

Algoritmos de
patología

vulvar



Editor:

Dr. Francisco López Armas

ALGORITMOS DE PATOLOGÍA VULVAR

Con el aval de:

USFQ



SOCIEDAD ECUATORIANA DE PATOLOGÍA DEL TRACTO
GENITAL INFERIOR Y COLPOSCOPÍA

Núcleo Pichincha



SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE PATOLOGÍA VULVAR

GLOSARIO

Copyright 2021

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede reproducirse o transmitirse por medios electrónicos, mecánicos, incluyendo fotocopiado o grabado por cualquier sistema de almacenamiento de información sin el permiso de los editores.

Los editores no son responsables de negligencia o lesión resultante de cualquier material contenido aquí. Esta publicación contiene información relacionada a principios generales de cuidados médicos que no deben ser tomados como instrucciones específicas para pacientes individuales.

Edición Año 2021
Quito, Ecuador

Con el aval de la
Universidad San Francisco de Quito

Sociedad ecuatoriana de patología del tracto genital inferior
y colposcopia núcleo Pichincha (SEPTGIC-NP)

Sociedad Latinoamericana de patología vulvar (SoLaPaV)

EDITOR

Dr. Francisco López Armas

COEDITORA

Dra. Victoria Argote Barrios

RECOPILADORA Y ORGANIZADORA DE TEXTOS Y BIBLIOGRAFÍA

Dra. Jahel Santacruz

REVISORES EXTERNOS

Freddy Pérez, Dr. Germán Esparza, Dra Yamile Celis lectores de la Organización Panamericana de la Salud.

Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud

Dra. Montserrat Bejarano

Dirección de Investigación, Université Paris-Est -Créteil Val de Marne

AUTORES

Capítulo uno: Semiología diagnóstica en patología vulvar

Andrea Jaramillo / Karla Andrade

Capítulo dos: Infecciones vulvo vaginales más frecuentes

Francisco López/ Victoria Argote

Capítulo tres: Infecciones virales

Francisco López / Victoria Argote/ Ligia Saltos

Capítulo cuatro: Infecciones no virales

Victoria Argote/ Ligia Saltos/Francisco López / Andrea Jaramillo / Elizabeth Erazo

Capítulo cinco: Resistencia a los antimicrobianos en los microorganismos causantes de infecciones vulvares

Jeannete Zurita

Capítulo seis: Diagnóstico por laboratorio de las infecciones vulvares

Camilo Zurita

Capítulo siete: Dermatitis

Francisco López / Victoria Argote /Ligia Saltos / Dra. Teresita Audisio

Capítulo ocho: Úlceras vulvares

Francisco López / Ligia Saltos / Samantha Romero

Capítulo nueve: Alteraciones de la Pigmentación

Ligia Saltos / Victoria Argote / Karla Andrade

Capítulo diez: Enfermedad de Paget

Francisco López

Capítulo once: Neoplasia intraepitelial de vulva VIN

Francisco López / Irlanda Miño/ Ligia Saltos/ Victoria Argote/ Carlos Altamirano/ Elizabeth Erazo/ Andrea Jaramillo

Capítulo doce: Neoplasia intraepitelial de vagina VAIN

Francisco López

Capítulo trece: Cáncer de vulva

Samantha Romero

Capítulo catorce: Patología vulvar en la infancia. Ariadna Caussade / María Noel Pérez

AUTORES

DR. CARLOS ALTAMIRANO PAZ Y MIÑO
Servicio de Ginecología, Unidad Metropolitana
de Salud Centro, Municipio del Distrito
Metropolitano de Quito.
Quito, Ecuador.

DRA KARLA ANDRADE
Servicio de Ginecología, Hospital
Metropolitano.
Quito, Ecuador.

DRA. VICTORIA ARGOTE BARRIOS
Cátedra de Farmacología/Semiología
Obstétrica. Facultad de Ciencias Médicas.
Carrera de Obstetricia. Universidad Central del
Ecuador.
Quito, Ecuador.

DRA ARIADNA CAUSSADE
Clínica Oliva, Servicio de Tracto Genital Inferior.
Montevideo, Uruguay

DRA. ELIZABETH ERAZO
Departamento de Ginecología y Obstetricia,
Hospital Axxis /Hospital Metropolitano. Carrera
de Ginecología y Obstetricia, Pontificia
Universidad Católica del Ecuador.
Quito, Ecuador.

