado, aunque aparentemente no hubo ningún efecto beneficioso en las mujeres que ya habían presentado exposición al VPH en el momento de la vacunación.

En un estudio reciente efectuado por Kenter y cols. fue evaluada una vacuna terapéutica, constituida por un péptido largo sintético, para las lesiones de VIN en mujeres diagnosticadas de VIN positivas para el VPH-16 mediante una serie de tres o cuatro vacunaciones. En el grupo de las 19 pacientes evaluadas, al cabo de 12 meses de seguimiento, nueve habían presentado una respuesta clínica completa y que se mantenía a los 24 meses, lo que sugiere una posible función terapéutica de la vacuna, además de su función en la prevención.

Diagnóstico

La enfermedad es asintomática en más del 50% de las pacientes y en el resto de los casos el síntoma predominante es el prurito. La observación de una masa bien definida sangrante o que exuda sugiere fuertemente un cáncer infiltrante. La técnica diagnóstica de mayor rendimiento es la inspección detallada de la vulva con una luz intensa en el contexto de la exploración pélvica rutinaria, seguida de la obtención de biopsia en las lesiones sospechosas. La utilización de una lupa de mano o de un colposcopio puede ser de gran utilidad, especialmente tras la aplicación de ácido acético al 5% en la piel y en el introito.

Es esencial la inspección detallada de la vulva durante la exploración ginecológica rutinaria, este sigue siendo el mejor método diagnóstico. Las formas leves de la VIN aparecen clínicamente como áreas pálidas con una densidad variable. Las formas más graves aparecen en forma de pápulas o máculas coalescentes o bien delimitadas, únicas o múltiples. Las lesiones localizadas en la superficie cutánea de la vulva pueden manifestarse en forma de placas liquenificadas o hiperqueratósicas, o en forma de un epitelio blanquecino (figs. 2.9 y 2.10). Por el contrario, las lesiones de las mucosas suelen ser maculares y tienen una coloración rosada o rojiza. El 10-15% de las lesiones vulvares son hiperpigmentadas (fig. 2.11). La coloración de estas lesiones va desde el caoba hasta el marrón oscuro y destacan mucho cuando se observan a simple vista.

Es necesaria la evaluación de la totalidad de la vulva, el periné y la zona perianal para descartar la posibilidad de lesiones multifocales. No es infrecuente observar lesiones intraepiteliales sobre zonas de hemorroides o en áreas más proximales en el surco glúteo. La aplicación de ácido acético tiene utilidad para identificar las lesiones menos aparentes. A diferencia de lo que ocurre con la mucosa del cérvix, el epitelio queratinizado de la vulva requiere la aplicación del ácido acético durante 5 min o más antes de que muchas de estas lesiones se vuelvan aparentes. La aplicación en la vulva durante varios minutos de bolas o esponjas de algodón empapadas en ácido acético antes de la exploración es una medida eficaz. Tras el diagnóstico de una lesión es necesaria la evaluación colposcópica de la totalidad de la vulva y la zona perianal para descartar la enfermedad multifocal. También se puede utilizar una lente de aumento manual que permite visualización magnificada de toda el área a explorar de forma simultánea, en comparación con el colposcopio. En general, mientras que las lesiones multifocales son más frecuentes en las pacientes premenopáusicas, las mujeres posmenopáusicas muestran una tasa mayor de enfermedad unifocal.

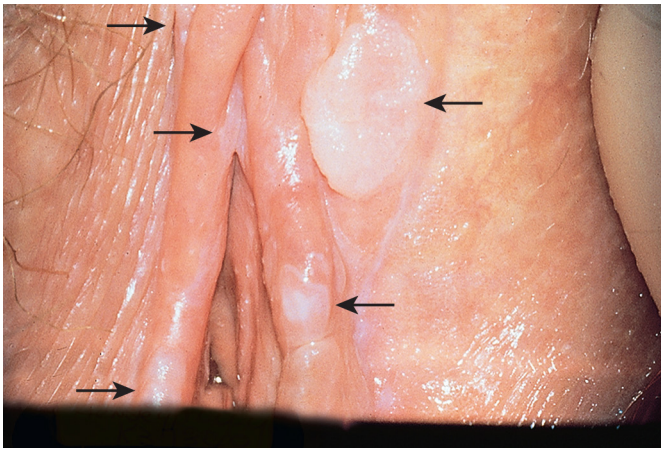


FIGURA 2.9 Múltiples lesiones blanquecinas en la vulva (flechas) causadas por una neoplasia intraepitelial vulvar.

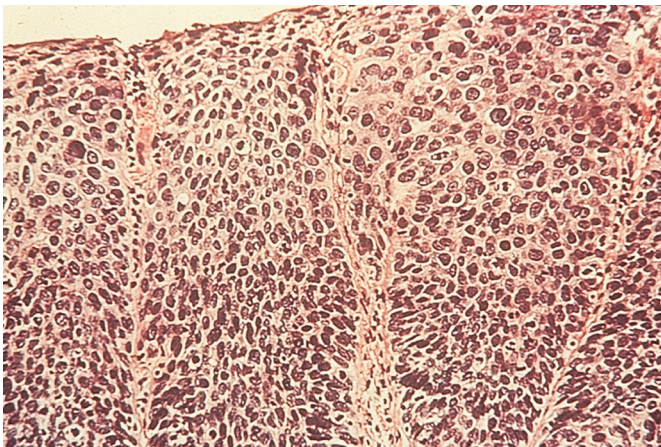


FIGURA 2.10 Corte histológico de un carcinoma *in situ* de la vulva.

Algunos investigadores prefieren utilizar azul de toluidina para identificar las lesiones vulvares. Se aplica una solución acuosa al 1% de este colorante sobre la zona genital externa y tras el secado durante 2 a 3 min se lava la zona con una solución de ácido acético al 1-2%. Los focos sospechosos de incremento de la actividad nuclear muestran una tinción intensa (azul eléctrico); la piel normal acepta poco o nada del colorante. Las lesiones hiperqueratósicas solamente se tiñen ligeramente incluso cuando son neoplásicas, pero las excoriaciones benignas muestran a menudo un color brillante que puede explicar las elevadas tasas de resultados falsamente positivos y falsamente negativos.

