



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO 3  
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**TESIS:**

**EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL TRATAMIENTO CON 5 FLUORACILO EN LA  
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL (NIVA) EN LA UMAE HOSPITAL DE  
GINECO OBSTETRICIA NO 3 DEL CMN “LA RAZA”  
NÚMERO DE REGISTRO: R-2023-3504-030**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DRA. ALEJANDRA BRAVO FIGUEROA**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL (TUTOR):**

**DR. LÓPEZ LÓPEZ JOSÉ LUIS**

**CIUDAD DE MÉXICO NOVIEMBRE 2023**



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.

**EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL TRATAMIENTO CON 5 FLUORACILO EN LA  
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL (NIVA) EN LA UMAE HOSPITAL DE  
GINECO OBSTETRICIA No 3 DEL CMN “LA RAZA”  
NÚMERO DE REGISTRO: R-2023-3504-030**

---

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ  
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN LA SALUD

---

DR. VERONICA QUINTANA ROMERO  
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

---

DRA ABRIL ADRIANA ARELLANO LLAMAS  
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN

---

DR. JOSÉ LUIS LÓPEZ LÓPEZ  
INVESTIGADOR RESPONSABLE (TUTOR)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3504**.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 002 136**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072**

FECHA **Lunes, 16 de octubre de 2023**

Doctor (a) **JOSE LUIS LOPEZ LOPEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL TRATAMIENTO CON 5 FLUORACILO EN LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL (NIVA) EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3 DEL CMN "LA RAZA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2023-3504-030

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) **Zarela Lizbeth Chinolla Arellano**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Investigador Responsable

Nombre: Dr. López López José Luis.

Área de Adscripción: Servicio de Ginecología. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3, "Dr. Victor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez" del Centro Médico Nacional La Raza.

Domicilio: Av. Vallejo Esq. Antonio Valeriano S/N Col. La Raza Alcaldía Azcapotzalco. Ciudad de México. CP 02990

Teléfono: Tel. 57245900, Ext 23710

Correo Electrónico: lopex\_@hotmail.com

Área de Especialidad: Oncología Ginecológica

## Investigador Asociado

Nombre: Dra. Alejandra Bravo Figueroa

Área de Adscripción: Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3, "Dr. Victor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez" del Centro Médico Nacional La Raza.

Domicilio: Av. Vallejo Esq. Antonio Valeriano S/N Col. La Raza Alcaldía Azcapotzalco. Ciudad de México. CP 02990

Teléfono: Tel. 57245900, Ext 23710

Correo Electrónico: [ale.bravo45@gmail.com](mailto:ale.bravo45@gmail.com)

Área de Especialidad: Ginecología y obstetricia.

Matrícula: 97163097

## Unidades y departamentos donde se realizará el proyecto

Unidad: Servicio de Ginecología. Área de colposcopia Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional La Raza.

---

Delegación: DF Noreste

---

Domicilio: Av. Vallejo Esq. Antonio Valeriano S/N Col. La Raza Alcaldía Azcapotzalco. Ciudad de México. CP 02990

---

Ciudad: Ciudad de México

---

## **DEDICATORIA**

Principalmente agradezco a mis padres, Francisco y Juanita, por el infinito amor y cariño que me han brindado, por el apoyo incondicional y por siempre creer en mí, que sin ellos no habría logrado lo que ahora soy, además de apoyarme en cada decisión tomada.

A mis hermanos, Roberto y Fernanda, que siempre me han dado ánimos para no rendirme y seguir adelante. A Katy y Arya que desde que llegaron a casa me han acompañado a diario.

A mi tutor, Dr. López que me apoyo desde el principio para iniciar y terminar la tesis, por su dedicación, confianza y paciencia durante el proceso; que también nos mostraba en el área hospitalaria y quirófano.

Un agradecimiento especial al hospital y mis profesores que me formó como especialista, lleno de oportunidades y sabiduría.

<b>ÍNDICE</b>	
<b>RESUMEN</b> .....	<b>8</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>10</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>28</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>29</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>31</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>32</b>
Tipo de estudio.....	32
Lugar y duración .....	32
Universo de trabajo. ....	32
Lugar o sitio del estudio.....	32
Criterios de selección.....	32
Muestreo y tamaño de la muestra:.....	33
Procedimiento:.....	33
Operacionalización de las variables.....	34
Análisis estadístico. ....	36
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>38</b>
<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</b> .....	<b>40</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>51</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>55</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>56</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>60</b>
Anexo 1.- hoja de recolección de datos .....	60



## RESUMEN

### EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL TRATAMIENTO CON 5 FLUORACILO EN LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL (NIVA) EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3 DEL CMN “LA RAZA”

**Introducción:** La neoplasia vaginal intraepitelial (NIVA) se considera la lesión precursora del cáncer de vagina, la cual es una neoplasia muy infrecuente que representa el 1-2 % del cáncer ginecológico. Debido a la rareza de la enfermedad, no existe un tratamiento ampliamente aceptado. El tratamiento se puede individualizar y adaptar según la experiencia de los médicos, las preferencias de los pacientes, la extensión de la enfermedad y las modalidades de tratamiento anteriores o las recurrencias, ya sea únicamente con seguimiento sin tratamiento, la administración de agentes tópicos, láser, la radiación, la escisión de la lesión y la resección vaginal.

**Objetivo:** Reportar la experiencia institucional de 5 años en el tratamiento tópico con 5-fluoracilo de la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA).

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional; retrospectivo y longitudinal de revisión de expedientes en pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial vaginal y que recibieron tratamiento con 5-fluoracilo que egresaron de la consulta en hospital de Gineco Obstetricia No 3 en el periodo comprendido de 1ro de enero del año 2017 hasta el 31 de diciembre del 2021. Donde se reportaron las variables demográficas, las variables de la lesión: grado histológico, las variables tratamiento: esquema recibido de 5-FU, seguimiento, recidiva, progresión, regresión. Para la estadística descriptiva se utilizó en las variables cualitativas frecuencias y proporciones y para las cuantitativas medias con desviaciones estándar o medianas con rangos e intervalos Inter cuartiles según su distribución. Se utilizó el paquete estadístico SPSS V 20.0. Estudio sin riesgo.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio a 115 pacientes, con edad mediana de 51 años (RIQ 36-61), mayormente con lesión de bajo grado (53.9%), con ningún síntoma (87.8%), con mediana de tiempo de 6 meses desde el primer síntoma al diagnóstico, la mediana e aplicaciones fue de 10 (RIQ 10-10), la localización de lesiones se presentó en combinación (45.2%), hubo regresión de las lesiones en 64.3%, progresión en 10.4%, y

persistencia en 25.2%. La frecuencia de regresión de lesiones en quienes recibieron menos de 10 aplicaciones fue de 98.6% respecto las que recibieron más de 10 aplicaciones (1.4%). **Conclusiones:** Posterior al análisis de resultados se puede concluir que en las pacientes con NIVA que recibieron tratamiento con 5 fluoracilo la frecuencia de persistencia es de 25.2%. Sin embargo, se sugiere la realización de estudios que incluyen una mayor población de pacientes así como incluir el análisis de factores asociados que fueron omitidos en el presente estudio como lo es el estado de infección por VPH, la aplicación concomitante de tratamientos inmunosupresores que pudieran modificar la respuesta del tratamiento tópico con 5 fluoracilo.

## MARCO TEÓRICO

### Introducción

La neoplasia vaginal intraepitelial (VaIN/NIVA) se considera la lesión precursora del cáncer de vagina, la cual es una neoplasia muy infrecuente que representa el 1-2 % del cáncer ginecológico. <sup>1</sup>

La VaIN también es una entidad infrecuente y asintomática, que fácilmente puede pasar desapercibida en la exploración del tracto genital inferior. La neoplasia intraepitelial vaginal fue reportada por primera vez por Hummer en 1933; la VaIN se define como atipia de células escamosas sin invasión del estroma y se clasifica según la profundidad del epitelio afectado, es una lesión pre maligna que puede conducir al cáncer vaginal. La VaIN es rara y representa del 0.4-1 % de todas las neoplasias intraepiteliales del aparato genital femenino. La incidencia parece tener un aumento en las últimas décadas, lo que se puede atribuir a la mejora de la citología y la colposcopia. <sup>2</sup>

La infección VPH está implicada causalmente hasta en el 90% de los casos; esto justifica que las lesiones de VaIN son a menudo multifocales (se originan en varios focos en vagina) y multicéntricas (que involucran varios sitios anatómicos distintos del tracto genital inferior) como la neoplasia intraepitelial del cuello uterino (NIC), la neoplasia vulvar intraepitelial (VaIN) o la neoplasia anal intraepitelial (AIN). <sup>3</sup>

Concretamente la VaIN se asocia a NIC hasta en el 40% y se estima que en torno a un 20 a 30% de las pacientes con VaIN fueron previamente tratadas por una lesión en cérvix. <sup>4</sup>

Existe literatura donde se menciona una asociación con neoplasia intraepitelial cervical o neoplasia intraepitelial vulvar de 30% a 80%, se asoció con NIC en el 65 % y con neoplasia intraepitelial vulvar en el 10 %. <sup>5</sup>

Sin embargo, la incidencia de VaIN en mujeres con histerectomía previa por patologías uterinas benignas es de alrededor del 1.3% en 10 años; en comparación con las pacientes que se sometieron a una histerectomía como tratamiento de una neoplasia intraepitelial cervical que va desde 1% a 7%. <sup>6</sup>

A pesar de su baja incidencia, la VaIN es una enfermedad importante por el riesgo de progresión a carcinoma invasivo de vagina. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico por primera vez suele oscilar entre los 35 y los 55 años; la edad y el grado de la enfermedad se correlacionan en el sentido de que las mujeres de mayor edad sufren grados más altos de VaIN. <sup>7</sup>

El carcinoma escamoso de vagina es la variedad histológica más frecuente y representa el 65-95% de todos los cánceres de vagina<sup>8</sup>

### **Factores de riesgo**

Como la mayoría de los cánceres de vagina son de histología escamosa, se comparte una etiología común con el cáncer de cuello uterino; el más importante la persistencia de infecciones por VPH oncogénico/de alto riesgo. Históricamente, la investigación se ha centrado en la neoplasia cervical; sin embargo, en los últimos años, el VPH se ha relacionado estrechamente con la neoplasia vaginal (92 %) y vulvar (80%) de alto grado.<sup>9</sup>

Otros factores de riesgo son similares a los de la displasia y el carcinoma de cuello uterino que incluyen múltiples parejas sexuales, edad temprana en el inicio sexual, nivel socioeconómico bajo, abuso de tabaco e inmunosupresión, edad avanzada, antecedentes de verrugas genitales, antecedentes de exposición al dietilestilbestrol, displasia cervical previa o concomitante, radioterapia pélvica previa e histerectomía por neoplasia intraepitelial cervical; en mujeres con inmunosupresión iatrogénica o afectadas por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la incidencia se eleva al 5%. <sup>10</sup>

La mayoría de las VaIN de bajo grado probablemente retroceden espontáneamente en el 90 % de los casos.<sup>11</sup> Las lesiones de alto grado tienen mayor potencial maligno y no hay datos sobre la regresión espontánea. En cuanto a su progresión, se ha reportado un intervalo de alrededor de 15 años entre las lesiones de bajo grado y alto grado. <sup>2</sup> Las biopsias con lesión de alto grado muestran invasión inicial en aproximadamente el 10-28 % de los casos. La progresión a lesiones invasivas tras un tratamiento adecuado oscila entre el 2% y el 5% de casos, diez veces superior a la NIC, cuando se trata adecuadamente (0,3-0,5%).<sup>1</sup> La incidencia acumulada de VaIN después de la

histerectomía fue del 0 %, 0,8 % y 2,0 % a los 10, 15 y 20 años de seguimiento, por ende la cicatriz de la cúpula vaginal después de la histerectomía puede representar un sitio de progresión de VaIN de alto grado a cáncer invasivo. <sup>12</sup>