DRA. ANDREA JARAMILLO PARRA
Departamento de Ginecología y Obstetricia,
Hospital General San Francisco, Instituto
Ecuatoriano de Seguridad Social.
Quito, Ecuador.

DR. FRANCISCO LÓPEZ ARMAS
Director médico de Clinicfem.
Quito, Ecuador.

DRA. IRLANDA MIÑO SANTACRUZ
Departamento de Ginecología y
Obstetricia, Hospital de los Valles.
Cumbayá, Ecuador.

TERESITA AUDISIO
Profesora Ginecología. Universidad
Nacional de Córdoba, Argentina.
Especialista de Ginecología-
Especialista en Citopatología.

DRA. SAMANDA ROMERO ESCUNTAR
Servicio de Ginecología y Obstetricia, Patología
del Tracto Genital Inferior y Colposcopia,
Hospital General Enrique Garcés.
Departamento de Ginecología y Obstetricia,
Pontificia Universidad Católica del Ecuador,
Universidad de las Américas.
Quito, Ecuador.

DRA. LIGIA YADIRA SALTOS GUITIÉRREZ
Cátedra de Semiología, Facultad de Ciencias
Médicas, Carrera de Obstetricia, Universidad
Central del Ecuador.
Quito, Ecuador.

DRA. JAHIEL SANTACRUZ
Department of Obstetrics and Gynecology
Umass-Chan Medical School
Baystate Medical Center
Springfield, MA 01199

DRA. JANNETE ZURITA
Doctora en Medicina y Cirugía. Universidad
Central del Ecuador
Master en Microbiología Clínica
Especialista en Microbiología Clínica
Profesora de la Facultad de Medicina. Pontificia
Universidad Católica del Ecuador
Jefe de Microbiología de Zurita & Zurita
Laboratorios. Quito Ecuador

DR. CAMILO ZURITA
Doctor en Medicina y Cirugía Universidad
Central del Ecuador
Doctor en Ciencias Biomédicas
PhD en Inmunología
Profesor de la Facultad de Medicina.
Universidad Central del Ecuador
Profesor de Ciencias de la Salud. Universidad
San Francisco de Quito
Director de Zurita & Zurita Laboratorios

DRA. MARÍA NOEL PÉREZ
Hospital Británico.
Montevideo, Uruguay

AGRADECIMIENTOS

Este Manual de Algoritmos de Patología Vulvar ha sido elaborado con mucha ilusión y alegría por miembros de la Sociedad de colposcopia-NP y otros colaboradores externos. Queremos agradecer a las personas e instituciones que han colaborado para que sea posible:

A la Universidad San Francisco de Quito, Sociedad de Colposcopia Núcleo Pichincha – (SEPTGIC), Sociedad Latinoamericana de patología vulvar (SOLAPAV) por el aval académico.

Al Dr. Freddy Pérez, Dr. Germán Esparza, Dra Yamile Celis lectores de la Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud, A la Dra. Montserrat Bejarano, directora de investigación de la Université de Paris Est -Créteil Val de Marne, lectora.

A la Dra. Sonia Salamanca, por el prólogo y al Dr.Vicente Salvador por el prefacio.

A los colegas que han aportado gentilmente fotografías para complementar la información del libro.

A la diseñadora y al programador por la elaboración gráfica y técnica.

A la Dra. Claudia Marchitelli, de quién hemos aprendido sobre la patología vulvar y se encuentra en las citas bibliográficas de éste trabajo.