El diagnóstico de VIN puede ser difícil. Para evitar retrasos en el diagnóstico, el clínico debe mantener un nivel elevado sospecha y se debe realizar una biopsia vulvar sobre cualquier lesión sospechosa. La mejor sistemática para realizar una biopsia vulvar es con anestesia local (lidocaína o bupivacaína) mediante una aguja de sacabocados dermatológica de Keyes (calibre de 4-6 mm). Este instrumento permite la extracción de una muestra tisular adecuada y su orientación para los cortes que se realizan en el procesamiento anatomopatológico. La hemostasia en la zona de la biopsia se puede conseguir mediante nitrato de plata, solución de Monsel, un punto de sutura o la aplicación de un trozo de polvo de gelatina absorbible (p. ej., Gelfoam) cortado con el sacabocados de Keyes; este fragmento



FIGURA 2.11 Lesiones pseudopigmentadas del carcinoma vulvar *in situ*.

se coloca sobre el defecto cutáneo y se mantiene en su localización mediante un pequeño apósito durante al menos 24 h. También se pueden obtener muestras de biopsia adecuadas con un instrumento cortante de tipo pinzas de cocodrilo si se puede llevar a cabo la tracción adecuada de la piel. El problema que acompaña a las biopsias convencionales mediante «afeitado» es que solamente alcanzan el epitelio superficial. Cuando se utiliza esta técnica hay que tener cuidado para obtener un fragmento de todo el grosor de la piel que llegue en profundidad hasta el tejido adiposo, con el objetivo de valorar adecuadamente las capas más profundas.

Lesiones pigmentadas

Las lesiones pigmentadas de la vulva son generalmente lesiones intraepiteliales, excepto el melanoma. Representan aproximadamente el 10% de todas las lesiones vulvares. La lesión pigmentada más frecuente es el lentigo, que consiste en una acumulación de melanocitos en la capa de las células basales. Puede tener el aspecto clínico de una peca, aunque generalmente se confunde con un nevus. Los bordes están mal delimitados, pero no es una lesión elevada. El lentigo es una lesión benigna que se diagnóstica habitualmente mediante inspección con magnificación. Cuando existe cualquier duda siempre hay que realizar una biopsia.

La VIN también puede aparecer en forma de una lesión pigmentada. Friedrich observó que el CIS de la vulva era más frecuente en las lesiones pigmentadas que en los nevi. Las lesiones pigmentadas hiperqueratósicas y elevadas son sugestivas de un CIS y deben ser biopsiadas.

La papulosis bowenoide es una variante de lesión pigmentada descrita por los dermatólogos desde hace tiempo. Son pequeñas pápulas pigmentadas que se desarrollan y crecen con rapidez. Según los dermatólogos estas pápulas con frecuencia regresan espontáneamente. Histológicamente corresponden a un carcinoma escamoso *in situ*, al menos en la vulva. Estas lesiones muestran un patrón de ADN aneuploide y muchos expertos han señalado que las lesiones de papulosis bowenoide de la vulva no presentan regresión espontánea. Con independencia de sus características clínicas, si se observa una VIN desde el punto de vista histológico el clínico debe tratar la lesión en función de ello.

El tratamiento de los nevi debe ser conservador. A menudo, el nevus solo se puede detectar microscópicamente. Por desgracia, en la evaluación clínica no es posible diferenciar un nevus simple de un melanoma en fase temprana. La biopsia escisional de esas áreas elevadas, lisas y pigmentadas se puede llevar a cabo fácilmente en la consulta. Cuando el nevus muestra cambios en su color, tamaño y forma es necesaria su escisión para obtener el diagnóstico definitivo. Tras la extirpación de un nevus no es necesario ningún tratamiento adicional con independencia de que se trate de un nevus compuesto, intradérmico o de la unión.

Tratamiento

La escisión quirúrgica ha sido el tratamiento principal de la VIN, aunque el láser es un método utilizado a menudo especialmente en las lesiones multifocales; y el tratamiento médico con inmunomoduladores ha ido ganando relevancia. Una ventaja importante del tratamiento escisional es la posibilidad de tener evaluación histológica completa, de manera que permite detectar las lesiones con signos tempranos de infiltración. La mayor parte de las lesiones localizadas se puede tratar de forma eficaz mediante una escisión local amplia con aproximación de los bordes quirúrgicos. La piel y la mucosa de la vulva son generalmente muy elásticas, y los resultados estéticos son satisfactorios tras un proceso de curación sin complicaciones. No hay datos suficientes como para evaluar cuáles son las mejores técnicas quirúrgicas ablativas, pero están en marcha diversos estudios al respecto.

Escisión

La escisión local amplia es el tratamiento más habitual de la VIN. El objetivo de la cirugía sobre la VIN es la obtención de un margen quirúrgico respecto la lesión de VIN de al menos 5 mm. El estado de los márgenes quirúrgicos y los resultados histológicos se recogen en el informe anatomopatológico final, lo que es una ventaja del tratamiento escisional. Modesitt y cols. observaron que la recidiva era tres veces más frecuente (46% frente a 17%) en los casos en los que los márgenes quirúrgicos estaban afectados por lesiones de VIN II y III. En el estudio de Nueva Zelanda comentado previamente, el 50% de las pacientes con márgenes quirúrgicos afectados, en comparación con el 15% de las pacientes con márgenes quirúrgicos negativos, requirieron tratamientos adicionales. Hillemanns y cols. demostraron una tasa de recidiva global del 43% en mujeres evaluadas retrospectivamente que habían sido tratadas con diferentes alternativas terapéuticas: láser, tratamiento fotodinámico, escisión o vulvectomía. No se observaron recidivas en ninguna de las mujeres el grupo de vulvectomía ($n = 8$). En la revisión de la historia natural realizada por Seters y cols. 1.921 pacientes fueron tratadas quirúrgicamente. Se observaron tasas de recidiva del 19% tras la vulvectomía, del 18% tras la vulvectomía parcial y del 22% tras la escisión local. Las recidivas fueron significativamente menores en los casos de ausencia de afectación de los márgenes quirúrgicos (17%) que en los casos con márgenes quirúrgicos afectados (47%). Hubo progresión hacia la enfermedad infiltrante en 58 pacientes, el 52% del grupo de vulvectomía y el 48%

del grupo de escisión local. En esta revisión retrospectiva, el abordaje quirúrgico fue seleccionado posiblemente en función de las características individuales de las pacientes, de manera que la vulvectomía es posible que se realizara más frecuentemente en las pacientes con mayor riesgo de presentar una lesión infiltrante. Sin embargo, actualmente no hay evidencias definitivas ni ensayos clínicos controlados aleatorizados que demuestren que la vulvectomía se asocia a un mejor pronóstico y, en cambio, la morbilidad asociada a este procedimiento es mucho mayor. El procedimiento escisional más aceptado respecto a la VIN es la escisión local amplia.

