



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA "  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA NO. 3  
"DR. VICTOR MANUEL ESPINOZA DE LOS REYES SANCHEZ"



# **"DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR "**

REGISTRO:

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

**DRA. MIRNA DENISE DIAZ SOLIS**

INVESTIGADOR RESPONSABLE Y ASESOR:  
DRA. VERONICA QUINTANA ROMERO

INVESTIGADOR ASOCIADO:  
DRA. GUADALUPE VELOZ MARTÍNEZ

MEXICO, DF

MARZO DEL 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## FIRMAS DE AUTORIZACION

---

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ  
DIRECTOR DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION EN SALUD  
UMAE HGO No. 3 CMN "LA RAZA" IMSS

---

DRA. GUADALUPE VELOZ MARTINEZ  
JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD  
UMAE HGO No. 3 CMN "LA RAZA" IMSS

---

DRA. VERONICA QUINTANA ROMERO  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HGO No. 3 CMN "LA RAZA" IMSS

## DEDICATORIA

A mis padres Enf. Naty y Dr. Javier por su amor infinito, el siempre invaluable apoyo incondicional. Por ser el ejemplo y fuente de inspiración para elegir esta hermosa profesión y vivir día a día. A ustedes debo la vida y el ser humano inmensamente feliz que soy. Gracias por darme todo lo mejor de ustedes y ayudarme a cumplir este encantador sueño que sin duda sin ustedes no hubiese sido posible.

A David por todo su amor, apoyo y maravillosa compañía, por decidir formar parte de ésta aventura que es la residencia y seguirme sin dudarlo hasta la Selva, por hacer de mis días los mejores y compartirlo todo conmigo. I love you so much.

A mis hermanos Durvin, Linda y Odin por su paciencia y ayuda en todo momento, por sus sonrisas y abrazos que compartieron conmigo en los momentos mas alegres pero también en los mas difíciles de mis años de estudio. Por que disfruto la vida a su lado.

A mis sobrinos Isai, Edson, Gibran y Yara por hacer cada momento aunque sea el más simple muy especial, por transmitirme toda su alegría e interminable energía con sus risas, juegos e inocencia.

A mis cuñados Omar y Rene, a mis familiares y amigos por creer siempre en mi, por tener en todo momento palabras lindas y alentadoras, me siento bendecida por tenerlos a todos en mi vida.

Con todo mi amor y cariño.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Veronica Quintana por haber confiado en mi para la realización de esta tesis, por toda su enseñanza, la paciencia, los consejos y por la dirección de este trabajo.

A la Dra Guadalupe Veloz por su apoyo en todo el proceso de elaboración de la Tesis, su paciencia y correcciones.

A la Dra. Gladis Gutierrez por ayudarme a concluir la tesis y por su linda amistad.

A mis queridos compañeros y amigos residentes, con los que compartí todas las maravillosas y duras etapas de la residencia.

A todos mis médicos de base, que con sus enseñanzas, aciertos y errores han hecho de mi formación médica, una gran y única experiencia.

A cada una de mis pacientes, las cuales fueron un libro abierto de aprendizaje, por permitirme la práctica diaria y ser fuente de conocimiento inagotable.

## INDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVO GENERAL.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	13
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	14
ANALISIS DE DATOS.....	16
RESULTADOS.....	17
CONCLUSIONES.....	23
CRONOGRAMA.....	25
ANEXO 1 DEFINICIONES.....	26
ANEXO 2 HOJA DE CAPTURA DE DATOS.....	28
ANEXO 3 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30

# DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR

## RESUMEN

### Antecedentes

La neoplasia intraepitelial vulvar (NIVu) se presenta con cambios del epitelio escamoso vulvar caracterizado por displasia y atipias, que en general no es invasiva, pero que puede volverse potencialmente maligna.

Objetivo general: Evaluar los resultados de los diferentes tratamientos par la neoplasia intraepitelial vulvar, en cada una de sus etapas.

Diseño: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

El estudio se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia No. 3, del Centro Médico Nacional La Raza (UMAE HGO No.3 DE CMN LA RAZA) en el servicio de Ginecología, Clínica de Displasias, e incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de Displasia leve de vulva tratadas desde el 1° de Enero al 31 de Diciembre del 2010 y con seguimiento a un año, posterior al tratamiento. Se evaluó la persistencia, recurrencia o progresión de la enfermedad. Se empleó la estadística descriptiva. La base de datos y el análisis se realizó con el programa SPSS VERSIÓN 20. Se utilizó la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, porcentajes y chi cuadrada.

Resultados: Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo, se incluyeron 31 pacientes de las cuales a su ingreso al hospital 18 tenían diagnóstico de NIVu I, 7 de NIVu II y 6 de NIV III. El síntoma más frecuente en las pacientes fue el prurito y la presentación clínica incluyó nódulos de tipo hiperqueratósico, pigmentadas, verrucosas, cambios eritematosos y blanquecinos. No se corroboró asociación de comorbilidad inmunológica y el resultado final en cuanto a curación o persistencia. Las pacientes recibieron de 1 a 3 tratamientos a base de imiquimod, esferolisis, resección amplia de vulva y vulvectomía. Con el primer tratamiento se obtuvo mayor porcentaje de curación con la resección amplia de vulva seguida por el imiquimod, curando un total de 9 pacientes. Ameritaron un segundo tratamiento (persistencia) 18 pacientes, reportandose una mayor curación con el imiquimod, seguida de los procedimientos quirúrgicos, curando en total de 9 pacientes. Ameritaron un tercer tratamiento 8 pacientes, reportandose una mayor curación con la vulvectomía y persistencia final de 2

pacientes tratadas con esferolisis y 4 con imiquimod, sin embargo todas con un estadio diagnostico menor que a su ingreso.