Dr. Francisco López Armas
Editor

INDICE

Prólogo	8	Capítulo 6	
Capítulo 1		Diagnóstico por laboratorio de las	
Semiología Diagnóstica en Patología Vulvar	10	infecciones vulvares	79
Abordaje y Diagnóstico en Niñas	13	Vaginosis Bacteriana	79
Capítulo 2		Tricomoniasis	82
Infecciones Vulvovaginales más frecuentes	15	Herpes vulvar	84
Candidiasis	15	Sífilis	86
Vaginosis Bacteriana	20	Chancroide	88
Tricomoniasis	23	Linfogranuloma venéreo	89
Capítulo 3		Granuloma inguinal	89
Infecciones Virales	28	Candidiasis vaginal	91
Herpes Vulvar	28	Neisseria gonorrhoeae	95
Papiloma Virus (Hpv)	31	Capítulo 7	
Molusco Contagioso	39	Dermatosis vulvares más frecuentes en	
Capítulo 4		la práctica clínica	96
Infecciones No Virales	43	Dermatitis Irritativa	96
Dermatofitosis	43	Dermatitis de Contacto	96
Sífilis	45	Liquen Escleroso	99
Chancroide	49	Liquen Plano Vulvar	101
Granuloma Inguinal	50	Liquen Simple Crónico	103
Linfogranuloma Venéreo	52	Psoriasis	107
Piodermitis	56	Hidradenitis Supurativa	110
Impétigo	56	Otras Dermatosis	113
Folliculitis y Furunculosis	57	Capítulo 8	
Erisipela	58	Úlceras Vulvares	124
Fascitis Necrotizante y Piodermitis Ulcerosa	59	Úlcera Aguda Idiopática no Infecciosa	125
Pediculosis	60	Úlcera de Lipschutz	126
Escabiosis	62	Úlceras Agudas Infecciosas	127
Capítulo 5		Úlceras no Infecciosas Autoinmunes	128
Resistencia a los Antimicrobianos en los		Pénfigo Vulgar	128
Microorganismos causantes de infecciones		Toxicodermia	129
vulvares	66	Capítulo 9	
Resistencia de candida a los azoles	69	Alteraciones de la Pigmentación	131
Resistencia a Macrólidos en Treponema		Nevo Melanocítico	131
Pallidum (Sífilis)	72	Angioqueratomas	131
Resistencia en Trichomonas Vaginalis	73	Acantosis Nigricans	132
Resistencia en Haemophilus Ducreyi	74	Lentigo Simple	132
Resistencia a Aciclovir en Herpes	75	Melanosis Vulvar	132
		Pigmentación Post-inflamatoria	132
		Vitíligo	133
		Melanoma	133

INDICE

Capítulo 10

Enfermedad de Paget 138

Capítulo 11

Neoplasia Intraepitelial de
Vulva (Vin) 142

Capítulo 12

Neoplasia Intraepitelial de
Vagina (Vain) 151

Capítulo 13

Cáncer de Vulva 156

Capítulo 14

Patología Vulvar en la
Infancia 165

PRÓLOGO



La patología vulvar es una gran desconocida dentro del estudio de la ginecología. Las pacientes suelen cargar sus síntomas durante mucho tiempo, primero por temor o vergüenza y segundo porque, en algunas oportunidades, los médicos no estamos preparados para guiar un proceso semiológico, que lleve a un correcto diagnóstico, o simplemente existe desconocimiento sobre el tratamiento de la enfermedad vulvar y/o vaginal.

Este libro, hecho con esmero, por profesionales líderes en el estudio de la patología del tracto genital inferior, se alza como una herramienta de fácil consulta, para acompañar al médico en el estudio de las enfermedades vulvovaginales. Un libro rigurosamente basado en la evidencia. En sus hojas podrá recorrer las principales patologías infecciosas, inflamatorias y preneoplásicas de la vulva, para finalizar en el enfoque acertado de la patología vulvar en la infancia. Sé que será para usted un gusto pasar por sus páginas y recordar o aprender los conceptos más importantes para el enfoque y tratamiento de las lesiones vulvares y vaginales.

Espero lo disfruten, tanto como yo lo disfruté.

Sonia Salamanca Mora
Ginecóloga Colposcopista
Presidenta SoLaPaV 2020-2022

Octubre 12 de 2021. Bogotá, Colombia

PREFACIO

La Sociedad Ecuatoriana de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia, Núcleo Pichincha, desde el año 2000, aporta permanentemente a la sociedad y a la comunidad médica del país, a través de cursos, congresos, publicaciones académicas y científicas como parte de la educación médica continua en esta especialidad.

Esta vez, presenta el Libro de algoritmos de patología vulvar, escrito por el Doctor Francisco López y varios colegas, miembros de la sociedad y otros colaboradores, quienes buscan entregar información -de manera sencilla- sobre el manejo y tratamiento de las enfermedades de la vulva y la vagina.

Los escritos académicos aquí compilados, van desde la semiología, la patología vulvar en la edad infanto juvenil, pasando por temas tan importantes y muchas veces desconocidos como las dermatosis, las úlceras vulvares, la enfermedad de Paget, así como también las infecciones virales y no virales, la resistencia bacteriana, laboratorio, la clasificación actualizada de la neoplasia intraepitelial vulvar, de vagina y el cáncer entre otros temas.