En el estudio de Modesitt y cols. en 17 de las 73 mujeres incluidas se diagnosticó una lesión infiltrante en el momento del tratamiento por VIN III. De la misma forma, en el estudio de Husseinzadeh y Recinto se halló un carcinoma subyacente en 16 de las 78 pacientes sometidas a tratamiento escisional por lesiones de VIN III. Con el objetivo de evitar la reintervención para ampliación de márgenes (en profundidad) y linfadenectomía, se deben realizar biopsias de todas las zonas sospechosas en el estudio preoperatoria. Puede ser necesaria la obtención de biopsias múltiples. También es esencial el seguimiento postoperatorio adecuado con repetición de la biopsia de cualquier lesión sospechosa.

En ocasiones está indicado lo que se denomina vulvectomía cutánea. En el caso de las lesiones multicéntricas (fig. 2.12) se puede llevar a cabo la escisión de la piel afectada y su reconstrucción mediante un injerto cutáneo de espesor completo obtenido de las nalgas o de la parte interna del muslo. La vulvectomía cutánea y la reconstrucción mediante injerto cutáneo subsiguiente fueron introducidos por Rutledge y Sinclair en 1968 (fig. 2.13). El objetivo era el de sustituir la piel en riesgo de la zona vulvar por epidermis ectópica procedente de un sitio donante. En las más de 100 pacientes tratadas en este estudio, los autores no observaron complicaciones de dispareunia ni de reducción de la respuesta sexual. Los efectos beneficiosos de la vulvectomía cutánea y la reconstrucción mediante de injerto cutáneo son la preservación del tejido subcutáneo de la vulva y la

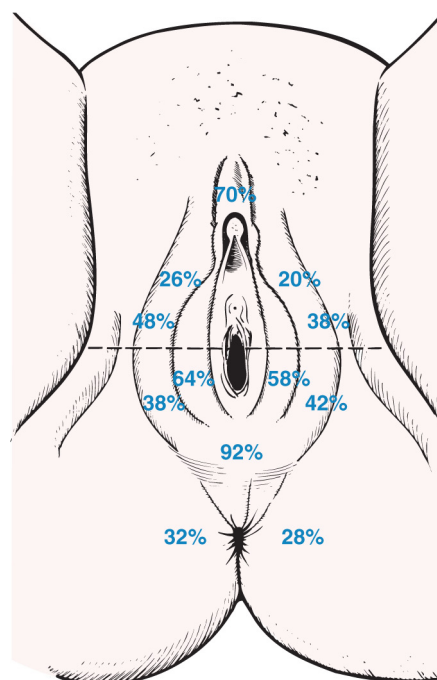


FIGURA 2.12 Esquema de las localizaciones de las lesiones en 36 pacientes tratadas frente a un carcinoma *in situ* multifocal de la vulva.

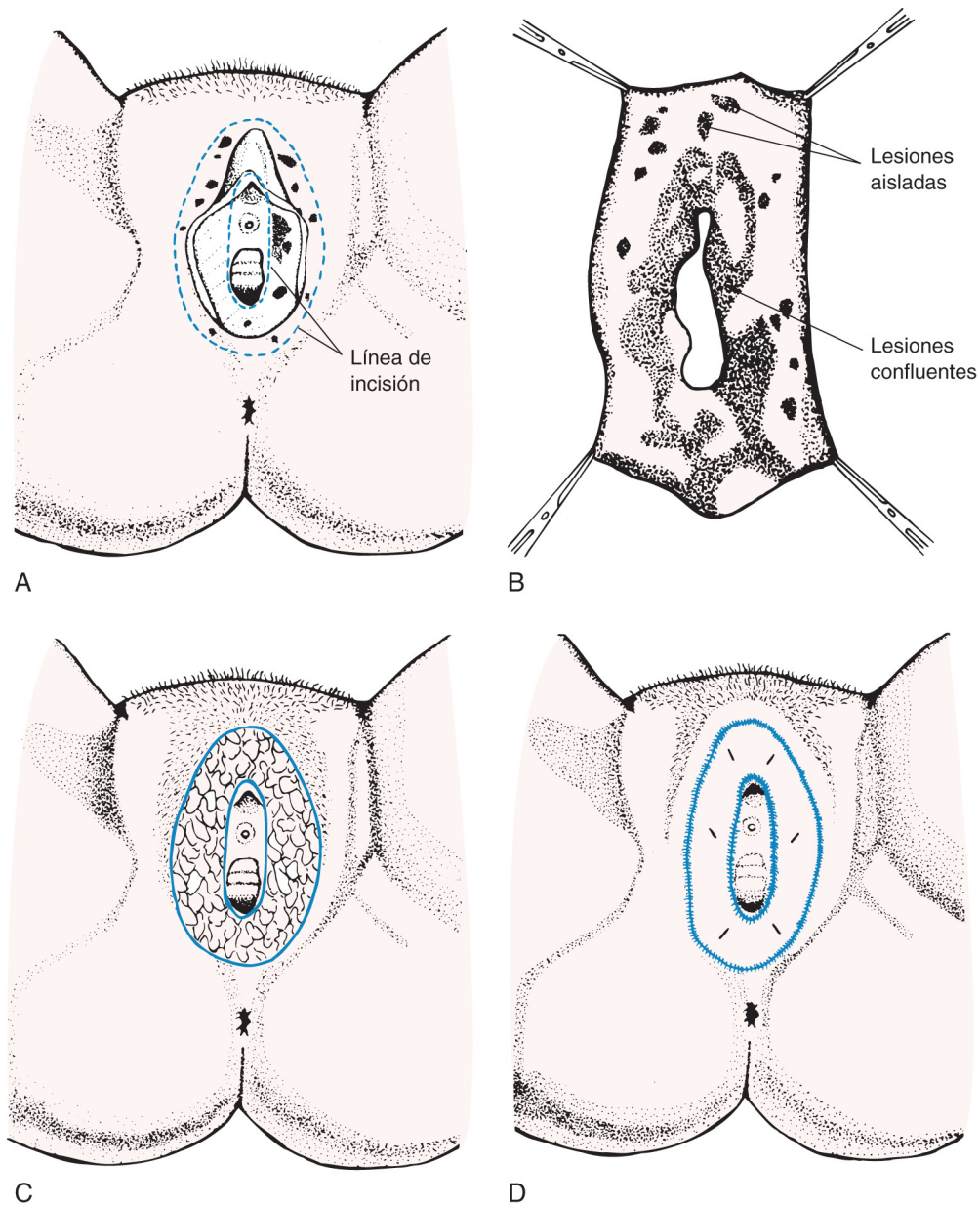


FIGURA 2.13 Vulvectomía superficial e injerto cutáneo. **A**, Escisión en bloque de todas las áreas de afectación. **B**, Las lesiones pueden ser aisladas o confluentes. **C**, Preservación de todo el tejido subcutáneo en forma de lecho para el injerto. **D**, Sutura del injerto cutáneo al lecho del injerto.