Conclusiones: Las pacientes ameritaron de uno a tres tratamientos con lo cual la mayoría curó. La tendencia de NIV posterior al tratamiento fue disminuir en cuanto a estadio histopatológico o a mantenerse sin cambio de estadio. De las 31 pacientes estudiadas ninguna tuvo recurrencia ni progresión de los estadios después de los tratamientos. Independientemente del grado de lesión desde el primer tratamiento se observa que existe una tendencia elevada de NIV a persistir. Las lesiones que más persisten son las de bajo grado.

## MARCO TEORICO

La Neoplasia intraepitelial vulvar (NIVu) es una neoplasia poco frecuente de las cuales 2/3 partes aparecen aproximadamente en mujeres de más de 60 años. Tiene potencial de progresión a cáncer invasor y más raramente de regresión ya sea espontánea o tras extirpación quirúrgica.<sup>1,4,12,14</sup>

Este tipo de neoplasia corresponde aproximadamente entre el 3 al 5% de todos los cánceres ginecológicos.<sup>2</sup>

En los últimos 30 años la incidencia de NIVu se ha incrementado en >400%, sobre todo en mujeres jóvenes por los hábitos de tabaquismo y mayor número de parejas sexuales cada vez mayor, consecuentemente con un incremento de infecciones de transmisión sexual, aquí básicamente por el Virus de Papiloma Humano (VPH).<sup>3</sup>

Por definición la NIVu debe estar constituida por células neoplásicas confinadas a los límites del epitelio escamoso.<sup>5</sup>

Desde el punto de vista histológico, el cambio intraepitelial se caracteriza por hiperchromasia nuclear, cromatina nuclear burda y maduración desordenada de queratinocitos.<sup>5</sup>

El término de neoplasia intraepitelial vulvar escamosa fue introducido por la Sociedad Internacional para el estudio de las Enfermedades Vulvares (ISSVD) en 1986. Categorizado como NIV 1, NIV 2 y NIV 3 de acuerdo al grado de anormalidad.<sup>6</sup>

La Organización Mundial de la Salud en el 2003 la clasificó como NIV I Displasia leve, NIV II Displasia moderada, NIV III Displasia severa. Al igual que la clasificación del cáncer cervicouterino, sin embargo debido a que la neoplasia intraepitelial vulvar no sigue el mismo patrón de progresión de malignidad, ni la misma historia natural de la enfermedad del cáncer cervicouterino, además de que todo proceso inflamatorio de acuerdo a esta clasificación tenía que ser categorizada por definición como NIV I. Esta clasificación no resultaba ser adecuada, por lo que la Sociedad Internacional para el estudio de la enfermedad vulvovaginal (ISSVD) en el 2007 lo clasificó como NIV normal indiferenciado o tipo clásico que a su vez se divide en tipo verrucoso (condilomatosis), basaloide o mixto. Y en NIV diferenciado.<sup>6,7</sup>

Se ha dividido la VIN en dos subgrupos distintos desde los puntos de vista morfológico, clínico y virológico. Uno se caracteriza histológicamente por crecimiento epitelial anormal que muestra deterioro o falta de maduración celular a través del epitelio, aneuploidia nuclear y figuras mitóticas anormales. Cuando una lesión está compuesta de un tipo de población de células basales uniformes, indiferenciadas, se denomina NIV basaloide, en tanto que cuando una lesión contiene una población celular altamente pleomorfa con queratinización y

multinucleación de células individuales y un patrón de superficie verrucoso o averrugado, hiperquertinizado, se clasifica como VIN verrucosa. Desde el punto de vista clínico no es importante diferenciar entre estas dos formas de NIV, por que ambas suelen ser causadas por tipos de HPV de alto riesgo, principalmente los tipos 16 y 18.<sup>5</sup> Ambas con tendencia a ocurrir en mujeres más jóvenes, en promedio, 30 años de edad. Tanto las NIV basaloideas como las verrucosas tienden a ser multifocales y multicéntricas, con afección de la piel perianal y del epitelio cervical en cerca de 50% de los casos. La variedad de presentaciones clínicas incluye parches, placas, erosiones, pápulas, nodulos, de tipo hiperqueratósico, pigmentadas, verrucosas, con cambios eritematosos y cambios blanquecinos.<sup>5,6,12</sup> Así mismo, en muchas pacientes coexisten ambas formas, con una continuidad histológica directa y el mismo foco de lesión. El sistema inmune se ha encontrado relacionado tanto en la progresión a invasión como a la regresión espontánea de la lesión y se ha visto mayor incidencia de NIV en mujeres inmunocomprometidas.<sup>3,6,11</sup>

A diferencia de las fomas de NIV mal diferenciadas, la neoplasia intraepitelial simple o bien diferenciado tiende a ser unifocal, unicéntrica y no vinculada con infección por papilomavirus humano. La variedad de presentaciones clínicas incluye pápula verrucosa, úlceras y placas hiperqueratósicas. Por el contrario, su antecedente patogénico puede relacionarse con ciclos crónicos de prurito y rascado originados por hiperplasia de células escamosas, liquen simple crónico y liquen escleroso.<sup>1,6,7,10</sup>

La displasia leve de vulva asociada a VPH aumentó 392%, mientras que el carcinoma invasor solo aumento 157% en las últimas tres décadas.<sup>3</sup>

La biopsia esta indicada en cualquier lesión vulvar pigmentada. Existe una opinión dividida en la indicación de biopsiar todas las lesiones verrucosas.<sup>7</sup>

Esta indicado biopsia toda lesión en mujeres postmenopausicas con verrugas genitales y lesiones en mujeres quienes la terapia tópica no ha funcionado.