Los lectores podrán acceder a la información mediante un link –es un libro virtual- donde encontrarán los capítulos organizados de manera sistémica con respuestas guía para su análisis, diagnóstico y tratamiento. Cada patología está apoyada con una extensa revisión bibliográfica.

Los enlaces a cada texto permiten seguir paso a paso a las diversas enfermedades, cuyo tratamiento tiene como fin el bienestar de las mujeres que padecen diferentes patologías en un área -que para muchos- es incomprensible, desconocida e indescifrable.

El libro cuenta con el aval de la Soceidad Ecuatoriana de Patología del Tracto Genital Inferior y colposcopia – NP, la Universidad San Francisco de Quito y la Sociedad Latinoamericana de Patología Vulvar. Además, con la revisión detallada de cada tema por miembros de la Organización Mundial de la Salud.

Es grato para mi presentar y recomendar este libro, además de alentar a la comunidad a aportar con este tipo de trabajos que fortalecen el conocimiento de la patología vulvar y sus diferentes entidades.

Sin lugar a dudas, el esfuerzo de los autores nacionales y el aporte de colegas internacionales, deja un legado importante para la sociedad médica ecuatoriana.

Dr Vicente Salvador B.
Ginecólogo - Obstetra
Past - Presidente SEPTGIP N-P

CAPITULO 1

SEMIOLÓGIA DIAGNÓSTICA EN PATOLOGÍA VULVAR

Autores: Andrea Jaramillo / Karla Andrade

La vulva, fisiológicamente es un órgano blanco. En ella se reflejan las diferentes etapas del ciclo biológico de la mujer, infancia, pubertad, madurez sexual, menopausia y mujeres gerontes.

El diagnóstico de las enfermedades de la vulva, no es fácil, por la gran cantidad de patologías que se presentan en ella, lesiones benignas, premalignas y neoplásicas, algunas se localizan en la vulva y otras afectan la piel o las membranas mucocutáneas de otras partes del cuerpo. Lo que puede generar confusión al momento del diagnóstico, esto es debido a varios factores:

- Existe valoración por varios profesionales de la salud y esto lleva a la confusión diagnóstica y abordajes diferentes.
- Pobre correlación clínico-histopatológica; siendo esencial el mutuo acuerdo y conocimiento de terminología vigente ¹.

La historia clínica es la base para llegar a un diagnóstico y tratamiento adecuado: anamnesis, examen físico y exámenes complementarios de acuerdo a cada patología permitirán una valoración óptima para el manejo de las pacientes.

Anamnesis:

Es la recolección de información subjetiva proporcionada por la paciente, conociendo sus datos de filiación, motivo de consulta y descripción de la enfermedad actual,

Tabla 1.1 Preguntas básicas en la evaluación clínica de pacientes con patología vulvar	
¿Cuánto tiempo ha estado presente la lesión?	¿Tiene otras lesiones cutáneas, orales, vaginales o anales?
¿El inicio fue repentino o gradual?	¿Presenta incontinencia urinaria o fecal?
¿Está relacionado con un trauma u otro desencadenante?	¿Algunos miembros de la familia con antecedentes de enfermedad vulvar?
¿Cómo se veía la lesión cuando apareció por primera vez? ¿Es diferente ahora? ¿Va y viene?	¿Cuáles son sus rutinas de cuidado de la piel y de higiene? ¿Qué tipo de jabón usa y con qué frecuencia? ¿Realiza duchas vaginales? ¿Usa toallitas limpiadoras? ¿Utiliza toallas sanitarias? ¿Qué tipo de lubricante utiliza para las relaciones sexuales?
¿Qué síntomas están asociados con las lesiones: picazón, ardor, dolor, escozor, sangrado y flujo? ¿Hay algo que mejore o exacerbe los síntomas?	¿Ha tenidos cambios recientes en medicamentos, productos de cuidado personal o exposiciones ocupacionales o recreativas?
¿Tiene otros síntomas no vulvares como fiebre, trastornos urinarios o intestinales, sangrado uterino anormal, pérdida de peso o dolor en las articulaciones?	¿Viajó antes de desarrollar la lesión?
¿Hubo un cambio en la pareja sexual, que pueda sugerir una infección de transmisión sexual?	¿Qué tratamientos ha utilizado (remedios caseros, productos recetados y de venta libre, medicamentos)? ¿Cuál fue la respuesta a estos tratamientos?