### **Etiopatogenia**

Se acepta que el VPH es el agente causal del cáncer de vagina y de las lesiones de alto grado vaginal en aproximadamente el 70% y el 90% respectivamente. Estudios a nivel mundial hallan que el fenotipo de VPH más frecuente en la VaIN es el VPH 16 que se aísla en el 56% de los casos. Los 9 genotipos restantes más frecuentes son: VPH 18 (5.3%), VPH 52 (5.3%), VPH 73 (4.8%), VPH 33 (4.2%), VPH 59 (3.7%), VPH 56 (2.6%), VPH 51 (2.1%), VPH 6 (1.6%) y VPH 35 (1.6%). <sup>13</sup>

El concepto de infección VPH en sábana con afectación del tracto genital inferior y el riesgo de transformación neoplásica, es una hipótesis que basa la susceptibilidad para la infección por el VPH de esta región anatómica en el origen embriológico común del tercio superior de la vagina y del cérvix. Esta hipótesis explicaría que el tercio superior de la vagina sea la localización más frecuente de la VaIN y que muchas de estas lesiones sean multifocales o multicéntricas y se desarrollen de forma meta crónica o sincrónica con las neoplasias intraepiteliales de cuello uterino. Por otro lado, la incidencia de VaIN en pacientes histerectomizadas por patología benigna es mínima respecto a la observada en pacientes con histerectomía por CIN (alrededor del 1% vs al 40% a los 10 años del seguimiento). <sup>1,14</sup>

### **Clasificación y Topografía**

Similar a las lesiones en cérvix, existen tres grados de neoplasia intraepitelial vaginal según la profundidad de la afectación epitelial. Por lo general, la NIVA es más difícil de diagnosticar en comparación con NIC o NIVA, ya que la mayoría de las lesiones se localizan en el tercio superior de la vagina y, a menudo, es multifocal. La terminología de las lesiones vaginales precancerosas asociadas al VPH ha cambiado con el tiempo. En 2014, la clasificación de la OMS reemplazó la clasificación de tres niveles utilizada anteriormente (NIVA 1-3) con lesión intraepitelial escamosa (LIE). Este se divide en dos categorías: bajo grado (LIBG) y alto grado (LIAG). LIBG (VaIN 1) solo afecta el tercio

superior del epitelio y puede asociarse con VPH de bajo o alto riesgo y representa infecciones productivas o transitorias que pueden retroceder. Por el contrario, LIAG representa la transformación de infecciones de alto riesgo (anteriormente NIVA 2–3).<sup>12</sup>

Las mujeres con LIAG suelen ser asintomáticas y la mayoría de las mujeres tienen más de 60 años. LIAG se puede ver en mujeres más jóvenes, especialmente en personas inmunodeprimidas (VIH y pacientes trasplantadas).<sup>15</sup> La colposcopia con ácido acético y yodo de Lugol está indicada si una mujer tiene un frotis vaginal anormal y ninguna anomalía macroscópica. Las biopsias de áreas colposcópicamente anormales (áreas acetoblancas con punción y/o punción y mosaicismo) son esenciales para el diagnóstico.<sup>1</sup>

Se ha encontrado que el riesgo de progresión de LIAG a cáncer invasivo varía entre 2% y 12%.<sup>15</sup>

En el 80 % de los casos, NIVA involucra el tercio superior de la vagina y suele ser multifocal (60 %), principalmente en mujeres histerectomizadas por NIC 3 o CIS (80 %). Para explicar esta ubicación preferencial, se consideró el origen embriológico de la parte superior de la vagina y el cuello uterino en el contexto de lesiones cervicales relacionadas con el VPH sincrónicas o metacrónicas. Clínicamente, es posible reconocer cuatro situaciones: *de Novo* o encontrado solo; asociado con NIC o cáncer de cuello uterino invasivo; asociado con NIVA o cáncer de vulva invasivo; asociado con NIC o NIVA, o sus contrapartes invasivas.<sup>14</sup>

Histológicamente, las lesiones del epitelio escamoso de la vagina guardan una estrecha relación con las del cuello de útero. La primera descripción de VaIN se registró en los años treinta y durante muchos años se denominó carcinoma “in situ” de vagina. En los años cincuenta se utilizó el término “displasia” para referirse a las lesiones intraepiteliales de la vagina. Posteriormente, se asoció causalmente con el VPH, y las lesiones vaginales se graduaron según la alteración en la maduración del epitelio, en analogía con la clasificación de Richart para las lesiones cervicales. Se establecieron tres grados lesionales: displasia leve (VaIN 1), moderada (VaIN 2) y displasia grave o carcinoma “in situ” (VaIN 3).<sup>3</sup>

En el año 2012 el Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia consensuaron una nueva terminología “Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV Associated Lesions”, en adelante terminología LAST. Esta ha redefinido y fijado las categorías diagnósticas para todas las lesiones escamosas relacionadas con la infección por el VPH en el área ano genital. El objetivo de este consenso terminológico es mejorar la conducta clínica en estas pacientes y la comunicación entre patólogos y clínicos. La terminología LAST establece una clasificación dicotómica para las lesiones escamosas del tracto genital inferior atendiendo a la biología del VPH. Las infecciones activas y transitorias se relacionan con lesiones escamosas intraepiteliales de **bajo grado** (LSIL) y las infecciones persistentes y con capacidad de progresión neoplásica se relacionan con las lesiones escamosas intraepiteliales de **alto grado** (HSIL) consideradas verdaderas lesiones pre malignas. <sup>3</sup>

La terminología LAST recomienda usar LSIL y HSIL especificando entre paréntesis el término VaIN para referirse a las lesiones intraepiteliales de vagina. Esta terminología recientemente se ha aceptado como clasificación oficial de la IARC/WHO para los tumores del aparato genital femenino. En esta clasificación se abandona la categoría de displasia moderada que engloba lesiones de alto y bajo grado de difícil caracterización morfológica en base al estudio de hematoxilina y eosina. <sup>3</sup>

Las características histopatológicas de las Lesiones de bajo grado son: <sup>1</sup>

1. Alteraciones nucleares: incremento del tamaño nuclear, irregularidad de la membrana nuclear, incremento de la relación núcleo-citoplasma
2. Ausencia de maduración citoplasmática en el tercio inferior del epitelio escamoso.
3. Mitosis limitadas al tercio inferior
4. Presencia de células multinucleadas con tamaño nuclear aumentado y pleomorfismo, acompañado de halos perinucleares (coilocitos) y en ausencia de características de las lesiones de alto grado.
5. Condiloma acuminado o lesión papilar con características citopáticas por VPH.

Las características histopatológicas de las lesiones de alto grado son: <sup>1</sup>

1. Alteraciones nucleares: incremento del tamaño nuclear, irregularidad de la membrana nuclear, incremento de la relación núcleo-citoplasma
2. Ausencia de maduración citoplasmática que alcanza los dos tercios más superficiales.
3. Mitosis que se presentan en los dos tercios superiores.
4. Situaciones especiales:

a. Mitosis anómalas y atipia nuclear importante, referida a lesiones aparentemente de bajo grado que presentan una atipia nuclear muy marcada en el tercio inferior del epitelio con mitosis en cualquier altura del epitelio. Estas lesiones se consideran HSIL.

b. Lesión intraepitelial “delgada”: Hace referencia a lesiones intraepiteliales de menos de 10 células de espesor que presentan una proliferación basal inmadura importante o mitosis por encima de este estrato basal.

c. Lesión intraepitelial queratinizante. Lesiones con proliferación atípica importante, eosinofilia citoplasmática marcada y queratinización superficial anómala. Estas lesiones son más comunes en vulva y región perianal pero ocasionalmente se observan en la vagina.

### **Historia natural**

La historia natural en gran parte desconocida, se explica en parte por el hecho de ser una entidad poco frecuente, asintomática y que habitualmente se diagnostica de forma sincrónica o meta crónica con lesiones intraepiteliales de cérvix y/o vulva. Existen varias formas de presentación: <sup>1</sup>

- 1) de Novo, y sin asociarse a otras lesiones del tracto genital
- 2) asociada a CIN o cáncer de cérvix
- 3) asociada a neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN) o cáncer de vulva
- 4) asociada a CIN y VIN o sus respectivos homólogos invasivos.

En general, después del tratamiento de la VaIN, se estima que el porcentaje de recurrencia es de aproximadamente un 30%. <sup>4,6</sup> El principal factor de riesgo de recurrencia es la persistencia de la infección por VPH.<sup>9</sup> El riesgo de progresión de LSIL



(VaIN) a HSIL (VaIN) se estima en 5-30%.<sup>6,9</sup> El riesgo de progresión a cáncer de la VaIN en general se estima alrededor del 3%, o del 5-6% si nos referimos exclusivamente a HSIL (VaIN)<sup>6,9</sup>

La historia natural de la VaIN es muy diferente en el subgrupo de pacientes con histerectomía previa por CIN o cáncer de cuello de útero. Se estima que hasta el 20% de las mujeres tratadas por cáncer de cuello de útero desarrollarán una displasia vaginal, especialmente si la paciente ha realizado tratamiento con radioterapia. En estos casos la VaIN presenta un mayor riesgo de progresión e invasión oculta y una mayor tendencia a la recidiva tras tratamiento lo que debe ser tenido en cuenta en el momento de valorar el abordaje terapéutico de las mismas. Las mujeres tras histerectomía por CIN o con antecedente de cáncer de cuello de útero precisan controles ginecológicos a largo plazo (hasta 20 años), ya que el intervalo entre la cirugía y la aparición de VaIN oscila entre 4 y 13 años.<sup>6,9</sup>

El **diagnóstico** es histológico y una biopsia adecuada es esencial para excluir la invasión y guiar el manejo posterior.<sup>1</sup>

Indicaciones de vaginoscopía
Citología anormal tras una histerectomía
Citología anormal tras resección completa de NIC
Antecedente de exposición Dietilestilbestrol (DES)
Citología anormal no explicada tras colposcopia y estudio endocervical
Presencia de lesión vaginal palpable o visible a simple vista NIC en mujer inmunodeprimida
Leucorrea o sangrado vaginal de causa inexplicable
Previa a una histerectomía por persistencia de NIC

La mayoría de las pacientes son asintomáticas o pueden quejarse de un flujo vaginal inusual, por lo que el diagnóstico suele ser accidental. La aparición de sangrado o leucorrea sanguinolenta es un signo de sospecha de invasión.<sup>12</sup> Para realizar un diagnóstico correcto, es fundamental saber si las pacientes fueron sometidas a una histerectomía previa. En pacientes no histerectomizadas, las lesiones pueden ser locales

o multifocales, estas son bien definidas, planas o elevadas de diversos tamaños y con hiperqueratosis clínicamente notorias. <sup>15</sup> Una citología anormal, si la colposcopia no revela lesión exocervical ni endocervical, es conveniente realizar una vaginoscopia con tal de excluir la presencia de VaIN. La colposcopia debe examinar cuidadosamente no solo el cuello uterino, sino también toda la vagina. <sup>1</sup> Tras la aplicación de ácido acético (5%), las áreas acetoblancoas con patrón vascular en mosaico y puntuado parecen estar relacionadas con la presencia de lesiones de alto grado que se destacan tras la aplicación de la tinción de Lugol.<sup>15</sup> Todas las áreas sospechosas deben someterse a una biopsia para el diagnóstico histológico. <sup>1, 15</sup> La VaIN puede presentarse como una lesión única, pero en la mayoría de los casos aparece asociada a una lesión cervical o bien puede aparecer, en la cúpula vaginal, tras una histerectomía en pacientes con una lesión cervical previa. <sup>6</sup>

En 2011, la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) acordó una nomenclatura colposcópica internacional revisada de la vagina. En pacientes histerectomizadas por NIC, se debe sospechar el diagnóstico de VaIN tras un Papanicolaou anormal y se debe realizar citología regularmente una vez al año durante al menos 4-10 años. <sup>3</sup>