La neoplasia intraepitelial vulvar puede ser tratado con cirugía, ablación con laser y terapia médica.<sup>3, 4,7,8, 9, 12,13,15</sup>

➤ TERAPIA QUIRURGICA

- La excisión local amplia es la intervención inicial preferida en mujeres quienes por clínica o por hallazgos de patología sugiere cáncer invasor, incluso en la toma de biopsia para diagnóstico de VIN.
- Útil en lesiones multifocales confluentes que pueden estar presentes en mujeres inmunocomprometidas.

- Se sugiere un margen libre de lesión de 0.5-1 cm para disminuir recurrencia, aunque puede modificarse en lesiones cerca de clítoris, uretra o ano.
- ABLACION CON LASER
  - Es aceptable cuando no se sospecha de cáncer.
  - Puede usarse en lesiones simples, multifocales, o confluyentes.
  - Tiene mayor riesgo de recurrencia que el tratamiento con excisión.
  - El tratamiento de la VIN con laser requiere de la destrucción de las células a través de todo el espesor del epitelio.
  - En zonas de cabello, el laser produce destrucción de los folículos los cuales pueden contener VIN y se pueden extender 3mm o mas.
  - La ablación de la piel sin pelo debe extenderse a través de la dermis hasta 2mm.
- TERAPIA MEDICA
  - Aplicación tópica de imiquimod 5% es efectivo, aunque no ha sido aprobado por la FDA.
  - 3 veces a la semana sobre el área afectada por 12 a 20 semanas y con un seguimiento vulvoscopico a las 4-6 semanas posteriores.
  - Lesiones residuales requieren tratamiento quirúrgico.
  - Efectos adversos: eritema y dolor vulvar.

La recurrencia post tratamiento es 30-50% con todos los tipos de tratamientos y se ve aumentado en excisiones con márgenes positivos<sup>7,12</sup>

Las mujeres con VIN deben considerarse con riesgo de recurrencia de VIN o con riesgo de cáncer vulvar durante toda la vida. Después de la resolución, se debe monitorizar a los 6 meses, posteriormente a los 12 meses y anualmente.<sup>7,12</sup>

La inmunización con vacuna VPH cuadrivalente ha demostrado un decremento en el riesgo de VIN<sup>4,7</sup>

## **JUSTIFICACIÓN:**

Dado que la incidencia de la neoplasia intravulvar se ha incrementado y se encuentra cada vez en edades mas tempranas, lo que repercute en la esfera psicológica y sexual sobre todo si se realiza vulvectomy. El presente estudio esta encaminado a valorar el uso de los diferentes tratamientos de la neoplasia intraepitelial vulvar como son el uso de imiquimod local, vaporización, resección amplia y vulvectomy y su grado de efectividad terapéutica en el Hospital de Ginecoobstetricia 3 del IMSS Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, ya que no existen estudios al respecto en esta unidad.

No se cuenta actualmente con normas o lineamientos en la literatura para el tratamiento de la Neoplasia Intraepitelial Vulvar, por lo que nuestro estudio puede servir para implementar una guía para el tratamiento de NIV en nuestro hospital.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La incidencia de la Neoplasia Intravulvar, la cual representa un 5% de todos los cánceres, esta aumentando paulatinamente con la promiscuidad sexual y el tabaquismo.

La literatura indica diversos tratamientos cruentos tal como la Vulvectomy, la cual repercute en la autoestima de la paciente, así como en su relación de pareja, por lo que es primordial buscar alternativas de tratamiento igualmente efectivas y menos agresivas. En nuestro hospital se ofrece generalmente como primera alternativa de tratamiento para la lesión de bajo grado el imiquimod y la vaporización; a la lesión de alto grado le realizamos resección amplia y a la displasia severa persistentes y el cáncer in situ se tratan con vulvectomy. Con el presente estudio se valoraron los resultados que tienen cada uno de los diferentes tratamientos en nuestro Hospital.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué resultados se obtienen con los diferentes tratamientos para la neoplasia intraepitelial vulvar, en cada una de sus etapas?

### **Objetivo general:**

Evaluar los resultados de los diferentes tratamientos para la neoplasia intraepitelial vulvar, en cada una de sus etapas.

### **Objetivo específico:**

1. Determinar el tratamiento más exitoso con respecto a la neoplasia intraepitelial vulvar
2. Determinar la frecuencia de recurrencia, persistencia o preogresión en la neoplasia intraepitelial vulvar de acuerdo al tratamiento recibido y la etapa inicial.

### **Hipótesis:**

Los resultados a los tratamientos, son variables y se relacionan con la etapa de la Neoplasia Intraepitelial Vulvar.