Tabla del libro *Enfermedades de la vulva. Un enfoque interdisciplinario*. Dra. Claudia Marchitelli. Cap. 2

haciendo énfasis en aparición, localización, intensidad, concomitantes. La historia clínica ginecológica, obstétrica y sexual de la paciente, los antecedentes patológicos familiares, personales, alergias, ingesta de medicamentos o tratamiento hormonal ². La respuesta a las siguientes preguntas ayudará a identificar y excluir causas de las posibles lesiones vulvares ¹.

Examen físico:

Se realiza en posición de litotomía a simple vista de manera cuidadosa y metódica con buena iluminación, examinando cada parte de la vulva incluyendo el periano. Se puede apoyar con el uso de una lupa para obtener un detalle lesional (Figuras 1.1 y 1.2). Es importante el conocimiento de las lesiones dermatológicas como su morfología, tamaño, contorno, número de lesiones, color, consistencia (de contenido sólido o líquido), y presencia de cambios secundarios (liquenificación, eccemas, hiperpigmentación, fisuras, etc.)

El término vulvoscopia se usaba desde la década de 1990 hasta el año 2003 y correspondía a la utilización rutinaria de ácido acético en la región vulvar y posterior visualización con el colposcopio (Congreso ISSVD Bahía, Brasil) ¹.

En la actualidad, la vulvoscopia no debe ser concebida como el examen colposcópico de la vulva, debido a su estructura histológica de un epitelio cutáneo con alto grado de queratinización, las alteraciones colposcópicas en ellas no son reproducibles.



Figura 1.1 Posición de litotomía, buena fuente de luz.



Figura 1.2 Examen de manera dinámica.

La vulvoscopía es un procedimiento de diagnóstico integrado y de cuidado a simple vista, examen llevado a cabo por ginecólogos o colposcopistas con preparación interdisciplinaria (ginecología, dermatología y patología) basado en su conocimiento y experiencia. El uso del ácido acético no aporta nada adicional al examen vulvar minucioso realizado a simple vista, más bien puede llevarnos a sobre diagnosticar, generar biopsias innecesarias³ y a realizar sobre tratamientos que pueden provocar iatrogenias a las pacientes.

Toda lesión vulvar sospechosa que no se pueda discernir mediante la visualización, debe ser sometida a una biopsia, la técnica es simple⁴:

1. Anestésico tópico gel 2-5%.
2. Infiltración local con lidocaína 1-2% con o sin epinefrina con aguja hipodérmica 30 G formando un habón.
3. La pieza se obtiene mediante el uso de punch de Keyes, bisturí, tijeras, o pinza de biopsia cervical, depende de la lesión a estudiar (Figura 1.3).
4. La hemostasia se realiza mediante la utilización de nitrato de plata, solución de Monsel y en ocasiones sutura reabsorbible o electrocauterización.
5. La muestra se fija con formol al 10%, en lesiones ampollares se envía una muestra en solución salina 0.9% para la realización de inmunofluorescencia.
6. Se explica signos de alarma y cuidados del sitio de la biopsia.



Figura 1.3 Extracción de la pieza de biopsia

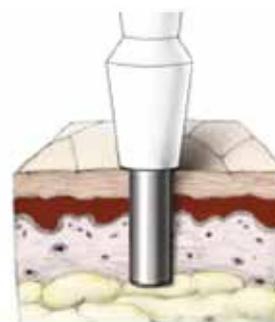


Figura 1.4 Extracción de la pieza de biopsia

Abordaje y diagnóstico en niñas

La historia clínica debe permitir enfocar todos los aspectos biológicos, psicológicos, sociales y afectivos.

El examen físico constituye una expectativa latente tanto para la paciente como para la familia, debe hacerse de manera apropiada, por lo que es necesario una relación cálida y amable médico- paciente- familia. Existen dos técnicas ⁵:



Figura 1.5 Decúbito Supino ("Patas de Rana") en donde la visualización del canal vaginal será casi completa si traccionamos los labios mayores hacia afuera y hacia abajo