obtención de resultados estéticos y funcionales mejores (fig. 2.14). En ediciones previas de este libro, Creasman recogió una modificación del procedimiento con preservación del clítoris en la que las lesiones del glándulo del clítoris eran raspadas con un bisturí, con regeneración del epitelio del glándulo y sin pérdida de la sensibilidad. En las mujeres más mayores puede ser preferible la vulvectomía simple debido a que la vulvectomía cutánea y la reconstrucción mediante injerto cutáneo requieren un encamamiento prolongado (6-7 días) para que el injerto se adhiera adecuadamente a su lecho, lo que incrementa la morbilidad. En cualquier caso, siempre hay que tener en cuenta los deseos de la paciente respecto a los resultados estéticos y a la función sexual, con independencia de su edad.

Láser

El tratamiento ablativo es una alternativa a la escisión. La desventaja del tratamiento ablativo es que puede dar lugar a una úlcera necrótica

en la vulva, que cicatrice muy lentamente. La curación completa puede requerir hasta 3 meses y la zona tratada es a menudo muy dolorosa durante la mayor parte de ese período de tiempo. Muchos especialistas consideran que el tratamiento de elección en los casos de VIN es el láser, especialmente en los casos de afectación multifocal. Townsend y cols. trataron a 33 pacientes con láser y obtuvieron buenos resultados en 31 (94%), pero en 14 pacientes fueron necesarios dos o más tratamientos y dos pacientes necesitaron hasta cinco tratamientos con el láser. Los resultados publicados por Baggish y Dorsey fueron similares; se consideró que en 32 de las 35 pacientes el resultado fue la curación de la enfermedad, pero 26 de las 35 pacientes requirieron tres o más tratamientos, y dos pacientes hasta seis tratamientos. En el artículo de revisión que incluía 253 pacientes tratadas mediante láser, el 23% experimentó recidiva.

Solamente un pequeño porcentaje de estas pacientes puede tratarse de manera ambulatoria. Cuando se requiere el tratamiento



FIGURA 2.14 Resultados estéticos excelentes tras la vulvectomía superficial y el injerto cutáneo en una paciente con neoplasia intraepitelial vulvar.

simultáneo de grandes áreas de la vulva, es precisa la anestesia general. El dolor, que es intenso en algunas pacientes, es la principal complicación del tratamiento con láser, aunque también se han observado casos de hemorragia e infección. El resultado estético parece ser excelente. El tratamiento mediante láser puede ser una alternativa terapéutica aceptable, pero en todos los casos hay que evaluar exhaustivamente a las pacientes antes del tratamiento con el objetivo de excluir un carcinoma (tabla 2.7). Para realizar este tratamiento es necesaria una experiencia con el láser superior a la correspondiente a la vaporización cervical. Hay que controlar

TABLA 2.7 Vaporización vulvar mediante láser de CO₂

Instrumento	Láser de CO ₂ , colposcopio, micromanipulador
Densidad de potencia	600-1.000 W/cm ²
Profundidad de destrucción	<1 mm en las áreas sin pelos
Áreas con pelos	>3 mm
Bordes laterales	«Cepillado»
Anestesia	General, local
Analgesia	Dolor significativo tras la aplicación del láser: analgésicos opiáceos

la profundidad de la destrucción tisular. Una herida demasiado profunda puede dar lugar a úlceras crónicas que tardan tiempo en curar y que pueden acompañarse de molestias considerables. Benedet y cols. evaluaron a 165 mujeres con lesiones de VIN. En el grupo de las 122 pacientes con lesiones de VIN III el grosor medio del epitelio fue de 0,52 mm (rango: 0,1-1,9 mm). En las pacientes con lesiones de VIN localizadas en áreas cutáneas con folículos pilosos la profundidad media de infiltración fue de 1,9 mm (rango: 1-3,4 mm). Únicamente se observó afectación de los anejos cutáneos en 19 pacientes. La edad no tuvo aparentemente ninguna influencia sobre el grosor del epitelio afectado. Se observaron lesiones multifocales en el 64% de las pacientes. Las localizaciones más frecuentes fueron los labios menores, la horquilla posterior y el periné. Basándose en los resultados de este estudio, los autores consideraron que la destrucción de 1 mm del epitelio sin folículos pilosos es el tratamiento apropiado. Sin embargo, cuando están afectados los anejos cutáneos es necesaria una profundidad de 2,5 a 3 mm (fig. 2.15). Al realizar la escisión, el nivel de la quemadura no debe alcanzar necesariamente el tejido adiposo subcutáneo. Además, la escara de carbón que se forma en el lecho quirúrgico puede ser eliminada durante el procedimiento para comprobar la preservación de la dermis inferior blanquecina y brillante. Reid ha definido los planos quirúrgicos en la vulva como guía para el tratamiento mediante láser. El primer plano es el epitelio superficial que incluye la membrana basal. Se pueden observar restos celulares opalescentes en toda la zona de aplicación del calor. La curación es rápida y el resultado estético bueno. El segundo plano es el correspondiente a las papilas dérmicas, con necrosis hasta la zona papilar profunda. El aspecto es el de un paño de gamuza. De nuevo, la curación es rápida y el resultado estético bueno. El tercer plano es la zona reticular superior y media en la que se localizan los conductos pilosebáceos. En esa zona puede aparecer una cierta hipertrofia durante el proceso de curación. El cuarto plano corresponde al área reticular y se puede visualizar un aspecto en «granos de arena». La curación es lenta y generalmente tiene lugar mediante la formación de tejido de granulación a partir de los bordes laterales. Puede ser necesario un injerto cutáneo. La destrucción hasta el tercer plano es adecuada en el caso de las lesiones que contienen folículos pilosos, mientras que la destrucción hasta el primer o segundo plano puede ser suficiente en el caso de las lesiones que no contienen pelos.