### **Material y métodos:**

Lugar: El estudio se realizó en la Unidad Médica De Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia No. 3, del Centro Médico Nacional La Raza (UMAE HGO No.3 DE CMN La Raza) en el servicio de Ginecología, Clínica de Displasias, el cual pertenece al tercer nivel de atención del Sistema Nacional de Salud

Universo de trabajo: Pacientes atendidas en la UMAE HGO No.3 CMN La Raza "Dr. Victor Manuel Espinoza De Los Reyes Sánchez".

Población: Pacientes atendidas en el servicio de Ginecología de la UMAE HGO 3

Muestra: Quedó integrada por todas las pacientes con diagnóstico de Neoplasia intraepitelial vulvar tratadas del 1º de Enero al 31 de diciembre del 2010 y con seguimiento a un año o más, posterior al tratamiento.

Muestreo No probabilístico de casos consecutivos.

Diseño: Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### Criterios de inclusión:

Que cuenten con diagnóstico histopatológico del Neoplasia Intraepitelial Vulvar

Pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial vulvar tratadas desde el 1º de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2010.

Neoplasia intraepitelial vulvar de cualquier grado o categoría y extensión.

Que hayan tenido seguimiento en esta unidad por un año, posterior al tratamiento

Mujeres de cualquier edad

Que se cuente con expedientes con información completa

### Criterios de exclusión:

Pacientes previamente tratadas en otra unidad.

Pacientes que no completaron el tratamiento

Pacientes que no acudieron a citas de seguimiento

### Criterios de eliminación:

No existen para este protocolo.

## **VARIABLES DE ESTUDIO:**

Neoplasia intraepitelial vulvar

Definición conceptual: La NIVA es una variedad de cambios progresivos que se inician como una lesión escamosa intraepitelial que puede terminar en un carcinoma invasor. Estos cambios, confinados al epitelio escamoso por arriba de la membrana basal, se caracterizan por proliferación celular, maduración anormal, crecimiento nuclear y atipia.

Definición operacional: Diagnóstico confirmado por reporte histopatológico.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: NIVu I, NIVu II, NIVu III

Tipo de tratamiento

Definición conceptual: es un conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad, llegar a la esencia de aquello que se desconoce o transformar algo. El concepto es habitual en el ámbito de la medicina

Definición operacional: Manejo dado a la paciente, registrado en el expediente.

Electrocirugía, es el uso de corriente eléctrica de radiofrecuencia con el fin de incrementar la temperatura celular, vaporizar o coagular o extirpar tejidos.

Imiquimod: Estimulador tópico de la respuesta inmune con efecto antitumoral.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de medición: Imiquimod, electrocirugía . (ANEXO 1)

## Recurrencia

Definición conceptual: Manifestación o aparición repetida de algo, en este caso de displasia intraepitelial vulvar.

Definición operacional: Se encuentra la presencia de recurrencia posterior a estudio histopatológico con 1er control cito-colposcópico negativo y posteriormente 1 positivo.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: SI O NO

## Persistencia

Definición conceptual: Presencia de neoplasia intraepitelial vulvar en la primera vulvoscoopia postratamiento

Definición operacional: Se determina la presencia de lesión posterior a estudio histopatológico con 1er control vulvocolposcópico positivo.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: SI O NO

## Progresión:

Definición conceptual: Cuando la persistencia o recurrencia tienen un grado mayor al inicial.

Definición operacional: Se determina por la presencia de progresión de la lesión a un grado mayor al inicial postratamiento.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: SI o NO

## Métodos

Se utilizó la base de datos de consulta externa del servicio de Ginecología identificando a todas las pacientes con diagnóstico de NIV, posteriormente se buscó los expedientes clínicos impresos o electrónicos para obtener la siguiente información: nombre, número de afiliación, antecedentes ginecoobstétricos, antecedentes patológicos, resultados de patología, tipo de tratamiento utilizado, persistencia, recurrencia o progresión a los 6, 12 meses. La información se capturó en formato elaborado ex profeso, posteriormente se llevó a cabo el proceso de información por la base de datos de SPSS VERSIÓN 20.

## Análisis de Datos:

Se utilizó la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, porcentajes y chi cuadrada. El análisis se realizó empleando el programa SPSS VERSIÓN 20

## RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo.

Se revisaron 37 expedientes y se incluyeron únicamente 31 pacientes en nuestro estudio debido a que 6 pacientes ya encontrándose en tratamiento no acudieron a revisión ni seguimiento de citas.

Se incluyó un total de 31 pacientes, de las cuales ingresaron al hospital 18 pacientes con diagnóstico de NIVu I, 7 pacientes con NIVu II y 6 pacientes con NIVu III. Tabla 1.

Tabla 1. DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO AL INGRESO			
	NIVu I	NIVu II	NIVu III
Diagnóstico n=31	18 (58.1%)	7 (22.6%)	6 (19.3%)

El promedio de edad de las pacientes incluidas en el estudio fue de 55.1 años  $\pm$  12.7 años. Con una edad mínima de 30 años y una máxima de 77 años.

El promedio de edad del inicio de vida sexual activa de las pacientes fue de 19.6 años  $\pm$  3.8 años . Con una edad mínima de 13 años y una máxima de 34 años.

El 74% de las pacientes tuvo de 1 a 2 parejas sexuales y el 26% de 3 a 4 parejas sexuales.

El total de pacientes en nuestro estudio con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Vulvar asociado a Virus del Papiloma Humano fue de 24 (77.4%) pacientes.