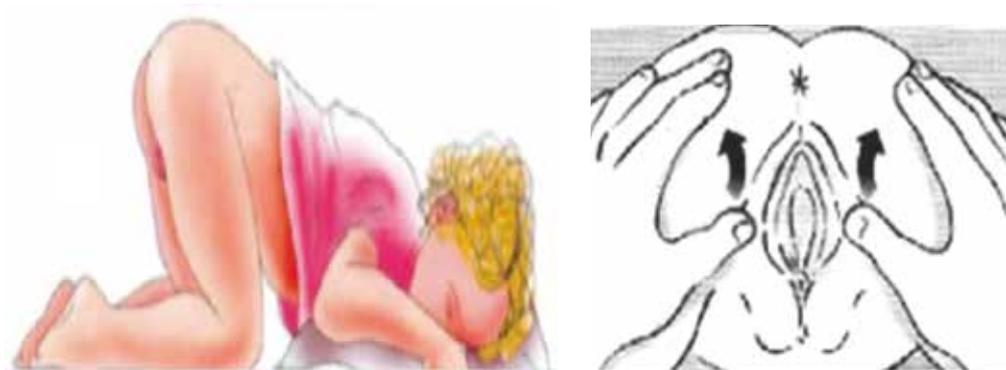


Figura 1.6 b Decúbito prono con apoyo en rodillas y pecho en donde la visualización del canal vaginal completo ocurrirá si la tracción de los labios mayores es hacia arriba y hacia afuera

Al realizar el examen vulvar de una niña, es importante el conocimiento de la anatomía en las diferentes etapas del desarrollo femenino, para así diferenciar lo normal y sus diferentes variantes determinadas básicamente por la intervención de los estrógenos en dichas áreas.



Figura 1.7 Imágenes cambios de vulva de niña recién nacida, lactante escolar y pre púber

El conocimiento de los diferentes tipos de himen (Figura 1.8) en las niñas es necesario, debido al aumento de la patología relacionada con el abuso sexual.

- a. Aspecto festoneado
- b. Himen anular
- c. Himen semicircular

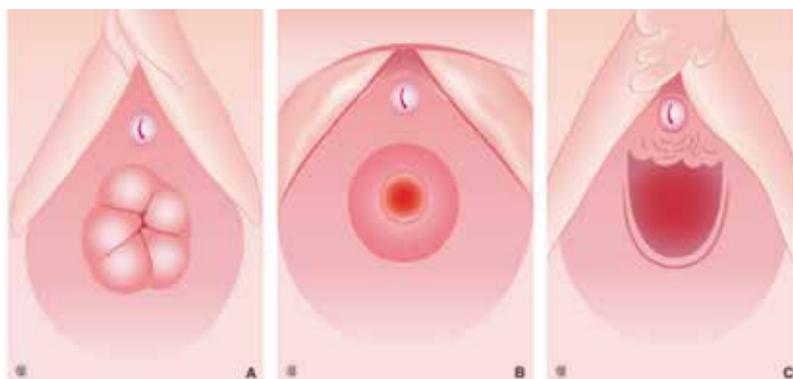


Figura 1.8 Diferentes tipos de Himen

REFERENCIAS:

1. Marchitelli C. Enfermedades de la vulva. Un enfoque interdisciplinario. Buenos Aires: Ediciones Journal S.A.; 2018. 333 p.
2. Félix E. Compendio de colposcopia y patología del tracto genital inferior y anal. 1st ed. Quito: Abya Yala; 2020. 69 p.
3. Micheletti L, Preti M, Monica F La. "La vulvoscopy, no debe ser destinada como el examen colposcópico de la vulva." Arch Médicos Actual en Tracto Genit Infer. 2011;3(4):29-34.
4. Comino R, Cararach M, Coronado P, Nieto A, Martínez JC, Salamanca A, et al. Patología vulvar. MenoGuía AEEM. 2014.
5. Fuente: Pienkowski C, Cartault A, Lemasson F, Vial J, Mouttalib S. Exploración ginecológica y ecografía pélvica en niñas. Orientaciones diagnósticas principales. EMC- Ginecología-Obstetricia, 2017; 53 (3): 1-17.

CAPITULO 2

INFECCIONES VULVOVAGINALES MÁS FRECUENTES

Francisco López/ Victoria Argote

Candidiasis:

Epidemiología

La candidiasis vulvo-vaginal es una de las infecciones más frecuentes, después de la vaginosis bacteriana. Entre el 10-25% de las mujeres en edad reproductiva tienen colonizado el tracto vaginal por especies de *Candida* spp (esporas), incluso se encuentra presente en el 6-7% de las mujeres pre-púberes ¹. El 70-75% de las mujeres tendrá, al menos, un episodio de candidiasis en su vida, de los cuales el 8-10% se transformarán en episodios recurrentes ².