La sensibilidad de la prueba de Papanicolaou después de la histerectomía es superior al 80 %. <sup>14</sup> La colposcopia de la cúpula vaginal después de una histerectomía total es más difícil que con un cuello uterino intacto, ya que la NIVA después de la histerectomía ocurre comúnmente en la línea de sutura vaginal y en los ángulos vaginales, que son difíciles de visualizar. <sup>1</sup>

Se han reportado porcentajes de regresión de 13 a 78%, persistencia de 13 a 88%, progresión de 2 a 9% y recurrencia de 33%.<sup>6</sup>

Los patrones colposcópicos que sugiere la existencia de una lesión de bajo grado (VaIN) son el epitelio acetoblanco plano o levemente sobreelevado con superficie lisa o micropapilar de bordes netos o indefinidos y de tamaño variable, desde unos milímetros a varios centímetros. <sup>1</sup> El escaso blanqueamiento con acético dificulta su distinción

respecto al de la mucosa vaginal normal. El patrón vascular es infrecuente y suele tratarse de un punteado fino, uniforme y con distancia intercapilar pequeña. La ausencia o débil captación de yodo permite su fácil detección con este procedimiento. El patrón de tinción con Lugol heterogéneo es típico de las lesiones de alto grado (VaIN) mientras el color amarillo mostaza homogéneo se asocia tanto a lesiones de bajo como de alto grado. <sup>15</sup>

Las lesiones de LSIL (VaIN) son generalmente multifocales y pueden ser difusas por toda la vagina. Las características colposcópicas de la HSIL (VaIN) son similares a las observadas en las HSIL cervicales, excepto que raramente se hallan áreas de mosaico en la vagina. Las áreas de HSIL (VaIN) suelen ser sobreelevadas con una superficie plana o rugosa, o con hiperqueratosis o áreas erosivas. Sus bordes tienden a ser netos. La característica más destacada de la HSIL (VaIN) es su coloración acetoblanca, que se hace más opaca y densa cuanto más grave es la lesión. Esta característica impide la visualización de la vascularización subyacente. A mayor magnificación y cuando se desvanece el efecto del acético a veces es posible ver un punteado más o menos grueso localizado en la zona de la lesión que sugiere la existencia de cambios vasculares. Estos aparecen tarde en el proceso de la carcinogénesis y si son muy aparentes son sospechosos de invasión. <sup>1</sup>

A diferencia de las lesiones de bajo grado que suelen ser multifocales, la HSIL (VaIN) suele ser unifocal. <sup>1</sup>

Características colposcópicas de sospecha de invasión:

- La presencia de vasos atípicos son el signo principal de sospecha de invasión.
- La ulceración
- Existencia de áreas de necrosis, o muy exofíticas
- Presencia de nódulos y la friabilidad

Cualquiera de estos signos obliga a realizar una biopsia o una excéresis completa de la lesión con tal de excluir la invasión y contraindica cualquier tratamiento destructivo.

La biopsia vaginal dirigida mediante vaginoscopía es el único método que nos permite la confirmación diagnóstica de la VaIN. La profundidad de 1.5 – 3 mm es suficiente puesto que en la vagina no hay tejido glandular. <sup>1,15</sup>

## **Tratamiento**

La NIVA de alto grado es un precursor del cáncer y el riesgo de progresión a malignidad, reportado hasta en un 12%, lo que amerita intervenciones terapéuticas médicas y quirúrgicas. Según la guía FIGO, el tratamiento de la NIVA depende del grado histológico. Como la NIVa1 suele remitir espontáneamente, no requiere tratamiento. Por otro lado, NIVA 2 y 3 requieren un tratamiento activo. <sup>8</sup>

Debido a la rareza de la enfermedad, no existe un tratamiento ampliamente aceptado. <sup>1</sup> El tratamiento se puede individualizar y adaptar según la experiencia de los médicos, las preferencias de los pacientes, la extensión de la enfermedad y las modalidades de tratamiento anteriores o las recurrencias, ya sea únicamente con seguimiento sin tratamiento, la administración de agentes tópicos, láser, la radiación, la escisión de la lesión y la resección vaginal. <sup>1</sup> Cuando el tratamiento quirúrgico no es factible, los agentes tópicos son una modalidad de tratamiento médico alternativo, especialmente en el caso de mujeres jóvenes donde se debe preservar la longitud y función vaginal o cuando se encuentran lesiones multifocales y múltiples recurrencias.

Hasta la fecha, se han recomendado varias modalidades de tratamiento para el tratamiento con NIVA, aunque con tasas de regresión relativamente altas. La intervención quirúrgica convencional y la vaporización con láser de CO<sub>2</sub> constituyen las opciones de tratamiento más aceptadas y utilizadas, pero asociadas a elevadas tasas de recurrencia y morbilidad postoperatoria. <sup>10</sup> Las opciones de tratamiento para la NIVA deben adaptarse individualmente, dada la distribución de la enfermedad (focalidad, ubicación) y las comorbilidades de las pacientes, pero deben enfatizar el tratamiento conservador para la displasia vaginal de bajo grado. <sup>10</sup>

Las lesiones de bajo grado comprobadas por biopsia se pueden seguir solo con observación (repetición de frotis y colposcopia), especialmente si las mujeres tienen cepas no oncogénicas de VPH, en una cohorte estadounidense el 54% tenía enfermedad

recurrente, progresiva o persistente, también encontraron que el 73 % de las VaIN 1 tratadas recidivó, persistió o progresó, aunque las cifras fueron pequeñas. Sin embargo, en cohorte en el Reino Unido, casi el 97 % se manejó con éxito de forma conservadora, lo que sugiere que pueda deberse a la naturaleza multifocal de la enfermedad, la inaccesibilidad de algunas áreas de la mucosa vaginal después de la histerectomía y la incertidumbre sobre el seguimiento óptimo.<sup>16</sup>

Las diversas modalidades de tratamiento para las lesiones LIAG incluyen ablación con láser, escisión quirúrgica y tratamientos tópicos como imiquimod y quimioterapia tópica con 5-fluorouracilo (5FU).<sup>10</sup> La elección del tratamiento depende del número y la ubicación de las lesiones, y del grado de sospecha de un cáncer invasivo, así como de la disponibilidad de varias opciones de tratamiento, el costo del tratamiento y la habilidad del médico tratante. La terapia tópica es una opción común de próxima línea para el tratamiento de VaIN, especialmente para lesiones recurrentes y multifocales. La terapia tópica puede aplicar los agentes a toda la mucosa vaginal y brindar una buena cobertura en los casos que involucran VaIN multifocal y VaIN en los pliegues y recovecos de la vagina. Imiquimod es una opción razonablemente eficaz y bien tolerada para el tratamiento de VaIN.<sup>17</sup>

Las ventajas de la escisión de LIAG de la vagina es que proporciona una descripción patológica del tejido extirpado, especialmente cuando existe la sospecha de microinvasión en la evaluación colposcópica. La mayoría de las lesiones LIAG están en la bóveda o en el tercio superior de la vagina y la escisión es ideal en esta situación. La morbilidad puede estar asociada a la proximidad de estructuras como la vejiga y el recto, así como la dispareunia asociada como resultado del acortamiento y la estenosis vaginal. Las mujeres deben recibir un amplio asesoramiento antes de la operación.<sup>18</sup>

La vaporización con láser es una opción alternativa a la escisión, especialmente para lesiones multifocales. Dado que no hay una muestra histológica con este procedimiento, es imperativo asegurarse de que no haya preocupación por el cáncer.<sup>1</sup>

El imiquimod (aplicado tópicamente en cremas o tampones con fármacos) es un modulador de la respuesta inmunitaria que activa la respuesta inmunitaria innata y

posteriormente induce factores proinflamatorios como los interferones. Proporciona un método alternativo no invasivo y seguro para el tratamiento de mujeres con HSIL vaginal, especialmente mujeres jóvenes con lesiones multifocales o mujeres mayores que desean evitar las modalidades quirúrgicas. Los estudios sobre imiquimod son pocos, pero un ensayo controlado aleatorizado (ECA) reciente, así como una revisión sistemática y un meta análisis (incluido este ECA) encontraron que este es un tratamiento seguro y eficaz con tasas de regresión similares a las del láser. Las tasas de eliminación del VPH fueron superiores al 50 %, lo que fue superior al láser.<sup>19</sup>

La **aplicación tópica de 5FU** se ha utilizado en un esfuerzo por evitar los efectos adversos mutiladores de la escisión y la ablación con láser. Estudios más antiguos han demostrado una eficacia comparable a la del láser y la escisión. Sin embargo, estos son de naturaleza retrospectiva con números pequeños. Un estudio retrospectivo reciente revisó la tasa de recurrencia en 576 mujeres tratadas con 5FU tópico, escisión o ablación con láser.

Los factores estadísticamente significativos que contribuyeron a la recurrencia y progresión fueron la presencia de positividad para VPH de alto riesgo y la modalidad de tratamiento.

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un fármaco antimetabolito citotóxico, antagonista de la pirimidina que bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico impidiendo su conversión a ácido timidílico. Su eficacia radica en que se une de forma irreversible a la enzima timidilato sintasa, esencial para la síntesis de nucleótidos de timina. La carencia de timina bloquea la replicación del ADN, impidiendo la división celular. El mecanismo de la citotoxicidad del 5-FU se ha atribuido a la incorporación errónea de fluoronucleótidos en el ARN y el ADN y la inhibición de la enzima timidilato sintasa sintética de nucleótidos.<sup>20</sup>

### **Indicación**

El 5-FU es una opción de tratamiento no quirúrgico alternativa eficaz, cuando se utiliza como tratamiento de primera y segunda línea en mujeres con NIVA o según la AEPCC en lesiones multifocales, muy extensas sin sospecha de invasión.<sup>1</sup>

La eficacia del 5-FU tópico oscila entre el 30 % y el 90 %, este tratamiento no es efectivo sobre el epitelio displásico de la cicatriz de la cúpula vaginal después de la histerectomía porque el fármaco no puede llegar a él. <sup>1</sup>

La **presentación** es en crema al 5% aplicada por el ginecólogo 1 vez por semana durante 6-10 semanas. Se recomienda colocar un tampón vaginal después de la aplicación de 5-FU que se retirará a las 24 horas o proteger la vulva con vaselina para evitar la vulvitis por contacto con la crema.

**Efectos adversos** los síntomas más frecuentes después de la aplicación de la crema incluyeron flujo vaginal, sensación de escozor y dispareunia, la inflamación o la erosión epitelial. Esto generalmente se atribuye a una alta concentración de crema y/o a una formulación inadecuada del vehículo que provoca irritación. Sin embargo, a pesar de la extensa erosión epitelial, debe reconocerse que el 5-FU destruye únicamente el epitelio anormal, por lo que tiene una ventaja sobre el tratamiento quirúrgico o la vaporización con láser de CO<sub>2</sub>. Una aplicación prolongada de 5-FU (más de 10 semanas) puede provocar la cronificación de las úlceras vaginales secundarias al tratamiento en alrededor del 10% de las pacientes. En casos muy severos la resolución de estas úlceras puede requerir su escisión y cierre quirúrgico. Se ha descrito la aparición de metaplasia columnar o adenosis vaginal, similar a la que produce la exposición al Dietilestilbestrol, sin que se conozca exactamente su repercusión clínica. También se han descrito reacciones de fotosensibilización con rash maculopapular y prurito por lo que se aconseja utilizar foto protección adecuada y evitar la exposición al sol durante el tratamiento.