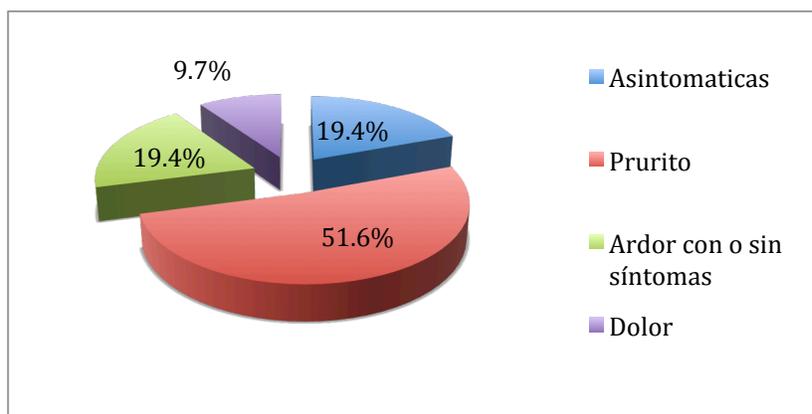
Con base a la mediana de edad que es 56 se analizó si había alguna asociación estadísticamente significativa con la presencia o no de VPH en las lesiones de NIVu encontrando que tanto con la  $\chi^2$  de Pearson como con el Estadístico exacto de Fisher la diferencia no fue estadísticamente significativa. Tabla 2.

Tabla 2. PRESENCIA DE VPH DE ACUERDO A LA EDAD DE PACIENTES CON NIVU				
		Virus del Papiloma Humano		Total
		SI	NO	
<b>Edad</b>	56 años o menos	15 88.20%	2 11.80%	17 100%
	57 años o más	9 64.30%	5 35.70%	14 100%
<b>Total</b>		24 77.40%	7 22.60%	31 100%

Se registró que 21 (67.7%) pacientes tenían el antecedente de diagnóstico de NIC o Cáncer Cervicouterino.

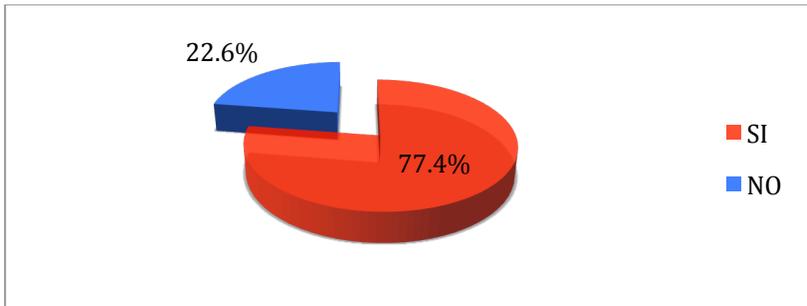
El síntoma mas frecuente en las pacientes portadoras de NIVu fue el prurito en un 51.6% como único síntoma, seguido por el ardor acompañado o no de otros síntomas como el dolor y prurito en un 19.3%. Y del total de pacientes el 19.4 % negaron presentar síntomas. Gráfica 1.

Gráfica 1. SINTOMATOLOGÍA



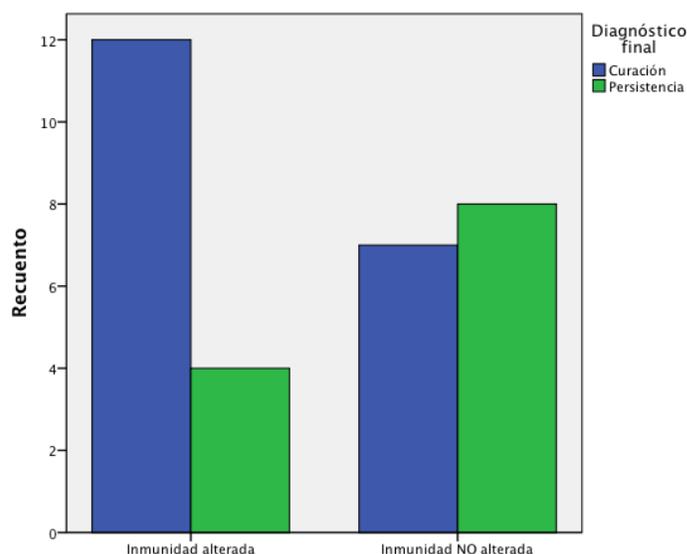
En 24 (77.4%) pacientes la variedad de presentaciones clínicas incluyó nódulos de tipo hiperqueratósico, pigmentadas, verrucosas, con cambios eritematosos y blanquecinos. Y en 7 (22.6%) de las pacientes no hubo alteraciones dérmicas vulvares. Grafica 2.

Gráfica 2. ALTERACIONES DÉRMICAS VULVARES



Las comorbilidades se dividieron en 2 grupos: un grupo de pacientes con alteración en el sistema inmune incluyéndose pacientes con DM 2, PTI, con transplante renal, LES, Hipotiroidismo y con tabaquismo positivo que correspondió al 51.6%; Y un segundo grupo con pacientes sin comorbilidades (sin alteraciones de la inmunidad) correspondió 48.4%. En este estudio no se corroboró asociación de comorbilidad inmunológica y el resultado final en cuanto a curación o persistencia. Grafica 3.