Tras el tratamiento mediante láser se cubre la vulva con Silvadene. Son importantes los baños de asiento, la aplicación tópica de lidocaína y el lavado de la vulva con agua tras la micción y la defecación. Después se utiliza un secador del pelo para secar la zona. Tras cada lavado y secado se aplican repetidamente esteroides. También se puede utilizar un anestésico local para conseguir un control del dolor leve a moderado. En algunos casos son necesarios los analgésicos orales, incluyendo los opiáceos. El dolor más intenso aparece generalmente 3 a 4 días después del tratamiento mediante láser. El láser es especialmente eficaz alrededor de las zonas en las que la escisión puede dar lugar a un debilitamiento del esfínter externo.

Aspirador quirúrgico ultrasónico cavitacional

El aspirador quirúrgico ultrasónico cavitacional (CUSA, *cavitational ultrasonic surgical aspirator*) es una alternativa ablativa utilizada con menor frecuencia. En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, von Gruenigen y cols. compararon los resultados de la ablación mediante láser con los del CUSA. La recidiva fue similar en los dos grupos (en conjunto, el 25%), pero las pacientes tratadas mediante el CUSA experimentaron menos dolor postoperatorio y un menor tiempo de cicatrización. Otros efectos adversos como la infección, la disuria, las adherencias y el exudado fueron similares en los dos grupos.

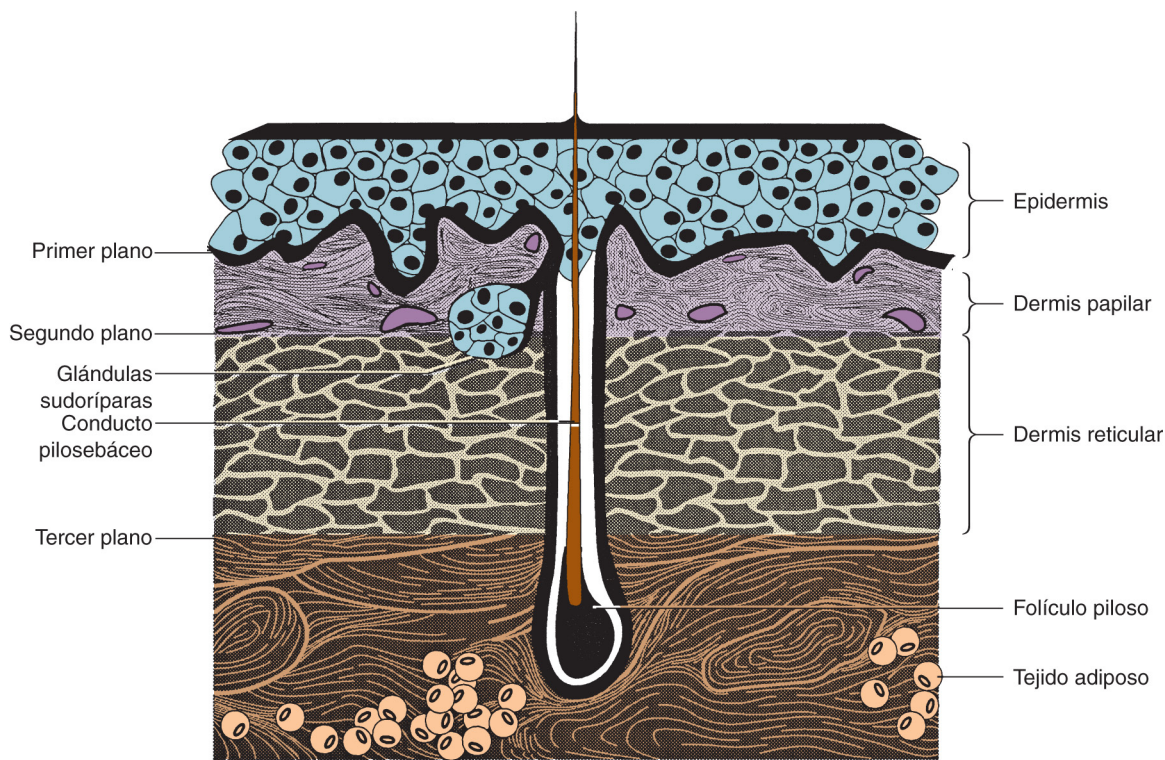


FIGURA 2.15 «Planos» del tratamiento de la neoplasia intraepitelial vulvar mediante láser.

Imiquimod

Imiquimod al 5% en crema es un inmunomodulador con propiedades antitumorales y antivirales indirectas. Induce la activación de los macrófagos y las células dendríticas para la liberación de interferón- α y de otras citocinas que provocan una respuesta inmunitaria con especificidad de antígeno. En un primer momento se observó que la crema de imiquimod era eficaz y segura en el tratamiento de las verrugas genitales asociadas al VPH y más adelante se demostró que ofrecía resultados muy prometedores como tratamiento de la VIN. En un ensayo clínico de fase II efectuado por Le y cols., un grupo de 33 pacientes con VIN fue tratado durante 16 semanas con aplicación de imiquimod al 5%; seis participantes adicionales no pudieron completar el estudio. A las 20 semanas, 21 de las 33 participantes habían presentado una respuesta completa (desaparición total de la lesión visible y regresión histológica), nueve de las 33 presentaban una respuesta parcial (reducción del 50% respecto a las mediciones basales) y tres mostraban lesiones estables. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado mediante enmascaramiento doble, Mathieson y cols. trataron a 21 pacientes con imiquimod al 5% y a otras 10 pacientes con un placebo. Se observó una respuesta completa en 17 de las 21 de las pacientes del grupo de tratamiento (regresión histológica completa) y en ninguna de las 10 del grupo placebo. Como consecuencia de los efectos secundarios fue necesaria la reducción de la dosis en 14 de las 21 mujeres del grupo de tratamiento. Van Seters y cols. obtuvieron resultados similares en su ensayo clínico controlado aleatorizado, pero también incluyeron un período de seguimiento de 12 meses. En un total de 26 pacientes tratadas mediante imiquimod se observaron signos de regresión histológica y virológica en 15 y en 14 pacientes, respectivamente. En las 26 participantes que recibieron un placebo se observaron signos de regresión histológica y virológica en una y dos participantes, respectivamente. La progresión hacia la enfermedad infiltrante tuvo lugar en una de las pacientes del grupo de tratamiento (que presentó inicialmente una respuesta débil y parcial frente a imiquimod) y en dos del grupo de placebo. En cinco de las