El 5-FU está contraindicado durante el embarazo, clasificándose en la categoría X. Se han descrito abortos y defectos septales tras su aplicación en mucosas durante la gestación. Uno de los aspectos de mayor controversia de la neoplasia intraepitelial vaginal es la elección del tratamiento. Con base en la bibliografía internacional, el tipo de tratamiento para cada lesión debe individualizarse para evitar la progresión a cáncer. El tratamiento de las pacientes incluidas en este estudio se indicó según los criterios referidos en el apartado de material y métodos y también en función del criterio médico de acuerdo con la uni o multifocalidad, localización de la lesión, actividad sexual, experiencia del operador e incluso preferencia de la paciente. <sup>10</sup>

No existe consenso sobre el seguimiento más adecuado, tras el tratamiento; hay varias prácticas de seguimiento en diferentes centros. En general, se ha sugerido realizar esquemas de seguimiento similares a los utilizados para la NIC. Una prueba de VPH negativa y una citología (prueba conjunta) pueden considerarse una prueba de curación. Posterior a realizar el manejo terapéutico, se realizará el primer control a los 6 meses con citología y se recomienda prueba VPH para no tener elementos de confusión por la etapa de cicatrización.<sup>1</sup> Si hay una respuesta completa a la terapia y no hay nuevas lesiones a los 6 meses y 12 meses de seguimiento, los pacientes deben ser monitoreados por citología anual o cada 2 años con pruebas conjuntas.<sup>26</sup>

Debido a la rareza de la enfermedad, no existe un tratamiento ampliamente aceptado. No existe un acuerdo unánime sobre cuál es el mejor método de tratamiento de VaIN. El tratamiento debe ser individualizado, en función de las características de cada paciente, enfermedad y procedimientos terapéuticos previos. La elección del tratamiento depende de:

1. Características de los pacientes (edad, paridad, estado inmunitario, actividad sexual)
2. Tipo de lesión (gravedad y localización de la lesión, extensión de la enfermedad, multicentricidad)
3. Tratamiento previo (tratamiento de VaIN, histerectomía por HSIL de cuello uterino, irradiación previa).

Las lesiones de bajo grado de la vagina se consideran expresiones de infección por VPH con un bajo riesgo de progresión y un alto potencial de regresión espontánea. Los estudios que incluyen el enfoque observacional de VaIN 1 han demostrado que retrocedió espontáneamente sin tratamiento en 48.8 a 88% de los casos. Las lesiones de alto grado de la vagina tienen potencial premaligno y deben tratarse. Los estudios de pacientes con HSIL de la vagina que fueron monitoreadas sin ningún tratamiento informaron una progresión a cáncer invasivo que va del 9% al 50% de los casos.<sup>1,26</sup>

El tratamiento se puede individualizar y adaptar según la experiencia de los médicos, las preferencias de los pacientes, la extensión de la enfermedad y las modalidades de



tratamiento anteriores o las recurrencias. Cuando el tratamiento quirúrgico no es factible, los agentes tópicos son una modalidad de tratamiento médico alternativo, especialmente en el caso de mujeres jóvenes donde se debe preservar la longitud y función vaginal o cuando se encuentran lesiones multifocales y múltiples recurrencias.<sup>26</sup>

Durante la última década, ha habido una tendencia general hacia tratamientos más conservadores para VaIN, el 5-fluorouracilo parece ser una opción terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de la VaIN con mínimos efectos adversos. Es económico y no requiere equipo específico ni anestesia. Por lo tanto, debe considerarse como una opción de tratamiento conservador alternativo, que conduce a intervenciones menos agresivas, especialmente entre mujeres jóvenes con lesiones multifocales. También podría usarse antes o después de otras modalidades de tratamiento para disminuir la probabilidad de recurrencia.<sup>20</sup>

### **Estudios relacionados**

El meta análisis realizado en 2018 proporciona la primera evidencia combinada para respaldar la eficacia del 5-FU para el tratamiento. El 5-fluorouracilo parece ser una opción terapéutica eficaz y segura en el tratamiento con mínimo efectos adversos. Es económico y no requiere equipo específico ni anestesia. Por lo tanto, debe considerarse como una opción de tratamiento conservador alternativo, que conduce a intervenciones menos agresivas y mórbidas, especialmente entre mujeres jóvenes con lesiones multifocales. También podría usarse antes o después de otras modalidades de tratamiento para disminuir la probabilidad de recurrencia.<sup>20</sup>

Dodge realizaron una revisión retrospectiva de 121 mujeres con VAIN después de confirmar el diagnóstico histológico. Se registraron los datos demográficos de los pacientes, las características clínicas y los resultados de la terapia. Los factores que afectan la recurrencia. La edad promedio de los pacientes fue de 35,0 (+/-17), el 41% de los pacientes fumaban, el 39% tenían antecedentes de infección por el virus del papiloma humano, el 27% tenían antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, el 22% tenían antecedentes de cirugía por cáncer de cuello uterino intraepitelial, neoplasia (CIN), y el 23% se sometió a histerectomía total. El tercio superior de la vagina fue el sitio más

común de VAIN y el 61% de las lesiones fueron multifocales. La neoplasia intraepitelial (VIN) cervical y vulvar asociada estuvo presente en 65 y 10%, respectivamente. Las recurrencias de VAIN y la progresión a cáncer vaginal invasivo ocurrieron en 33 y 2 %, respectivamente. Las recurrencias después de la vaginectomía parcial, el láser y el 5-fluorouracilo fueron del 0, 38 y 59 %, respectivamente ( $p = 0,0001$ ). La multifocalidad y el método de tratamiento fueron predictores independientes significativos de recurrencias de VAIN (odds ratio 3,3, IC del 95 % 1,2, 9,2,  $P = 0$ ).<sup>21</sup>

Krebs y cols revisaron los registros de 59 mujeres con neoplasia intraepitelial vaginal de grados 2 y 3 para definir el papel de la ablación con láser de CO<sub>2</sub> y el 5-fluorouracilo (5-FU) tópico en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial vaginal. Los pacientes de cada grupo de tratamiento eran comparables en sus características personales y en la distribución y gravedad de las lesiones. Treinta y un pacientes usaron 5-FU profiláctico. El setenta y ocho por ciento de todas las pacientes estaban libres de neoplasia intraepitelial vaginal en el primer examen de seguimiento. Los resultados del tratamiento no fueron influenciados por el grado de la lesión o la exposición previa a la radiación del paciente. El 5-FU tópico pareció ser tan eficaz como el láser. Las aplicaciones periódicas de 5-FU (una vez a la semana durante 10 semanas) fueron tan efectivas como la aplicación continua de 5-FU (tres cursos de 7 días con 1 semana de diferencia).<sup>22</sup>

Ballon y cols evaluaron doce pacientes con neoplasia intraepitelial vaginal recibieron terapia tópica con crema de 5-fluorouracilo al 5%. Seis pacientes tenían carcinoma in situ, 5 displasia moderada y 1 displasia leve. Cinco pacientes respondieron a 1 ciclo de tratamiento. Seis pacientes requirieron 2 y 1 paciente requirió 3 cursos de terapia para responder. Tres pacientes desarrollaron neoplasia intraepitelial vaginal recurrente 11 a 16 meses después de la terapia y fueron tratadas nuevamente con 5-fluorouracilo tópico. Se produjo irritación vaginal en todas las pacientes, pero se limitó a la duración del ciclo de tratamiento.<sup>23</sup>

Murta y cols con el objetivo fue estudiar las características clínico-terapéuticas de los pacientes con VAIN. Se realizó un estudio retrospectivo de todos los casos de pacientes, que acudieron a consulta externa entre 1993 y 2003, con diagnóstico de VAIN. Durante este período se realizaron 84.293 frotis de Papanicolaou (triple colección) y se

diagnosticó un total de 33 (50,32±11,5 años) pacientes con VAIN. Entre estas pacientes, veintiséis (78,8%) eran blancas, 17 (51,5%) fumadoras y 23 (69,6%) habían sido hysterectomizadas previamente. Las indicaciones de hysterectomía previas a la aparición de VAIN se encontraron en 20 casos (87%) de neoplasia cervical intraepitelial o invasiva (NIC), y en dos (8,6%) casos tras mioma uterino. La mediana de tiempo transcurrido entre la hysterectomía y la aparición de VAIN fue de 41 meses. Trece (39,4%), 11 (33,3%) casos fueron, respectivamente, VAIN II y III. Veintiocho pacientes (84,8%) presentaron una lesión única en el tercio superior de la vagina. El hallazgo más frecuente fue la presencia de epitelio blanco en 17 pacientes (51,5%). Diez de 16 casos sometidos a la aplicación tópica de 5-fluorouracilo (5-FU) lograron la remisión.<sup>24</sup>

Hace más de una década González y cols en la Clínica de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior, Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social estudiaron con el propósito de determinar la efectividad del 5-fluorouracilo (5-FU) en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN) 30 pacientes con una edad media de 54 años y diagnósticos previos a partir de registros revisados y láminas de histopatología seleccionadas de un grupo de 65 pacientes con VAIN de 1980 a 1998. Veintiocho (93%) pacientes con VAIN tenían neoplasia escamosa ano genital previa o concurrente, incluidos 5 con carcinoma cervical invasivo y 23 con neoplasia intraepitelial cervical. En 23 de 30 pacientes tratados (77%), la VAIN entró en remisión después de un solo tratamiento; en 3 (10%) entró en remisión después de dos tratamientos; 3 (10%) tenían VAIN 3 recurrente; y en 1 (3%) progresó a cáncer vaginal invasivo. El tratamiento fue bien tolerado. Concluyendo que el 5-FU es una opción de elección para el tratamiento de la VAIN. Es eficaz, con efectos de deslizamiento mínimos. Su uso debe limitarse al tratamiento de VAIN extensiva o multifocal de alto grado.<sup>25</sup>

Únicamente en un estudio reciente mexicano realizado por Veloz y cols en el HGO 3 en 2015 realizaron un estudio observacional y analítico y establecieron grupos según la categoría de VAIN evaluando y comparando la remisión, persistencia, recurrencia o progresión de la enfermedad según el tratamiento recibido, con un seguimiento de 1 año. Se incluyeron 137 pacientes entre 20 y 81 años (edad media: 52,49 años). El 74% de las

pacientes tenían antecedentes de lesiones cervicales pre malignas o malignas. Setenta y cuatro pacientes tenían VAIN I, 34 pacientes tenían VAIN II, 22 pacientes tenían VAIN III y hubo siete casos de carcinoma vaginal in situ. Cincuenta y ocho pacientes fueron tratados con electrocoagulación, 55 pacientes recibieron tratamiento con 5-FU, 16 pacientes recibieron tratamiento combinado y ocho pacientes recibieron manejo expectante. El 63 % de los pacientes presentó remisión total de la lesión, el 34 % persistió y el 3 % mostró progresión, y no hubo casos de recurrencia. Los resultados fueron mejores en pacientes con VAIN I tratados con 5-FU (mayor porcentaje de remisión  $p = 0,026$ ), para el resto de categorías de VAIN. <sup>10</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La neoplasia intraepitelial vaginal es poco frecuente, ya que solo representa del 0.4% al 1% de todas las neoplasias intraepiteliales del aparato genital femenino. Existe una asociación con neoplasia intraepitelial cervical o neoplasia intraepitelial vulvar de 30% a 80%, se asoció con NIC en el 65 % y con neoplasia intraepitelial vulvar en el 10 %.

La incidencia de esta patología en mujeres con histerectomía previa por patologías uterinas benignas es de alrededor del 1.3% en 10 años; en comparación con las pacientes que se sometieron a una histerectomía como tratamiento de una neoplasia intraepitelial cervical que va desde 1% a 7%. A pesar de su baja incidencia, la NIVA es una enfermedad importante por el riesgo de progresión a carcinoma invasivo de vagina.

Hasta la fecha, se han recomendado varias modalidades de tratamiento para el tratamiento con NIVA, aunque con tasas de regresión relativamente altas. La intervención quirúrgica convencional y la vaporización con láser de CO<sub>2</sub> constituyen las opciones de tratamiento más aceptadas y utilizadas, pero asociadas a elevadas tasas de recurrencia y morbilidad postoperatoria. Las opciones de tratamiento para la NIVA deben adaptarse individualmente, dada la distribución de la enfermedad (focalidad, ubicación) y las comorbilidades de las pacientes, pero deben enfatizar el tratamiento conservador para la displasia vaginal de bajo grado.