Gráfica 3. COMORBILIDAD CON INMUNIDAD ALTERADA



Se comparó el resultado final de curación o persistencia con respecto a la presencia de comorbilidad inmunológica y no hay asociación estadísticamente significativa al analizarla mediante la prueba de  $\chi^2$ .

Las pacientes estudiadas recibieron de 1 a 3 tratamientos a base de Imiquimod, Esferolisis, Resección amplia de vulva y Vulvectomía.

Los resultados del primer tratamiento otorgado fueron los siguientes:

- Se obtuvo un 40% de curación con la resección amplia de vulva, el cual fue aplicado a dos pacientes con NIV I, una paciente con NIV II y dos paciente con NIV III.
- Se observó una curación del 35.3% con el imiquimod aplicado a 14 pacientes con NIV I, dos pacientes con NIV II y un paciente con NIV III.
- Se reportó un 25% de curación en pacientes tratadas con esferolisis que incluía una paciente con NIV I y tres pacientes con NIV III.
- No se obtuvo ninguna curación con la vulvectomía como primer tratamiento el cual fue aplicado a 3 pacientes con diagnostico de alto grado NIV III y 1 paciente con NIV II y una paciente con NIV I (la cual tenía lesiones muy amplias y no toleró el esquema con imiquimod ofrecido a la paciente en dos ocasiones). Cabe aclarar que las 5 pacientes persistieron con lesiones localizadas en región perineal y 4 de ellas con lesiones de menor grado Tabla 3.

Tabla 3. CURACION DE ACUERDO A TERAPEUTICA EMPLEADA EN EL PRIMER TRATAMIENTO

	Curación	Persistencia	NIVu I	NIVu II	NIVu III	En Seguimiento
<b>Diagnóstico post primer tratamiento n=31</b>						
Imiquimod (17)	6 (35.3%)	11 (64.7%)	10	0	1	0
esferolisis (4)	1 (25%)	3 (75%)	2	1	0	0
Resección amplia de vulva (5)	2 (40%)	3 (60%)	2	1	0	0
Vulvectomía (5)	0	5 (100%)	4	0	1	0

De las 31 pacientes, 18 ameritaron un segundo tratamiento ya que presentaban persistencia de NIV. Los resultados fueron los siguientes:

- Se obtuvo un 55.6% de curación con imiquimod administrado a 9 pacientes, de las cuales 8 tenían NIV I y una paciente NIV III (la cual ya había sido previamente tratada con vulvectomía persistiendo el mismo grado de lesión).
- El 50% de las pacientes presentaron curación con la resección amplia de vulva. De éstas 1 paciente contaba con diagnóstico de NIV I (previamente con NIV II tratada con imiquimod) y 1 paciente con NIV III (previamente también con NIV III tratada con imiquimod).
- El 50% de las pacientes presentaron también curación pero con la vulvectomía como segundo tratamiento. De éstas 1 paciente contaba con diagnóstico de NIV I y otra con NIV II (ambas pacientes previamente cursaban con diagnóstico de NIV III manejadas ambas con resección amplia de vulva).
- El 40% de las pacientes presentaron curación con esferolisis. De éstas las 5 pacientes tenían NIV I (previamente cursaron con NIV I y habían sido tratadas con imiquimod). Tabla 4.

Tabla 4. CURACION DE ACUERDO A TERAPEUTICA EMPLEADA EN EL SEGUNDO TRATAMIENTO

	Curación	Persistencia	NIVu I	NIVu II	NIVu III	En Seguimiento
<b>Diagnóstico post segundo tratamiento n=18</b>						
Imiquimod (9)	5 (55.6%)	4 (44.4%)	2	1	1	3
esferolisis (5)	2 (40%)	3 (60%)	3	0	0	0
Resección amplia de vulva (2)	1 (50%)	1 (50%)	1	0	0	1
Vulvectomía (2)	1 (50%)	1 (50%)	0	1	0	0

Se encontró que 8 pacientes de las 31 incluidas en el estudio, ameritaron un tercer manejo. Los resultados fueron los siguientes:

- Se obtuvo una curación del 100% con el tratamiento de vulvectomía en una paciente con NIV I (la paciente tenía previamente diagnóstico de NIV III ya tratada anteriormente con imiquimod y resección amplia de vulva).
- Se obtuvo una curación del 33.3% (una paciente con NIV I) con esferolisis; previamente con diagnóstico histopatológico de NIV I en dos ocasiones, tratada en primer lugar con esferolisis y posteriormente con imiquimod.
- Y el 66.7% (dos pacientes) que persistieron con esferolisis fueron: una paciente con NIV I, quién tuvo diagnóstico previo de NIV I tratada en primer lugar con resección amplia y posteriormente con imiquimod y, la otra paciente con NIV I la cual tuvo diagnóstico previo de NIV II tratada la primera ocasión con esferolisis y posteriormente con diagnóstico de NIV I manejada con imiquimod.
- No hubo curación en ninguna de las 4 pacientes tratadas con Imiquimod, de éstas 3 pacientes tenían diagnóstico de NIV I y una paciente de NIV II; las cuatro persistieron con mismo diagnóstico histopatológico después del tercer tratamiento. Tabla 5.