pacientes que recibieron imiquimod fue necesario reducir la dosis a una aplicación a la semana debido a una inflamación intensa. Los efectos adversos observados por los investigadores (eritema, erosión, vesiculación y edema) fueron significativamente más intensos en el grupo de tratamiento, en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, a las 20 semanas y a los 12 meses los síntomas de prurito y dolor valorados por los propios pacientes fueron significativamente más leves en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo. En un estudio reciente efectuado con asignación aleatoria para comparar la escisión quirúrgica o a la escisión quirúrgica seguida de la aplicación de imiquimod, no hubo diferencias en las tasas de recidiva entre ambos grupos (45% y 48%, respectivamente), pero la tasa de recidiva fue mayor en las mujeres con enfermedad multifocal. Cidofovir es un agente antiviral con actividad frente al VPH que también se ha utilizado en el tratamiento de la VIN. En un ensayo clínico controlado aleatorizado ($n = 180$) en el que fueron comparados imiquimod y cidofovir, el 46% de las participantes de cada grupo consiguió una respuesta clínica completa en la visita de las 6 semanas posterior al inicio del tratamiento. Sin embargo, los efectos adversos de grado 3 o superior fueron mayores en el grupo de imiquimod (46%), en comparación con el grupo de cidofovir (37%), con aparición de un dolor vulvar de grado 3 en el 2% de las participantes en el grupo de cidofovir y en el 1% de las participantes en el grupo de imiquimod.

Uno de los efectos beneficiosos más evidentes del tratamiento médico es la evitación de una cirugía que puede acompañarse de alteraciones estéticas. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos efectuados con asignación aleatoria han sido prometedores respecto a su utilidad como alternativa terapéutica primaria frente a la VIN, además el tratamiento médico ha sido relativamente bien tolerado, sin embargo, en todos los estudios fue necesaria la reducción de la dosis en un número considerable de participantes. Los estudios que se han mencionado previamente utilizan diferentes frecuencias de la aplicación, desde una vez a la semana hasta tres veces a la semana en los casos en los que ello fue tolerado. Dado que algunas de las principales ventajas

están relacionadas con la calidad de vida, es importante valorar los efectos adversos y las complicaciones del imiquimod, en comparación con los procedimientos escisionales. Incluso en las mujeres que no presentaron una respuesta completa fue muy frecuente una respuesta parcial. La reducción del tamaño de la lesión puede ser otra posible aplicación del tratamiento, especialmente en los casos en los que la enfermedad es multifocal o afecta al clítoris o al esfínter. Otra cuestión importante respecto a los estudios futuros es la posibilidad de que los inmunomoduladores tengan algún efecto sobre la VIN no asociada al VPH; es posible que la eficacia del tratamiento dependa del origen y la diferenciación. Dado que en la actualidad se han introducido modificaciones en la clasificación de la ISSVD, los ensayos futuros van a evaluar específicamente la eficacia de las lesiones de VIN de tipo común y de las lesiones de VIN de tipo diferenciado.

Tras el diagnóstico y la aplicación del tratamiento, las guías clínicas del American College of Obstetrics and Gynecology recomiendan la evaluación visual de la vulva a los 6 y 12 meses, y después con una periodicidad anual. Se ha observado un aumento en el riesgo de recidiva en relación con el tamaño de la lesión, la afectación de los bordes quirúrgicos tras la cirugía, el antecedente de tabaquismo y la enfermedad multifocal.

A modo de resumen, es importante tener en cuenta que estas lesiones aparecen a menudo en mujeres jóvenes que son asintomáticas. A las mujeres se les debe enseñar la autoexploración vulvar para identificar lesiones tempranas. La exploración física efectuada por un médico posiblemente sea cada vez menos frecuente a medida que sigan evolucionando las guías de cribado citológico y que la autoexploración sea cada vez más habitual en el futuro. Las mujeres posmenopáusicas deben recibir educación respecto a la importancia de la evaluación vulvar anual incluso en los casos en los que no es necesaria la citología de cribado. El objetivo del diagnóstico y la intervención terapéutica tempranos es el de la aplicación de un tratamiento más apropiado y también menos radical. El diagnóstico temprano depende de la evaluación vulvar cuidadosa bajo una luz intensa efectuada a intervalos regulares. Es necesaria la biopsia en cualquier lesión sospechosa y si el informe histológico confirma la neoplasia intraepitelial a continuación hay que realizar una evaluación para descartar la presencia de focos multicéntricos. El tratamiento de elección va a depender de la extensión de la enfermedad, la localización de las lesiones y los deseos personales de cada paciente.

Bibliografía disponible en www.studentconsult.es.

BIBLIOGRAFÍA

Anomalías del tracto genital relacionadas con el dietilestilbestrol

- Fowler WC Jr, Schmidt G, Edelman DA, et al: Risks of cervical intraepithelial neoplasia among DES-exposed women, *Obstet Gynecol* 38:720, 1981.
- Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, et al: Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero, *JAMA* 280:630, 1998.
- National Cancer Institute: Clinician Information: DES Daughters—Women exposed in utero. <http://www.cancer.gov/cancertopics/daughters-exposed-to-des>. Acceso April 22, 2010.
- Ng ABP, Reagan JW, Nadji M, et al: Natural history of vaginal adenosis in women exposed to diethylstilbestrol in utero, *J Reprod Med* 18:1, 1977.
- O'Brien PC, Noller K, Robboy SJ, et al: Vaginal epithelial changes in young women enrolled in the National Cooperative Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) Project, *Obstet Gynecol* 53:300, 1979.
- Robboy SJ, Noller KL, O'Brien P, et al: Increased incidence of cervical and vaginal dysplasia in 3,980 diethylstilbestrol-exposed young women, *JAMA* 252:2979, 1984.
- Ulfelder H, Robboy SJ: The embryologic development of the human vagina, *Am J Obstet Gynecol* 126:769, 1976.
- Waggoner SE, Mittendorf R, Biney N, et al: Influence of in utero diethylstilbestrol exposure on the prognosis and biologic behavior of vaginal clear-cell adenocarcinoma, *Gynecol Oncol* 55:238, 1994.