En nuestro servicio no existe información reportada del tratamiento tópico con 5 FU y seguimiento de las pacientes con neoplasia intraepitelial vaginal por lo que conocer los resultados y el tipo de manejo que se está brindando; ayudará a estandarizar el tratamiento para la NIVA y así tener un adecuado control y manejo de la enfermedad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El tratamiento conservador de la Neoplasia intraepitelial vaginal debe ser individualizado y debe realizarse la operación más conservadora que resulte en la curación de la enfermedad, al mismo tiempo disminuir el riesgo de progresión o persistencia de la patología; el seguimiento de cada paciente en el servicio se realizó mediante vigilancia colposcópica cada 6 meses y citológica anual, en un periodo de 2 años posterior a terminar el tratamiento.

Las diversas modalidades de tratamiento para las lesiones incluyen ablación con láser, escisión quirúrgica y tratamientos tópicos como imiquimod y quimioterapia tópica con 5-fluorouracilo (5FU). La elección del tratamiento depende del número y la ubicación de las lesiones, y del grado de sospecha de un cáncer invasivo, así como de la disponibilidad de varias opciones de tratamiento, el costo del tratamiento y la habilidad del médico tratante. La terapia tópica es una opción común de próxima línea para el tratamiento de VaIN, especialmente para lesiones recurrentes y multifocales. La terapia tópica puede aplicar los agentes a toda la mucosa vaginal y brindar una buena cobertura en los casos que involucran VaIN multifocal y VaIN en los pliegues y recovecos de la vagina.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la experiencia de 5 años del tratamiento con 5 fluoracilo en la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

Describir la experiencia de 5 años del tratamiento con 5 fluoracilo en la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”.

### **Objetivos específicos:**

Describir:

- 1) La frecuencia del tratamiento tópico con 5-fluoracilo de la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA)
- 2) La frecuencia de los grados histológicos del NIVA tratados con 5 FU
- 3) El número de aplicaciones de 5-FU de las pacientes con NIVA que recibieron tratamiento y que tuvieron progresión
- 4) El número de aplicaciones de 5-FU de las pacientes con NIVA que recibieron tratamiento y que tuvieron regresión
- 5) El número de aplicaciones de 5-FU de las pacientes con NIVA que recibieron tratamiento y que tuvieron persistencia
- 6) La cantidad de pacientes con NIVA que recibieron tratamiento, que tuvieron progresión y el tiempo de la misma, con revisión colposcópica y con citología cada 6 meses por un periodo de 2 años.
- 7) La cantidad de pacientes con NIVA que recibieron tratamiento y que tuvieron regresión
- 8) La cantidad de pacientes con NIVA que recibieron tratamiento y que tuvieron persistencia
- 9) La cantidad de pacientes con NIVA que recibieron tratamiento y que tuvieron progresión
- 10) La presencia de complicaciones de la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) tratadas con 5-FU

## **HIPÓTESIS**

La cantidad de pacientes con NIVA que recibieron tratamiento con 5 fluoracilo y que tuvieron persistencia es mayor al 20%



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

Diseño del estudio: transversal

En relación con el método de estudio: observacional

En relación con el tipo de análisis: descriptivo

En relación con la temporalidad: retrospectivo

### **Lugar y duración**

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de las pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial vaginal en el archivo físico y electrónico de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” desde enero del año 2017 hasta diciembre del 2021 de acuerdo a los criterios de inclusión.

### **Universo de trabajo.**

Mujeres mayores de 18 años que acudieron a atención médica con diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial vaginal, que fueron manejadas con 5 FU que egresaron de la consulta desde enero del año 2017 hasta diciembre del 2021 y que cumpla con los criterios de inclusión.

### **Lugar o sitio del estudio.**

Este estudio se realizó en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”, en la Ciudad de México.

### **Criterios de selección.**

#### *Criterios de inclusión*

1. Mujeres de 18 años o más con diagnóstico de neoplasia intraepitelial vaginal confirmado por histopatología, con muestreo realizado en UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3.
2. Haber recibido manejo con 5 fluoracilo
3. Existencia de expediente clínico completo.

4. Contar con el tipo de procedimiento realizado, complicaciones, seguimiento.
5. No haber sido tratada fuera de la institución.

#### *Criterios de exclusión*

1. Otros tipos histológicos: neoplasia intraepitelial cervical, neoplasia intraepitelial vulvar.
2. Mujeres que recibieron tratamiento inicial con imiquimod, y/o algún tratamiento diferente.
3. Pacientes con diagnóstico de cáncer.

#### **Muestreo y tamaño de la muestra:**

Por censo de todas aquellas pacientes con diagnóstico por histopatología positivo para neoplasia intraepitelial vaginal de un periodo comprendido del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021 que cumplan con los criterios de selección (aproximadamente 20 por año).

#### **Procedimiento:**

Previa autorización por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación en Salud de la UMAE, para la recolección de datos de este protocolo de investigación el Dr. José Luis López y la Dra. Alejandra Bravo Figueroa se realizaron los siguientes pasos:

1. Revisión de los expedientes de consulta externa del servicio de colposcopia en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social del periodo enero 2017 a diciembre de 2021
2. Se identificó a todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión
3. Revisión del expediente clínico de los participantes para integración de los datos.
4. Se capturaron y analizaron la información con el uso del paquete estadístico SPSS versión 20.0 para plataforma de Windows.
5. Se redactó el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

## Operacionalización de las variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Grado de la Neoplasia intraepitelial vaginal	Es una lesión pre invasora, se define por la presencia de atipia de células escamosas sin invasión <sup>1</sup>	En base al registro obtenido a partir del expediente clínico y será registrado en base al reporte histopatológico	Cualitativa nominal	1. NIVA bajo grado 2. NIVA alto grado
Edad	Número de años cumplidos según la fecha de nacimiento.	Se definió como la edad cumplida en años al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Años
Tiempo de evolución	Condición temporal que ha transcurrido desde que iniciaron los síntomas de un paciente	Según las notas clínicas de ingreso, tiempo en meses desde la primera presentación de síntomas de lesión vaginal hasta el momento de la primera consulta en el servicio de colposcopia	Cuantitativa continua	Meses
Síntomas clínicos	Aparición de datos referidos por el paciente asociados a anomalía en la presentación biológica de los procesos fisiológicos	En base al registro obtenido a partir del expediente clínico y será registrado en base a la ausencia o confirmación del diagnóstico	Cualitativa nominal	1. Flujo vaginal 2. Sangrado o leucorrea sanguinolenta 3. Prurito 4. Otra Combinaciones (especifique)

<b>Esquema de tratamiento 5 FU</b>	Selección de fármacos establecidos para la resolución de una patología	En base al registro obtenido a partir del expediente clínico y será registrado en base al reporte de número de dosis administradas de 5 FLUORACILO	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Más de 10 aplicaciones</li> <li>2. 10 o menos</li> </ol>
Localización	Proceso para determinar o marcar la ubicación o el sitio de una lesión o enfermedad. También puede referirse al proceso de mantener una lesión o enfermedad en una ubicación o sitio específico	En base al registro obtenido a partir del expediente clínico y será registrado en base a la confirmación del diagnóstico	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cúpula vaginal</li> <li>2. Fondo de saco</li> <li>3. Pared lateral izquierda</li> <li>4. Pared lateral derecha</li> <li>5. Pared anterior</li> <li>6. Pared posterior</li> <li>7. Combinaciones (describa)</li> </ol>
Regresión	Si la lesión desapareció, habitualmente después de un período durante el cual no se pudo detectar.	Se define como ausencia de enfermedad maligna posterior a 6 meses de período libre de enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	Si/no
Progresión	Se entiende como progresión, el paso de una lesión pre maligna a un cáncer invasor de vagina.	Se entiende como progresión, el paso de una lesión pre maligna a un cáncer invasor de vagina. En un período de seguimiento en las consultas de 1 a 24 meses.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/no Especificar mes

Persistencia	Se entiende como permanencia de la lesión tratada tras el tratamiento la evidencia del mismo grado de lesión vaginal después de realizar tratamiento o seguimiento mediante observación.	Se entiende como mantenimiento de la lesión tras el tratamiento la evidencia del mismo grado de lesión vaginal después de realizar tratamiento o seguimiento mediante observación En un periodo de seguimiento en las consultas de 1 a 24 meses.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/no Especificar mes
Complicaciones del tratamiento	Eventos adversos identificados en el seguimiento a un esquema de farmacoterapia establecido	Efectos no deseados identificados en la evolución del tratamiento de cada paciente.	Cualitativa nominal	1.Ninguna 2. Dolor 3. Sinequias 4. Sangrado 5.Irritación 6. Inflamación 7. dispareunia 8. Combinacion (especificar)

### **Análisis estadístico.**

Se utilizó estadística descriptiva, como medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar), para las variables cuantitativas continuas y discretas si la distribución de los datos es paramétrica (datos con distribución normal); o mediana y rango intercuartilar si la distribución de los datos es no paramétrica (distribución no normal). La prueba de normalidad se determinará a través del estadístico de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables nominales se realizará por medio de frecuencias (n) y proporciones (%).

El programa estadístico de apoyo que se utilizó para realizar el análisis será el SPSS v25. La presentación de resultados se realizará por medio de tablas según los datos registrados.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Se realizó previa autorización del Comité de Investigación en Salud 3504 y Comité de Ética en Investigación en Salud 35048.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como SIN RIESGO y no se realizó en una población vulnerable.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos de pacientes ya dadas de alta en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto (artículo 32, Declaración de Helsinki, Actualización 2013), proponemos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado.

Las pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, como beneficio al conocimiento médico se espera que los resultados nos permitan un mayor conocimiento de el uso de abordaje médico en la patología. Dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

En todo momento se preservó la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior

aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta exprofeso para tal fin.

La muestra estuvo conformada por todas las pacientes que cumplan los criterios de selección.



## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos humanos:**

El investigador responsable, Dr. José Luis López López, es médico especialista en Ginecología y obstetricia, subespecialista en el área de Oncología Ginecológica, con 12 años de experiencia clínica, profesor adjunto en el área de Ginecología, con propedéutico de investigación de 200 horas y autor de 12 tesis de posgrado.

### **Recursos físicos**

Los recursos físicos incluyen, y se dispone de los registros clínicos. Los gastos por paquetes estadísticos, equipo de cómputo, hojas blancas e impresoras correrán a cargo de los investigadores, no requiriéndose material ni recursos financieros.

**Infraestructura:** El hospital sede de la investigación cuenta con los recursos físicos y la infraestructura necesaria para la realización de la investigación incluyendo la disponibilidad de los expedientes clínicos en papel y en medio electrónico.

### **Financiamiento**

Ninguno. Los gastos que pudiera generar el proyecto serán cubiertos por los autores.

### **Factibilidad**

Este estudio es factible por que se cuenta con el número adecuado de pacientes para su realización, con los expedientes físicos disponibles, así como información completa de estudios de patología, registros quirúrgicos, valoraciones clínicas posteriores y seguimiento de las pacientes en esta unidad, 20 casos promedio al año

## RESULTADOS

En el presente estudio de un universo de 205 pacientes, 115 mujeres cumplieron con los criterios de inclusión, de las cuales 90 fueron eliminadas por haberse sometido a diferente tratamiento como láser, esferolisis, vigilancia o diagnóstico inicial de cáncer, conformandose de este modo una población de estudio de 115 pacientes.