Tabla 5. CURACION DE ACUERDO A TERAPEUTICA EMPLEADA EN EL TERCER TRATAMIENTO

	Curación	Persistencia	NIVu I	NIVu II	NIVu III	En Seguimiento
<b>Diagnóstico post tercer tratamiento n=8</b>						
Imiquimod (4)	0	4 (100%)	2	1	0	5
esferolisis (3)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1	1	0	2
Resección amplia de vulva (0)	0	0	0	0	0	0
Vulvectomia (1)	1 (100%)	0	0	0	0	0

## CONCLUSIONES

- ◆ En las pacientes estudiadas las lesiones de bajo grado (NIV I) fueron las más frecuentes. Durante el periodo de estudio las pacientes ameritaron de uno a tres tratamientos con lo cual la mayoría curó.
- ◆ La comorbilidad que afecta la respuesta inmunológica no se asoció significativamente al resultado de curación o persistencia.
- ◆ La tendencia de la Neoplasia Intraepitelial Vulvar posterior al tratamiento fue disminuir en cuanto a estadio histopatológico o a mantenerse sin cambio de estadio.
- ◆ De las 31 pacientes estudiadas ninguna tuvo recurrencia ni progresión de los estadios después de los tratamientos.
- ◆ Independientemente del grado de lesión desde el primer tratamiento se observa que existe una tendencia elevada de la Neoplasia Intraepitelial Vulvar a persistir. Las lesiones que más persisten son las de bajo grado.
- ◆ El 58% de las pacientes requirieron un segundo tratamiento y un 26% un tercer tratamiento. Quedando aún 6 pacientes con persistencia, teniendo que más del 50% de las pacientes ameritan más de un tratamiento
- ◆ Las pacientes que ameritaron un segundo tratamiento tuvieron un mayor porcentaje de curación vs persistencia (55.6% vs 44%) con el imiquimod
- ◆ Con el tercer tratamiento se documentó una mejor respuesta con la vulvectomy 100% (1 paciente) y en segundo lugar con la esferolisis 33.3% (1 paciente). Por otro lado se registra una persistencia del 100% (4 pacientes) posterior al imiquimod debido a que las lesiones eran muy extensas y/o no hay buen apego al tratamiento por parte de las pacientes.

La NIV Es una patología atípica dado que no sigue un patrón característico a los demás tumores del aparato reproductor femenino, tampoco existe guías o lineamientos técnicos específicos por las características propias de la patología vulvar, tampoco hay suficiente literatura sobre la misma por lo que constituye todo

un reto su manejo lo que se hace necesario llegar a un consenso para tener estrategias claras tanto preventivas como curativas. Así mismo se debe concientizar sobre la necesidad de hacer una revisión ginecológica completa , ya que se ha minusvalorado el diagnostico tanto por falta de conocimiento de esta patología por médicos de primer contacto, como por falta de experiencia de médicos especialistas para su tratamiento adecuado. Se hace necesario mas investigación al respecto ya que es una patología cada vez mas frecuente y que no se le ha dado la relevancia e importancia debida.

## CRONOGRAMA

	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR
DELIMITACIÓN DEL TEMA										
<i>RECUPERACIÓN, REVISIÓN Y SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA</i>										
<i>ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO</i>										
AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO										
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN										
ANÁLISIS DE RESULTADOS										
ESCRITURA DE TESIS E INFORMES										

## **ANEXO 1. DEFINICIONES.**

**IMIQUIMOD:** Estimulador tóxico de la respuesta inmune con efecto antitumoral. Induce la respuesta inmune natural del paciente. Tratamiento no ablativo, no traumático, que no deja secuelas ni cicatrices, con alto perfil de tolerancia.

Eficaz en el tratamiento de verrugas producidos por el Virus del Papiloma Humano y para el tratamiento del Cáncer de la Piel.

**ELECTROCIRUGÍA:** La electrocirugía es la aplicación de electricidad por medio de radiofrecuencia sobre un tejido para obtener un efecto clínico deseado, principalmente, cortar el tejido. Esta electricidad genera calor en el mismo tejido, es decir, no es necesario aplicar calor desde una fuente externa para calentar el tejido sino que la electricidad hace que el tejido se caliente debido a su propia impedancia.

El circuito completo de una unidad de electrocirugía está compuesto por el generador, un electrodo activo, el paciente, y un electrodo de retorno del paciente. El tejido del paciente genera una impedancia y los electrones al vencerla generan calor.

Generador electroquirúrgico de radio frecuencia: Es la fuente de la corriente de electrones y el voltaje. Es un generador de alta potencia y alta frecuencia.

Electrodo activo: Tiene un área de sección transversal muy pequeña. Está diseñado en forma de herramienta para que pueda ser manipulado por el cirujano.

Electrodo de retorno del paciente: Su función es remover corrientes desde el paciente de manera segura. El calor debe ser disipado por el tamaño y la conductividad del electrodo. Generalmente es una superficie metálica pero actualmente se está reemplazando por un electrodo adhesivo desechable.

En electrocirugía, se puede presentar dos efectos: destrucción del tejido debido a la ebullición o, producir coagulación con el fin de dar cese al sangrado, esto es causado por las corrientes transmitidas por el electrobisturí.

Estos dos efectos permiten obtener tres diferentes procesos sobre el tejido:

**Corte:** El calor intenso generado en el sitio quirúrgico por períodos cortos de tiempo y la producción de una concentración de corriente máxima termina vaporizando el tejido. Lo que sucede es que al calentarse mucho el tejido de manera no gradual, el agua de las células se evapora y se forma vapor de agua, lo que hace que las células se desintegren, produciendo una destrucción de tejido. En el corte quirúrgico se deben utilizar electrodos de contacto lo más cortante y delgados posible. La temperatura de contacto y el vapor sobrecalentado producido aseguran la esterilización del corte.