Dermatopatías no neoplásicas de la vulva

- American College of Obstetrics and Gynecology Practice Bulletin: Diagnosis and Management of Vulvar Skin Disorders. 93:2008.
- Bornstein J, Heifetz S, Kellner Y, et al: Clobetasol dipropionate 0.05% versus testosterone propionate 2% topical application for severe vulvar lichen sclerosis, *Am J Obstet Gynecol* 178:80, 1998.
- Bracco GL, Carli P, Sonni L, et al: Clinical and histopathologic effects of topical treatment of vulval lichen sclerosis, *J Reprod Med* 38:37, 1993.
- Byrd JA, Davis MDP, Rogers RS: Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus, *Arch Dermatol* 140:715, 2004.
- Carli P, Cattaneo A, De Magnis A, et al: Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen sclerosis, *Eur J Canc Prev* 4:491, 1995.
- Carlson AJ, Ambros R, Malfetano J, et al: Vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinoma, *Hum Pathol* 29:932, 1998.
- Chi CC, Baldo M, Kirtschig G, et al: Topical interventions for genital lichen sclerosis, *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD008240, 2010.
- Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, et al: Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch Dermatol* 140:702, 2004.
- Cooper SM, Wojnarowka F: Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis, *Arch Dermatol* 142:289, 2006.
- Dalziel KL: Effect of lichen sclerosis on sexual function and parturition, *J Reprod Med* 40:351, 1995.
- Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, et al: A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma, *Br J Derm* 143:1217, 2000.
- Dwyer CM, Kerr RE, Millan DW: Squamous carcinoma following lichen planus of the vulva, *Clin Exp Dermatol* 20:171, 1995.
- Franck JM, Young AW: Squamous cell carcinoma in situ arising within lichen planus of the vulva, *Dermatol Surg* 21:890, 1995.
- Friedrich EG Jr, Julian CG, Woodruff JD: Acridine orange fluorescence in vulvar dysplasia, *Am J Obstet Gynecol* 90:1281, 1964.
- Friedrich EG Jr: Vulvar dystrophy, *Clin Obstet Gynecol* 28:178, 1985.
- Harrington CI, Dunsmore JR: An investigation into the incidence of autoimmune disorders in patients with lichen sclerosis et atrophicus, *Br J Dermatol* 104:563, 1981.
- Hart WR, Norris HJ, Helwig EB: Relation of lichen sclerosis et atrophicus of vulva to the development of carcinoma, *Obstet Gynecol* 45:369, 1975.
- Jeffcoat TNA: Chronic vulva dystrophies, *Am J Obstet Gynecol* 95:61, 1966.
- Jeffcoat TNA: The dermatology of the vulva, *J Obstet Gynaecol Br Comm* 69:888, 1962.

- Jones RW, Scurry J, Neill S, et al: Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosis in specialist clinics, *Am J Obstet Gynecol* 198:496e1, 2008.
- Kaufman RH, Gardener HL, Brown D Jr, et al: Vulvar dystrophies: An evaluation, *Am J Obstet Gynecol* 120:363, 1974.
- Kennedy CM, Peterson LP, Galask RP: Erosive vulvar lichen planus: a cohort at risk for cancer? *J Reprod Med* 53:781, 2008.
- Leibovitz A, Kaplun V, Saposhnicov N, et al: Vulvovaginal examination in elderly nursing home women residents, *Arch Geront Geriat* 31:1, 2000.
- Leibowitch M, Neill SM, Pelisse M, et al: The epithelia changes associated with a squamous cell carcinoma of the vulva, *Br J Obstet Gynecol* 97:1135, 1990.
- Lewis FM, Harrington CI: Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen planus, *Br J Dermatol* 131:703, 1994.
- Lorenz B, Kaufman RH, Kutzner SK: Lichen sclerosis, therapy with clobetasol propionate, *J Reprod Med* 43:790, 1998.
- Lynch PJ, Moyal-Barrocco M, Bogliatto F, et al: 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses, *J Reprod Med* 52:3, 2007.
- Neill SM, Tatnall FM, Cox NH: Guidelines for the management of lichen sclerosis, *Br J Derm* 147:640, 2002.
- Powell JJ, Wojnarowska F: Lichen sclerosis, *Lancet* 353:1777, 1999.
- Raspolini MR, Asirelli G, Moncini D, et al: A comparative analysis of lichen sclerosis of the vulva and lichen sclerosis that evolves to vulvar squamous cell carcinoma, *Am J Obstet Gynecol* 197:592e1, 2007.
- Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, et al: Vulvar lichen sclerosis, *Arch Dermatol* 140:709, 2004.
- Wallace HJ: Lichen sclerosis et atrophicus. Traus St. Julius Hosp, *Dermatol Soc* 57:9, 1971.
- Woodruff JD, Borkowf HI, Holzman GB, et al: Metabolic activity in normal and abnormal vulvar epithelia, *Am J Obstet Gynecol* 91:809, 1965.
- Zaki I, Dalziel KL, Solomonsz F, et al: The under-reporting of skin disease in association with squamous cell carcinoma of the vulva, *Clin Exp Derm* 21:334, 1997.

Neoplasia intraepitelial de la vagina

- Benedet JL, Wilson PS, Maticic JP: Epidermal thickness measurements in VAIN, *J Reprod Med* 37:809, 1992.
- Buck HW, Guth KJ: Treatment of VAIN (primarily low grades) with Imiquimod 5% cream, *J Lower Genital Tract Dis* 7:290, 2003.
- Caglar H, Hurtzog RW, Hreshchyshyn MM: Topical 5-FU treatment of vaginal intraepithelial neoplasia, *Obstet Gynecol* 58:580, 1981.
- Carter ER, Salvaggio AT, Jarkowski TL: Squamous cell carcinoma of the vagina following vaginal hysterectomy of intraepithelial carcinoma of the cervix, *Am J Obstet Gynecol* 82:401, 1961.
- Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al: A population-based study of squamous cell vaginal cancer, *Gynecol Oncol* 84:263, 2002.
- Diakomanolis E, et al: Treatment of high grade VAIN with imiquimod cream, *N Engl J Med* 347:374, 2002.
- Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, et al: Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol* 83:363, 2001.
- Dungar CF, Wilkinson EJ: Vaginal columnar cell metaplasia: an acquired adenosis associated with topical 5-FU therapy, *J Reprod Med* 40:361, 1995.
- Ferguson JH, Maclure JG: Intraepithelial carcinoma, dysplasia, and exfoliation of cancer cells in the vaginal mucosa, *Am J Obstet Gynecol* 87:326, 1963.
- Graham JB, Meigs JV: Recurrence of tumor after total hysterectomy for carcinoma in situ, *Am J Obstet Gynecol* 64:1159, 1952.
- Graham K, Wright K, Cadwallader B, et al: 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VAIN 3, *Gynecol Oncol* 106:105, 2007.
- Gusberg SB, Marshall D: Intraepithelial carcinoma of the cervix: a clinical reappraisal, *Obstet Gynecol* 19:713, 1962.
- Hampf M, Sarajuuri H, Wentzensen N, et al: Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer, *Obstet Gynecol* 108:1361, 2006.