Tabla 1. Características generales de la muestra

Variable	Frecuencia (%) Mediana (RIQ)
Edad al diagnóstico, años (rango intercuartílico)	51 (RIQ 36-61)
Grado histológico observado n(%)	
Bajo grado	62 (53.9%)
Alto grado	53 (46.1%)
Síntomas al diagnóstico n(%)	
Prurito	11 (9.6%)
Sangrado	3 (2.6%)
Ninguno	101 (87.8%)
Tiempo desde el primer síntoma al diagnóstico, meses. Mediana (rango intercuartílico)	6 (RIQ 0-12)

Respecto a las características generales de la muestra, se encontró que las pacientes tuvieron una mediana de edad al diagnóstico de 51 años, predominó el grado histológico de bajo grado (53.9%), respecto a los síntomas al diagnóstico el más prevalente fue ninguno (87.8%), seguido de prurito (9.6%) y finalmente sangrado (2.6%), en cuanto al tiempo desde el primer síntoma al diagnóstico tuvo una mediana de 6 meses.

Tabla 2. Características del tratamiento

Variable	Frecuencia (%) Mediana (RIQ)
Número de aplicaciones, mediana (rango intercuartílico)	10 (RIQ 10-10)
Más de 10 aplicaciones n (%)	14 (12.2%)
10 aplicaciones o menos	101 (87.8%)
Localización de la lesión-aplicación	
Cúpula	33 (28.7%)
Fondo de saco	4 (3.5%)
Pared lateral izquierda	7 (6.1%)
Pared lateral derecha	18 (15.7%)
Pared posterior	1 (0.9%)
Combinaciones	52 (45.2%)

En lo que respecta a las características del tratamiento, el número de aplicaciones tuvo una mediana de 10, mientras que en el 87.8% se tuvo un esquema de 10 aplicaciones o menos, en cuanto a la localización de la lesión la más frecuente fue en combinaciones (45.2%), seguido en frecuencia por cúpula (28.7%), pared lateral derecha (15.7%), pared lateral izquierda (6.1%), fondo de saco (3.5%), y finalmente en la pared posterior (0.9%).

Tabla 3. Respuesta al tratamiento

Tabla 3.	
Respuesta total	74 (64.3%)
Progresión de lesión	12 (10.4%)
Persistencia	29 (25.2%)
Síntomas adversos derivados del tratamiento	
Otro	16 (13.9%)
Dolor	2 (1.7%)
Sinequias	55 (47.8%)
Combinación	42 (36.5%)

En el análisis de la respuesta al tratamiento se encontró que la respuesta total se presentó en el 64.3%, la progresión de la lesión en el 10.4%, y la persistencia de la lesión en el 25.2%. El síntoma adverso del tratamiento más frecuente fue sinequias (47.8%), seguido en frecuencia por combinación de síntomas (36.5%), otro síntoma (13.9%) y por último dolor (1.7%).

Tabla 4. Comparación de características clínicas y tumorales de acuerdo al estado de regresión

		Con regresión		Sin regresión		Valor p
		Frecuencia Mediana	% (RIQ)	Frecuencia Mediana	% (RIQ)	
Edad		50	(RIQ 36-58)	55	(RIQ 39-63)	0.176†
NIVA	Bajo grado	45	60.8%	17	41.5%	0.046*
	Alto grado	29	39.2%	24	58.5%	
Tiempo de diagnóstico (meses)		6	(RIQ 0-12)	6	(RIQ 1-12)	0.693†
Síntomas	Flujo vaginal	0	0.0%	0	0.0%	----*
	Sangrado	2	2.7%	1	2.4%	0.932*
	Prurito	4	5.4%	7	17.1%	0.042*
	Ninguno	68	91.9%	33	80.5%	0.073*
	Combinación	0	0.0%	0	0.0%	----*
Número de aplicaciones		10	(RIQ 10-10)	10	(RIQ 10-16)	<0.0001†
Esquema de tratamiento	Más de 10 aplicaciones	1	1.4%	13	31.7%	<0.0001*
	10 aplicaciones o menos	73	98.6%	28	68.3%	
Localización	Cúpula	19	25.7%	14	34.1%	0.336*
	Fondo de saco	3	4.1%	1	2.4%	0.651*
	Pared lateral izquierda	6	8.1%	1	2.4%	0.223*
	Pared lateral derecha	11	14.9%	7	17.1%	0.755*
	Pared anterior	0	0.0%	0	0.0%	----*
	Pared posterior	1	1.4%	0	0.0%	0.455*
	Combinaciones	34	45.9%	18	43.9%	0.833*
Ninguna		10	13.5%	6	14.6%	0.868*

Efectos adversos del tratamiento	Dolor	2	2.7%	0	0.0%	0.288*
	Sinequias	30	40.5%	25	61.0%	0.036*
	Combinación	32	43.2%	10	24.4%	0.044*

Para las pacientes con regresión de la NIVA se encontró una edad menor respecto a las que no tuvieron regresión [50 años (RIQ 36-58) vs 55 años (RIQ 39-63)], mayor frecuencia de lesión de bajo grado (60.8%), un tiempo de diagnóstico con una mediana de 6 meses al igual que las mujeres sin regresión, el síntoma más frecuente en las mujeres con regresión fue ninguno (91.9%), seguido de prurito (5.4%), y sangrado (2.7%), mientras que en las mujeres sin regresión el síntoma más frecuente fue ninguno (80.5%), seguido de prurito (17.1%), y sangrado (2.4%). En las mujeres con regresión el esquema de tratamiento más frecuente fue de 10 aplicaciones o menos (98.6%) y en las pacientes sin regresión también fue el esquema de tratamiento más frecuente de 10 aplicaciones o menos (68.3%). La localización anatómica en las mujeres con regresión fue en combinaciones (45.9%), seguido de cúpula (25.7%), pared lateral derecha (14.9%), pared lateral izquierda (8.1%), fondo de saco (4.1%), y finalmente pared posterior (1.4%), mientras que en las mujeres sin regresión la localización anatómica más frecuente fue en combinaciones (43.9%), seguido de cúpula (34.1%), pared lateral derecha (17.1%), y finalmente fondo de saco y pared lateral izquierda (2.4% respectivamente). En mujeres con regresión el efecto adverso del tratamiento más frecuente fue combinación (43.2%), seguido de sinequias (40.5%), ninguno (13.5%) y dolor (2.7%); mientras que en las mujeres sin regresión el efecto adverso del tratamiento más frecuente fue sinequias (61.0%), seguido de combinación (24.4%) y ningún efecto adverso (14.6%). Solamente presentaron asociación con la regresión: NIVA de bajo grado ( $p=0.046$ ), 10 aplicaciones o menos ( $p<0.0001$ ), y la combinación de efectos adversos ( $p=0.044$ ).

Tabla 5. Comparación de características clínicas y tumorales de acuerdo al estado de progresión

		Con progresión		Sin progresión		Valor p
		Frecuencia Mediana	% (RIQ)	Frecuencia Mediana	% (RIQ)	
Edad		62	(RIQ 53-71)	50	(RIQ 36-59)	0.003†
NIVA	Bajo grado	6	50.0%	56	54.4%	0.774*
	Alto grado	6	50.0%	47	45.6%	
Tiempo de diagnóstico (meses)		7	(RIQ 0-12)	6	(RIQ 0-12)	0.844†
Síntomas	Flujo vaginal	0	0.0%	0	0.0%	----*
	Sangrado	0	0.0%	3	2.9%	0.549*
	Prurito	0	0.0%	11	10.7%	0.234*
	Ninguno	12	100.0%	89	86.4%	0.173*
	Combinación	0	0.0%	0	0.0%	----*
Número de aplicaciones		10	(RIQ 10-10)	10	(RIQ 10-10)	0.911†
Esquema de tratamiento	Más de 10 aplicaciones	1	8.3%	13	12.6%	0.667*
	10 aplicaciones o menos	11	91.7%	90	87.4%	
Localización	Cúpula	2	16.7%	31	30.1%	0.330*
	Fondo de saco	0	0.0%	4	3.9%	0.487*
	Pared lateral izquierda	0	0.0%	7	6.8%	0.351*
	Pared lateral derecha	2	16.7%	16	15.5%	0.919*
	Pared anterior	0	0.0%	0	0.0%	----*
	Pared posterior	0	0.0%	1	1.0%	0.732*
	Combinaciones	8	66.7%	44	42.7%	0.115*
Efectos adversos del tratamiento	Ninguna	0	0.0%	16	15.5%	0.141*
	Dolor	0	0.0%	2	1.9%	0.626*
	Sinequias	7	58.3%	48	46.6%	0.441*
	Combinación	5	41.7%	37	35.9%	0.696*

† Prueba U de Mann-Whitney

\* Prueba chi cuadrada

Para las pacientes con progresión de la NIVA se encontró una edad mayor respecto a las mujeres que no tuvieron regresión (62 años vs 50 años), la lesión de alto grado fue más prevalente en mujeres con progresión (54.4%). Las mujeres con progresión de la lesión tuvieron un tiempo de diagnóstico con una mediana mayor que las mujeres sin regresión (7 meses vs 6 meses), el síntoma más frecuente en las mujeres con progresión fue ninguno (100.0%), mientras que en las mujeres sin progresión el síntoma más frecuente fue ninguno (86.4%), seguido de prurito (10.7%), y sangrado (2.9%). En las mujeres con progresión y sin progresión el esquema de tratamiento tuvo una mediana de 10 aplicaciones. La localización anatómica en las mujeres con progresión fue en combinaciones (66.7%), seguido de cúpula y pared lateral derecha (16.7%), mientras que en las mujeres sin progresión la localización anatómica más frecuente fue en combinaciones (42.7%), seguido de cúpula (30.1%), pared lateral derecha (15.5%), pared lateral izquierda (6.8%), fondo de saco 3.9% y finalmente pared posterior (1.0%). En mujeres con progresión el efecto adverso del tratamiento más frecuente fue sinequias (58.3%), y combinación (41.7%); mientras que en las mujeres sin progresión el efecto adverso del tratamiento más frecuente fue sinequias (46.6%), seguido de combinación (35.9%), ningún efecto adverso (15.5%), y último dolor (1.9%). Solamente se mostró como significativa la edad mayor para mujeres con progresión de la NIVA ( $p=0.003$ )

Tabla 6. Comparación de características clínicas y tumorales de acuerdo al estado de persistencia

		Con persistencia		Sin persistencia		Valor p
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
		Mediana	(RIQ)	Mediana	(RIQ)	
Edad		51	(RIQ 32-61)	51	(RIQ 39-62)	0.571†
NIVA	Bajo grado	11	37.9%	51	59.3%	0.046*
	Alto grado	18	62.1%	35	40.7%	
Tiempo de diagnóstico (meses)		6	(RIQ 3-12)	6	(RIQ 0-12)	0.566†
Síntomas	Flujo vaginal	0	0.0%	0	0.0%	----*
	Sangrado	1	3.4%	2	2.3%	0.743*
	Prurito	7	24.1%	4	4.7%	0.002*
	Ninguno	21	72.4%	80	93.0%	0.003*
	Combinación	0	0.0%	0	0.0%	----*

Número de aplicaciones	10	(RIQ 10-20)	10	(RIQ 10-10)	<0.0001†
Esquema de tratamiento	Más de 10 aplicaciones	12	41.4%	2	2.3%
	10 aplicaciones o menos	17	58.6%	84	97.7%
Localización	Cúpula	12	41.4%	21	24.4%
	Fondo de saco	1	3.4%	3	3.5%
	Pared lateral izquierda	1	3.4%	6	7.0%
	Pared lateral derecha	5	17.2%	13	15.1%
	Pared anterior	0	0.0%	0	0.0%
	Pared posterior	0	0.0%	1	1.2%
	Combinaciones	10	34.5%	42	48.8%
	Efectos adversos del tratamiento	Ninguna	6	20.7%	10
	Dolor	0	0.0%	2	2.3%
	Sinequias	18	62.1%	37	43.0%
	Combinación	5	17.2%	37	43.0%