**Deseccación:** Es producida por un electrodo de bajo amperaje en contacto directo con el tejido. Se logra más eficientemente con la corriente de corte, cuando se toca el tejido con el electrodo la corriente se reduce y se genera menos calor por lo que no ocurre el corte, las células se secan y se forma un coágulo en lugar de vaporizarse y explotar. Las ventajas de coagular con la corriente de corte es que se utiliza mucho menos voltaje. Los aparatos que incluyen salida micro bipolar pueden realizar desecaciones sin chispas, lo que es ideal para ciertas aplicaciones.

**Fulguración:** También llamada carbonización de los tejidos, se da a temperaturas mayores a 200°C. Es producida por un electrodo de bajo amperaje ubicado a distancia del tejido, en este proceso el tejido se carboniza superficialmente por un arco de alto voltaje debido a la corriente. Lo que sucede es que se disminuye el calor transmitido a los tejidos, con el fin de que hiervan en sus propios líquidos y formen un coágulo sobre un área amplia, reduciendo así el ciclo de trabajo. La corriente aplicada a través de la pared celular hace que los cationes y aniones intracelulares oscilen en el citoplasma y eleven la temperatura de la célula y las proteínas celulares se desnaturalizan y ocasionan la coagulación. Para dispersar la energía, se utilizan electrodos de gran superficie de contacto y con ligeros torques sobre los tejidos.

**ANEXO 2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS**

**DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA  
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR CON IMIQIMOD Y ESFEROLISIS**

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

NSS \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tratamiento realizado: \_\_\_\_\_

Comorbilidad asociada: \_\_\_\_\_

Historia de NIC o cáncer cervical concomitante \_\_\_\_\_

Tabaquismo \_\_\_\_\_

Inicio de vida sexual \_\_\_\_\_

Número de parejas sexuales \_\_\_\_\_

Condilomatosis genital \_\_\_\_\_

Prurito, ardor y dispareunia \_\_\_\_\_

Ha presentado lesiones palpables o cambios de coloración vulvar

\_\_\_\_\_ Engrosamiento de piel o tumoraciones \_\_\_\_\_

Papanicolaou \_\_\_\_\_

Colposcopia \_\_\_\_\_

Biopsia 1er control \_\_\_\_\_

Biopsia 2do control \_\_\_\_\_

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El presente estudio no requirió carta de consentimiento informado ya que se trató de un estudio retrospectivo y toda la información se obtuvo del expediente clínico.

## BIBLIOGRAFIA

1. RP de Bie, HP van de Nieuwenhof, RLM Bekkers, et.al., Patients with usual vulvar intraepithelial neoplasia-related vulvar cancer have an increased risk of cervical abnormalities, *British Journal of Cancer*, 2009
2. Patricia I Judson, Elizabeth b. Habermann, Nancy N. Baxter, Trends in the Incidence of invasive and In Situ Vulvar Carinoma, *The American College of Obstetricians an Gynecologist*, 2006, 107:1018-22
3. a. S, Daayana, E elcord, U Winters, et, al, Phase ii trial of imiquimod and HVP therapeutic vaccination in patients with vulval intraepithelial neoplasia
4. Gemma G. Kenter, Marij J.P.Walters, A.Rob P.M Valentijn, et.al., Vaccination against HPV- 16 Oncoproteins for Vulvar Intraepithelial Neoplasia, *The New England Journal of Medicine*, 2009
5. Apgar, Brotzaman, Spitzer, *Principios y practica de Colposcopia*, McGraw Hill, capítulos 16, 17.
6. Squamous Vulvar Intraepithelial Neoplasia. 2004 Modified Terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommitee.
7. *The American College of Obstetricians and Gynecologist*, Vol 118, Num 5, November 2011.
8. *The journal Medical Records Update in Lower Genital Tract*, Num 7, Sep 2012
9. Manon van Seters, Marc van Beurden, Fiebo J.W, et. al., Treatmen of Vulvar Intraepithelial Neoplasia with Topical imiquimod, *The New England Journal of Medicine*, 358-14, 2008.
10. James E. Tate, etal. Monoclonal Origin of Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Some Vulvar Hyperplasias. *American Journal of Patology*, Vol. 150, No 1, January 1997
11. Manon van Seters, Ilse Beckmann, Claudia Heijmans-Antonisse, et, al, Disturbed Patterns of Immunocompetent Cells in Usual-Type Vulvar Intraepithelial Neoplasia, *American Association for Cancer Reasearch*, May 20, 2012-05-25

12. I Bruchim, W.H.Gotlieb, S. Mahmud, et.al., HPV-related vulvar intraepithelial neoplasia: Outcome of different management modalities, International Journal of Gynecology and Obstetrics, March 2007
13. Monika Hampl, Ediard Huppertz, Olaf Schulz-Holstege, et.al., Economic burden of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia: retrospective cost study at a German dysplasia centre, BMC Infectious Disease 11:73, 2011
14. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. Obstet Gynecol. 1994 Nov; 84(5):741-5
15. Von Gruenigen, Vivian, E. MD Gibbons Heidi, Gibbins Karen, et.al., Surgical Treatments for Vulvar and Vaginal Dysplasia: A Randomized Controlled Trial. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2007.