- Henson D, Tarone R: An epidemiologic study of cancer of the cervix, vagina, and vulva based on the Third National Cancer Survey in the United States, *Am J Obstet Gynecol* 129:525, 1977.
- Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV, et al: Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia, *Am J Obstet Gynecol* 193:577, 2005.
- Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, et al: A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:1611, 2008.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009, *CA Cancer J Clin* 59:225, 2009.
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al: Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions, *Lancet* 369:1693, 2007.
- Koss LG, Melamed MR, Daniel WW: In situ epidermoid carcinoma of the cervix and vagina following radiotherapy for cervical cancer, *Cancer* 14:353, 1961.
- Krebs HB: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser and topical 5FU, *Obstet Gynecol* 73:657, 1989.
- Matsuo K, Chi DS, Walker LD, et al: Ultrasonic surgical aspiration for vaginal intraepithelial neoplasia, *Int J Gynecol Obstet* 105:71, 2009.
- Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al: Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women, *J Natl Cancer Inst* 102:325, 2010.
- Noller KL: Screening for vaginal cancer (Editorial), *N Engl J Med* 335:1599, 1996.
- Parker RT: Clinical problems of early cervical neoplasia, *Obstet Gynecol Surv* 24:684, 1969.
- Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, et al: Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease, *N Engl J Med* 335:1559, 1996.
- Petrilli ES, Townsend DE, Morrow CP, et al: Vaginal intraepithelial neoplasias: biologic aspects and treatment with topical 5-fluorouracil and the carbon dioxide laser, *Am J Obstet Gynecol* 138:321, 1980.
- Robinson JB, Sun CC, Bodurka-Bevers D, et al: Cavitation ultrasonic surgical aspiration for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol* 78:235, 2000.
- Rutledge F: Cancer of the vagina, *Am J Obstet Gynecol* 97:635, 1967.
- Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, et al: Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia, *Am J Obstet Gynecol* 199:113e1, 2008.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2015, *CA Cancer J Clin* 65:5-29, 2015.
- Sherman JF, Mount SL, Evans MF, et al: Smoking increases the risk of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia in women with oncogenic human papillomavirus, *Gynecol Oncol* 110:396, 2008.
- Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, et al: Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management, *Am J Obstet Gynecol* 176:93, 1997.
- Smith JS, Backes DM, Hoots BE, et al: Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors, *Obstet Gynecol* 113:917, 2009.
- Srodon M, Stoler MH, Baber GB, et al: The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VAIN), *Am J Surg Pathol* 30:1513, 2006.
- Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, et al: Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy, *Br J Obstet Gynecol* 113:1354, 2006.
- Townsend DE, et al: Treatment of vaginal carcinoma in situ with carbon dioxide laser, *Am J Obstet Gynecol* 143:565, 1982.
- Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J, et al: Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract, *J Natl Cancer Inst* 97:1816, 2005.
- Neoplasia intraepitelial de la vulva**
- Baggish MS, Dorsey HJ: CO₂ laser for treatment of vulvar carcinoma in situ, *Obstet Gynecol* 57:371, 1981.
- Barbero M, Micheletti L, Preti M, et al: Biologic behavior of vulvar intraepithelial neoplasia, *J Reprod Med* 38:108, 1993.
- Benedet JL, Wilson PS, Matisic J: Epidermal thickness and skin appendage involvement in VIN, *J Reprod Med* 36:608, 1991.
- Bonvicini F, Venturoli S, Ambretti S, et al: Presence and type of oncogenic human papillomavirus in classic and in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and keratinizing vulvar squamous cell carcinoma, *J Med Vir* 77:102, 2005.
- Bowen JT: Precancerous dermatoses, *J Cutan Dis* 30:241, 1912.
- Centers for Disease Control and Prevention: Quadrivalent human papillomavirus vaccine, *MMWR* 56(RR02):1, 2007.
- Chafe W, Richards A, Morgan L, et al: Unrecognized invasive carcinoma in VIN, *Gynecol Oncol* 31:154, 1988.
- Chovanec J, Mouková L, Feranec R: Preinvasive lesions in gynecology – vulva, *Klin Onkol* 26(Suppl):S44-S46, 2013. Review. Czech.
- Costa S, Syrjanen S, Vendra C, et al: Human papillomavirus infections in vulvar precancerous lesions and cancer, *J Reprod Med* 40:291, 1995.
- Crum CP, Braun LA, Shah KV, et al: Vulvar intraepithelial neoplasia: correlation of nuclear DNA content in the presence of human papilloma virus (HPV) structural antigen, *Cancer* 49:468, 1982.
- 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, *Arch Pathol Lab Med* 136(10):1266-1297, 2012.
- de Witte CJ, van de Sande AJ, van Beekhuizen HJ, et al: Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review, *Gynecol Oncol* 139(2):377-384, 2015.
- Edey KA, Allan E, Murdoch JB, et al: Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva, *Cochrane Database Syst Rev*(10):CD009245, 2013. doi: 10.1002/14651858.CD009245.pub2. Review.
- Friedrich EG Jr: Reversible vulvar atypia, *Obstet Gynecol* 39:173, 1972.
- Guerra R, Misra S: Management of Extramammary Paget's Disease: A Case Report and Review of the Literature, *Case Rep Dermatol Med* 2013:436390, 2013. doi: 10.1155/2013/436390. [Epub 2013 Nov 14].
- Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, et al: Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer, *Obstet Gynecol* 108:1361, 2006.
- Higgins RV, Van Nagell JR, Donaldson ES, et al: The efficacy of laser therapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol* 36:79, 1990.
- Hillemanns P, Wang X, Staehle S, et al: Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), *Gynecol Oncol* 100:271, 2006.
- Italian Study Group in Vulvar Disease: Clinicopathologic analysis of 370 cases of vulvar intraepithelial neoplasia, *J Reprod Med* 41:665, 1996.
- Jones RW, McLean MR: CIS of vulva: a review of 31 treated and 5 untreated cases, *Obstet Gynecol* 68:499, 1986.
- Jones RW, Park JS, McLean MR, et al: Human papilloma virus in women with VIN III, *J Reprod Med* 35:1124, 1990.
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al: Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, AND 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions, *Lancet* 369:1693, 2007.
- Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, et al: Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma, *Obstet Gynecol* 107:1018, 2006.
- Kagie MJ, Kenter GG, Hermans J, et al: The relevance of various vulvar epithelial changes in the early detection of squamous cell carcinoma of the vulva, *Int J Gynecol Cancer* 7:50, 1997.
- Kaushik S, Pepas L, Nordin A, et al: Surgical interventions for high grade vulvar intraepithelial neoplasia, *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD007928, 2009. DOI10.1002/14651858.