† Prueba U de Mann-Whitney

\* Prueba chi cuadrada

Para las pacientes con persistencia de la NIVA se encontró una edad igual respecto a las mujeres que no tuvieron regresión (51 años), fueron más frecuentes las lesiones de alto grado (62.1%), mientras que para las mujeres sin persistencia fue más frecuente la lesión de bajo grado (59.3%). Las mujeres con persistencia de la lesión tuvieron un tiempo de diagnóstico con una mediana igual que las mujeres sin regresión (6 meses), el síntoma más frecuente en las mujeres con persistencia fue ninguno (72.4%), prurito (24.1%) y sangrado (3.4%); mientras que en las mujeres sin persistencia el síntoma más frecuente fue ninguno (93.0%), seguido de prurito (4.7%), y sangrado (2.3%). En las mujeres con persistencia el esquema de tratamiento más frecuente fue de 10 aplicaciones o menos (58.6%) y en las pacientes sin persistencia también fue el esquema de tratamiento más frecuente de 10 aplicaciones o menos (97.7%). La localización anatómica en las mujeres con persistencia fue en cúpula (41.4%), seguido de combinaciones (34.5%), seguido de pared lateral derecha (17.2%), y finalmente fondo de saco y pared lateral izquierda (3.4%



respectivamente); mientras que en las mujeres sin persistencia la localización anatómica más frecuente fue en combinaciones (48.8%), seguido de cúpula (24.4%), pared lateral derecha (15.1%), pared lateral izquierda (7.0%), fondo de saco (3.5%), y finalmente pared posterior (1.2%). En mujeres con persistencia el efecto adverso del tratamiento más frecuente fue sinequias (62.1%), ninguna (20.7%), y combinación (17.2%); mientras que en las mujeres sin persistencia el efecto adverso del tratamiento más frecuente fue sinequias y combinación (43.0% respectivamente), seguido de ningún efecto adverso (11.6%), y último dolor (2.3%). Solamente presentaron asociación con la persistencia: NIVA de alto grado ( $p=0.046$ ), prurito ( $p=0.002$ ), y más de 10 aplicaciones ( $p<0.0001$ ).

Tabla 7. Comparación de características clínicas y tumorales de acuerdo al estado de focalidad de la NIVA

		Enfermedad monofocal		Enfermedad multifocal		Valor p
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
		Mediana	(RIQ)	Mediana	(RIQ)	
Edad		51	(RIQ 36-61)	50	(RIQ 37-65)	0.585†
NIVA	Bajo grado	32	50.8%	30	57.7%	0.460*
	Alto grado	31	49.2%	22	42.3%	
Tiempo de diagnóstico (meses)		6	(RIQ 0-12)	6	(RIQ 0-12)	0.670†
Síntomas	Flujo vaginal	0	0.0%	0	0.0%	----*
	Sangrado	2	3.2%	1	1.9%	0.675*
	Prurito	7	11.1%	4	7.7%	0.535*
	Ninguno	54	85.7%	47	90.4%	0.446*
	Combinación	0	0.0%	0	0.0%	----*
Número de aplicaciones		10	(RIQ 10-10)	10	(RIQ 10-10)	0.888†
Esquema de tratamiento	Más de 10	7	11.1%	7	13.5%	0.701*
	10 o menos	56	88.9%	45	86.5%	
Localización	Cúpula	33	52.4%	0	0.0%	<0.0001*
	Fondo de saco	4	6.3%	0	0.0%	0.064*
	Pared lateral izquierda	7	11.1%	0	0.0%	0.013*

	Pared lateral derecha	18	28.6%	0	0.0%	<0.0001*
	Pared anterior	0	0.0%	0	0.0%	----*
	Pared posterior	1	1.6%	0	0.0%	0.362*
	Combinaciones	0	0.0%	52	100.0%	<0.0001*
Efectos adversos del tratamiento	Ninguna	8	12.7%	8	15.4%	0.679*
	Dolor	0	0.0%	2	3.8%	0.116*
	Sinequias	37	58.7%	18	34.6%	0.010*
	Combinación	18	28.6%	24	46.2%	0.051*
	Regresión	40	63.5%	34	65.4%	0.833*
	Progresión	4	6.3%	8	15.4%	0.115*
	Persistencia	19	30.2%	10	19.2%	0.179*

† Prueba U de Mann-Whitney

\* Prueba chi cuadrada

Para las pacientes con enfermedad monofocal se encontró una edad mayor respecto a las mujeres con enfermedad multifocal (51 años), fueron más frecuentes las lesiones de alto grado (50.8%), mientras que para las mujeres enfermedad multifocal fue más frecuente la lesión de bajo grado (57.7%). Las mujeres con enfermedad monofocal tuvieron un tiempo de diagnóstico con una mediana igual que las mujeres con enfermedad multifocal (6 meses), el síntoma más frecuente en las mujeres con enfermedad monofocal fue ninguno (85.7%), prurito (11.1%) y sangrado (3.2%); mientras que en las mujeres con enfermedad multifocal el síntoma más frecuente fue ninguno (90.4%), seguido de prurito (7.7%), y sangrado (1.9%). En las mujeres con enfermedad monofocal el número de aplicaciones tuvo una mediana de 10 y en las pacientes con enfermedad multifocal también se halló una mediana de 10 aplicaciones. La localización anatómica más frecuente en las mujeres con enfermedad monofocal fue en cúpula (52.4%), seguido de pared lateral derecha (28.6%), seguido de pared lateral izquierda (11.1%), fondo de saco (6.3%), y pared posterior (1.6%); mientras que en las mujeres con enfermedad multifocal la localización anatómica más frecuente fue en combinaciones (100.0%). En mujeres con enfermedad monofocal el efecto adverso del tratamiento más frecuente fue sinequias (58.7%), combinación (28.6%), y ninguno (12.7%); mientras que

en las mujeres con enfermedad multifocal el efecto adverso del tratamiento más frecuente fue combinación (46.2%), seguido de sinequias (34.6%), ningún efecto adverso (15.4%), y por último dolor (3.8%). Solamente presentaron asociación con la enfermedad monofocal: localización anatómica en cúpula ( $p<0.0001$ ), localización anatómica en pared lateral izquierda ( $p=0.013$ ), localización anatómica en pared lateral derecha ( $p<0.0001$ ), y sinequias ( $p=0.010$ ). Mientras que para enfermedad multifocal solamente se asoció la localización combinada ( $p<0.0001$ ).

## DISCUSIÓN

Posterior al análisis de los resultados de una población de 115 mujeres con NIVA que recibieron tratamiento tópico con 5-fluoracilo, se encontró que la edad de las pacientes estudiadas tuvo una mediana de 51 años, lo que resulta plenamente concordante al estudio de Gunderson et al. quien realizó una revisión retrospectiva de los expedientes que abarcó a las pacientes que fueron tratadas por NIVA en un solo centro entre 1990 y 2007. Se incluyeron en el estudio ciento sesenta y tres mujeres. La mediana de edad fue de 50 años (rango, 21 a 84 años).<sup>27</sup> También es concordante al resultado hallado por Kim et al. quien realizó una revisión retrospectiva de los datos clínico-patológicos y los resultados clínicos de pacientes diagnosticados con NIVA en un solo centro entre enero de 2000 y julio de 2016. En el análisis del estudio se incluyeron un total de 576 pacientes con NIVA 1-3. Las cuales tuvieron una edad mediana de 50.3 (20–81).<sup>28</sup> El resultado de la edad en el presente estudio también es similar al reportado por Murta et al quien realizó un estudio retrospectivo de todos los casos de pacientes que acudieron al servicio ambulatorio entre 1993 y 2003, con diagnóstico de NIVA. Durante este período se realizaron 84,293 pruebas de Papanicolaou (triple recogida) y se diagnosticó un total de 33 pacientes con NIVA. La edad promedio fue de  $50.3 \pm 11.5$  años, con una edad mínima de 26 años y máxima de 77 años.<sup>29</sup> Y finalmente, otro estudio incompleta similitud al presente estudio fue el realizado por Yu et al. donde se conformó la población por pacientes con NIVA confirmada histológicamente que se sometieron a tratamiento entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2017 en el Hospital Central de Obstetricia y Ginecología de Tianjin, China. El tamaño de la muestra fue de 118 pacientes. La edad promedio en el momento del diagnóstico fue de  $49.81 \pm 9.77$  (rango: 26-70) años. Además, la edad promedio de las mujeres con NIVA1 ( $49.78 \pm 10.67$  años) fue no difiere significativamente del de las mujeres con NIVA2,3 ( $49.83 \pm 9.41$  años); estos hallazgos no respaldan la hipótesis de que el aumento de la edad se asocie con un mayor riesgo de displasia de mayor grado.<sup>30</sup>

En este estudio fueron más frecuentes las lesiones de bajo grado (53.9%); este hallazgo es concordante a lo reportado por Kim et al. quien reportó que la distribución de NIVA 1–3 fue la siguiente: NIVA 1 (31.1%), NIVA 2 (45.3%) y NIVA 3/carcinoma in situ (23.6%).

<sup>28</sup> En otro estudio que reportó hallazgos similares al presente estudio se encuentra el realizado por Gunderson et al. quien halló que al momento del diagnóstico, el 23% de las mujeres tenían NIVA1; el 37% de las mujeres tenía NIVA2 y el 35% de las mujeres tenía NIVA3. <sup>27</sup>

En el análisis de la sintomatología de las pacientes se encontró que estas fueron asintomáticas en el 87.8% y de aquellas que reportaron algún síntoma el más frecuente fue el prurito presente en el 9.6%. Esta caracterización con ausencia de síntomas es concordante hoy con los reportes de la literatura clínica que indican que la mayoría de las pacientes son asintomáticas o pueden quejarse de flujo vaginal inusual, por lo que el diagnóstico suele ser accidental. <sup>31,32</sup> El hallazgo de una alta frecuencia de mujeres asintomáticas se explica por el sesgo que representa un estudio retrospectivo donde únicamente se analiza lo especificado en el expediente clínico de la paciente; y no es posible estandarizar las mediciones, además que no existe una búsqueda sistemática de los médicos en cuanto a las sintomatología de la paciente, ya que muchos síntomas son subregistrados al no ser referidos por la paciente y no ser preguntados por el médico en la consulta.

En nuestro centro clínico, el esquema de aplicación tópica de 5-fluoracilo más frecuente fue 10 aplicaciones o menos. Respecto a este punto no existe un consenso en la literatura acerca de la dosificación del 5-fluoracilo; ya que se han sugerido varios protocolos de dosificación, que van desde la aplicación dos veces al día durante 14 días hasta una vez por semana durante 10 semanas. <sup>33</sup> cabe resaltar que en las pacientes con regreso progresión y persistencia el esquema de aplicación más frecuente fue el de 10 aplicaciones o menos.

Respecto a la localización anatómica de las lesiones, se encontró que estas fueron mayormente en combinación (45.2%). Este resultado es concordante con el reporte que la NIVA afecta con mayor frecuencia al tercio superior de la vagina, aunque se observa afectación multifocal de la vagina, lo que hace que el tratamiento sea más desafiante. <sup>34</sup>

En el análisis de efectividad se encontró que el tratamiento tópico con 5-fluoracilo tuvo tasas de regresión, progresión y persistencia de 64.3%, 10.4% y 25.2% respectivamente.

Estas tasas de respuesta al tratamiento son similares a las descritas por Tranoulis et al. quien realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, EMBASE, SCOPUS, ClinicalTrials.gov y Cochrane para encontrar estudios relevantes. Se calcularon las proporciones resumidas de mujeres tratadas por NIVA con 5-FU para los resultados de respuesta completa y recurrencia mediante metaanálisis de efectos aleatorios. Las proporciones resumidas de mujeres que tuvieron una respuesta completa después del primer ciclo de 5-FU fueron del 82.18 % (IC 95 % = 69.80 %–88.82 %). Las proporciones resumidas de mujeres que recurrieron fueron del 16.42 % (IC 95 % = 7.39 %–28.14 %).<sup>35</sup> En la presente investigación se encontró una frecuencia de regresión de la lesión con el esquema de 10 aplicaciones o menos del 98.6%, la mediana de aplicaciones para lograr la regresión fue de 10 (RIQ 10-10). En la interpretación de estas discordancias entre los estudios se deben tomar en cuenta factores como la infección por VPH, que no fue considerada como variable en el presente estudio, además de otros factores como podrían ser un estado inmunosupresivo inducido por fármacos o por tratamiento oncológico concomitante.

Respecto a las tasas de efectividad del tratamiento tópico de NIVA con 5-fluoracilo, se ha reportado que las tasas de fracaso son comparables a otras técnicas para el tratamiento de NIVA.<sup>33</sup> Se cree que este tratamiento es un método ideal para NIVA multifocal y recurrencias, ya que la administración tópica de 5-FU tiene la ventaja de tratar toda la zona vaginal, aunque sólo de forma superficial.<sup>32</sup>

En el análisis de los efectos adversos del tratamiento se encontró que el más frecuente fue sinequias y la combinación de síntomas. Este hallazgo resulta controversial en la literatura clínica, ya que se ha descrito que las complicaciones del 5-FU tópico incluyen irritación vaginal o ardor con la aplicación prolongada que provoca ulceraciones vaginales que pueden ser bastante sintomáticas, e incluso requerir escisión quirúrgica.<sup>33</sup> El estudio de Fiascone et al demostró que 9 de 58 (16%) pacientes alguna vez tratadas con 5-fluoracilo informaron un efecto secundario, más comúnmente irritación y dispareunia.<sup>36</sup> Anteriormente, el tratamiento tópico con 5-FU estaba limitado por efectos secundarios, como ardor, eritema, erosión, dolor y ulceración crónica, porque los regímenes de tratamiento estándar requerían múltiples aplicaciones diarias. Sin embargo, limitar la

aplicación de 5-FU a dosis quincenales o disminuir la concentración de 5-FU ha demostrado una mejor tolerancia.<sup>37</sup> Tales discordancias entre los hallazgos del presente estudio y los realizados por otros autores pueden explicarse por un subregistro debido a la ausencia de búsqueda sistemática de los eventos adversos por parte de los médicos, de tal manera que si un síntoma no es referido por la paciente no sé registra en su expediente clínico; incluso puede observarse un factor cultural en el reporte de las pacientes de dispareunia, ya que en la actualidad, todavía se considera como un tema tabú tratar las alteraciones de la esfera sexual de la mujer.

El 5-FU tópico tiene diferentes tasas de éxito informado para el tratamiento de NIVA y no está aprobado por la FDA para aplicaciones intracavitarias. Por lo tanto, quienes estén familiarizados con su uso intravaginal, sus posibles toxicidades y con el consentimiento informado deben prescribir la crema tópica de 5-FU con precaución.<sup>33</sup>

## **CONCLUSIONES**

Este proyecto tuvo como objetivo describir la experiencia de 5 años del tratamiento con 5 fluoracilo en la neoplasia intraepitelial vaginal en el servicio de colposcopía, donde se encontró con mayor frecuencia las lesiones intraepiteliales de bajo grado, siendo más frecuente el uso del esquema de 10 aplicaciones o menos; posterior al análisis de resultados se puede concluir que en las pacientes con NIVA que recibieron tratamiento con 5 fluoracilo la frecuencia de persistencia es de 25.2%, de regresión 64.3% y progresión de 10.4%.

Sin embargo, se sugiere la realización de estudios que incluyan una mayor población de pacientes así como incluir el análisis de factores asociados que fueron omitidos en el presente estudio como lo es el estado de infección por VPH, antecedente de neoplasia en el tracto genital, la aplicación concomitante de tratamientos inmunosupresores que pudieran modificar la respuesta del tratamiento tópico con 5 fluoracilo. También se recomienda el uso de un cuestionario dirigido a las pacientes que se someten a este tipo de tratamiento para el registro de los efectos adversos del mismo medicamento.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. “AEPCC-Guía: Neoplasia vaginal intraepitelial (VaIN). Publicaciones AEPCC, noviembre 2015”. Disponible en: [https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/03/AEPCC\\_revista05-ISBN.pdf](https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/03/AEPCC_revista05-ISBN.pdf) (Revisado en: Septiembre 7, 2022).
2. Zhang, S., Saito, M., Yamada, S., et al. The prevalence of VAIN, CIN, and related HPV genotypes in Japanese women with abnormal cytology. *J Med Virol* 2020; 92(3), 364–371.
3. Zhou, Q., Zhang, F., Sui, L., Zhang, H., Lin, L., Li, Y. Application of 2011 International Federation for Cervical Pathology and colposcopy terminology on the detection of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Manag Res* 2020; 12, 5987–5995.
4. Ratnavelu, N., Patel, A., Fisher, A. D., Galaal, K., Cross, P., Naik, R. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia: can we be selective about who we treat? *BJOG* 2013; 120(7), 887–893.
5. Srodon, M., Stoler, M. H., Baber, G. B., Kurman, R. J. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol* 2006; 30(12), 1513–1518.
6. Kim, J.-H., Kim, J., Kim, K., No, J. H., Kim, Y. B., Suh, D. H. Risk factor and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2022; 26(2), 147–151.
7. He, Y., Zhao, Q., Geng, Y.-N., Yang, S.-L., Yin, C.-H., Wu, Y.-M. Clinical analysis of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(17), e6700.
8. Adams, T. S., Rogers L.J., Cuello, M. A. Cancer of the vagina. , *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 143 *Suppl 2*, 14–21.
9. Ao, M., Zheng, D., Wang, J., Gu, X., Xi, M. Risk factors analysis of persistence, progression and recurrence in vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2022; 162(3), 584–589.

10. Veloz-Martínez, M. G., Quintana-Romero, V., Contreras-Morales, M. del R. S., Jiménez-Vieyra, C. R. Treatment results for different categories of vaginal intraepithelial neoplasia with electrocoagulation, 5-fluorouracil and combined treatment. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83(10), 593–601.
11. Zeligs, K. P., Byrd, K., Tarney, C. M., Howard, R. S., Sims, B. D., Hamilton, C. A., Stany, M. P. A clinicopathologic study of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*, 122(6), 1223–1230.
12. Yu, D., Qu, P., Liu, M. Clinical presentation, treatment, and outcomes associated with vaginal intraepithelial neoplasia: A retrospective study of 118 patients. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 47(5), 1624–1630.
13. Lamos, C., Mihaljevic, C., Aulmann, S., et.al. Detection of human Papillomavirus infection in patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *PloS One*, 11(12), e0167386.
14. Frega, A., Sopracordevole, F., Assorgi, C., et.al. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutical dilemma. *Anticancer Research*, 33(1), 29–38.
15. Jentschke, M., Hoffmeister, V., Soergel, P., Hillemanns, P. Clinical presentation, treatment and outcome of vaginal intraepithelial neoplasia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(2), 415–419.
16. Field, A., Bhagat, N., Clark, S., Speed, T., Razvi, K. Vaginal intraepithelial neoplasia: A retrospective study of treatment and outcomes among a cohort of UK women: A retrospective study of treatment and outcomes among a cohort of UK women. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 24(1), 43–47.
17. Cui, C., Xiao, Y., Lin, E., et.al. Precise measurement of the thickness of vaginal intraepithelial neoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 26(3), 245–249.
18. Gunderson, C. C., Nugent, E. K., Elfrink, S. H., Gold, M. A., Moore, K. N. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(5), 410.e1-6.
19. Rountis, A., Pergialiotis, V., Tsetsa, P., Rodolakis, A. y Haidopoulos, D. Opciones de manejo para la neoplasia intraepitelial vaginal. *Revista internacional de práctica clínica* , 74 (11), e13598.

20. Tranoulis, A., Georgiou, D., Laios, A., Theophilou, G., Thangavelu, A., Hutson, R. C. 5-fluorouracil is an attractive medical treatment in women with vaginal intraepithelial neoplasia: A meta-analysis. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 22(4), 375–381.
21. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2001;83(2):363-9
22. Krebs HB. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser and topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol*. 1989;73(4):657-60.
23. Ballon SC, Roberts JA, Lagasse LD. Topical 5-fluorouracil in the treatment of intraepithelial neoplasia of the vagina. *Obstet Gynecol*. 1979;54(2):163-6
24. Murta EF, Neves Junior MA, Sempionato LR, Costa MC, Maluf PJ. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;272(4):261-4.
25. González Sánchez JL, Flores Murrieta G, Chávez Brambila J, Deolarte Manzano JM, Andrade Manzano AF. 5-fluorouracilo tópico en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial vaginal [Topical 5-fluorouracil for treatment of vaginal intraepithelial neoplasms]. *Ginecol Obstet Mex*. 2002;70:244-7.
26. Kesic V, Carcopino X, Preti M, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statement on the management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33:446–461.
27. Gunderson CC, Nugent EK, Elfrink SH, et al. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:410.e1-6
28. Kim MK, Lee IH, Lee KH. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. *J Gynecol Oncol* 2018; 29(1):e6

29. Murta EFC, Junior MAN, Sempionato LRF, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272:261–264
30. Yu D, Qu P, Liu M. Clinical presentation, treatment, and outcomes associated with vaginal intraepithelial neoplasia: A retrospective study of 118 patients. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47(5):1624–1630
31. Wiśniewska H, Cymbaluk A, Gargulińska P, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia – a difficult diagnostic and therapeutic problem. *Curr Gynecol Oncol* 2019; 17(3):123–134
32. Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, et al. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Therapeutical Dilemma. *Anticancer Research* 2013; 33:29-38
33. Zhou X, Tran TAN, Holloway RW. Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VaIN): Diagnosis and Management. En: *Preventive Oncology for the Gynecologist*. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019
34. Gurumurthy M, Cruickshank ME. Management of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16(3):306-312
35. Tranoulis A, Georgiou D, Laios A, et al. 5-Fluorouracil Is an Attractive Medical Treatment in Women With Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Meta-Analysis. *J Low Genit Tract Dis* 2018; 22: 375–381
36. Fiascone S, Vitonis AF, Feldman S. Topical 5-Fluorouracil for Women With High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2017; 130(6):1237-1243
37. Desravines N, Miele K, Carlson R, et al. Topical therapies for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2–3: A narrative review. *Gynecol Oncol Rep* 2020; 33:100608

## **ANEXOS.**

### **Anexo 1.- hoja de recolección de datos**

#### **EXPERIENCIA DE 5 AÑOS DEL TRATAMIENTO CON 5 FLUORACILO EN LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL (NIVA) EN LA UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3 DEL CMN “LA RAZA”**

**Número de Folio** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_ años

#### **Histopatología**

- 1. Lesión de bajo grado**
- 2. Lesión de alto grado**

#### **Hallazgos clínicos**

- 1. Tiempo de evolución**
- 2. Síntomas**

#### **Localización**

- 1. Cúpula vaginal**
- 2. Fondo de saco**
- 3. Pared lateral izquierda**
- 4. Pared lateral derecha**
- 5. Pared anterior**
- 6. Pared posterior**

### **Complicaciones del tratamiento**

1. Ninguna
2. Dolor
3. Sinequias
4. Sangrado
5. Irritación
6. Inflamación
7. dispareunia

### **Regresión**

1. Si
2. No

### **Progresión**

1. Si
2. No

### **Persistencia**

1. Si
2. no

### **Esquema utilizado**

menos 10 o 10 o más aplicaciones.

**Dra. Alejandra Bravo Figueroa (Firma):** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

## **Anexo 2. Aplicación del medicamento.**

Presentación Crema o ungüento Cada gramo contiene: 5- Fluorouracilo 50 mg. Envase con 20 g.

Antes de su aplicación, lavar la zona con agua y jabón y secar bien.

Aplicada por el ginecólogo, con una gasa o un algodón, utilizando guantes, aplicar 250 miligramos cada semana, sobre la lesión.

Después de su aplicación se coloca un tampón intravaginal que se retira a las 24 horas o proteger la vulva con vaselina para evitar las complicaciones por contacto con la crema.