A su vez la mayor incidencia de candidiasis vulvo-vaginal se ha reportado en pacientes jóvenes, disminuyendo considerablemente su frecuencia cuando se acerca la menopausia. Cabe recalcar que, en las niñas, la candidiasis vulvovaginal generalmente es sobre diagnosticada y confundida con la leucorrea fisiológica de la infancia.

El 80-90% de las infecciones son causadas por *Candida albicans*, mientras que el porcentaje restante se produce por *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis* ³.

Factores de riesgo

A continuación, se presentan los principales factores de riesgo para el desarrollo de la infección causada por *Candida* spp ^{4,5}:

- Uso de antibióticos que alteran la microbiota vaginal y favorecen la proliferación de *Candida* spp ⁶.
- El uso de toallas higiénicas reutilizables, para la menstruación ⁷.
- Aumento de los niveles de estrógeno, por ejemplo, en la etapa gestacional, durante la terapia de reemplazo hormonal y con el uso de anticonceptivos orales. Esto conduce a una mayor producción de glucógeno por el epitelio vaginal, el cual constituye un nutriente que favorece el crecimiento de *Candida* spp. Por otro lado, los niveles elevados de hormonas suprimen la respuesta inmune natural del epitelio vaginal y aumentan la adherencia de pseudohifas de *Candida* spp a las paredes vaginales ⁸.
- Presentar infecciones por bacterias como *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, citomegalovirus, virus del papailoma humano y anquilostomiasis ⁹.
- Alteraciones en el pH ¹⁰, generalmente por malos hábitos de higiene, como la realización de duchas vaginales, el uso de jabones, perfumes o talcos vaginales, y la práctica de la depilación del vello genital ¹¹.

- Dispositivos intrauterinos, que actúan como reservorio de *Candida* spp y favorecen la formación de biofilm ¹². Aunque vulvovaginitis por *Candida* spp no es una infección de transmisión sexual, sí se encuentra relacionada con la interacción sexual (compartir con una pareja) ¹⁰.
- Hipovitaminosis como la deficiencia de vitamina D ¹³, A, B1, B2 ¹⁴, presentan niveles bajos de hierro plasmático ¹⁵.
- Enfermedades inmunológicas como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ¹⁶, la diabetes mal controlada, la utilización de tratamientos inmunosupresores como los corticoides ¹⁷.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones vulvares por *Candida* spp se presentan con eritema, edema (Figura 2.1), lesiones maculares secas y a menudo, excoriaciones o lesiones por rascado (Figura 2.2). La vulva y la vagina pueden estar recubiertas por unas pseudo - membranas de color blanquecino, adheridas a la mucosa (Figura 2.3). En los casos severos, se pueden observar fisuras interlabiales y lesiones descamativas. En la Tabla 2.1 se presentan los síntomas y signos de la candidiasis vulvo-vaginal.



Figura 2.1 Edema, eritema vulvar



Figura 2.2 Excoriaciones por rascado



Figura 2.3 Pseudo-membranas de color blanquecino, adheridas a la mucosa vaginal.

Tabla 2.1	
Síntomas y Signos de Candidiasis Vulvo-vaginal	
Síntomas	Signos
Prurito Ardor vulvar Vulvodinia Sensación de quemadura Dispareunia Disuria, polaquiuria, tenesmo	Flujo con aspecto de leche cortada o ricota No fétido Eritema Edema Lesiones descamativas Excoriaciones y úlceras por rascado Rara vez lesiones costrosas.

La candidiasis recurrente (más de 3 episodios por año) está directamente relacionada con alteraciones inmunológicas de la vagina. Así en la defensa del huésped, la respuesta de los linfocitos TH1 es fundamental para controlar el cambio de esporas de *Candida spp* (colonizadoras) a hifas (forma infecciosa). En la candidiasis recurrente, la respuesta inflamatoria TH2 predomina sobre la respuesta TH1, y el cuerpo reacciona exageradamente a los antígenos presentes en la cápsula del hongo. El 50% de las pacientes pueden presentar recurrencias después de recibir un tratamiento adecuado¹⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico de candidiasis vulvo-vaginal es clínico en presencia de *Candida spp*. Es importante evaluar el pH vaginal con un hisopado de las paredes vaginales, el cual debería ser entre 4 y 4.5. Se puede también realizar un examen microscópico de la secreción con hidróxido de potasio (KOH).

En las pacientes, con candidiasis vulvo-vaginal recurrente, debe recomendarse realizar un cultivo de la secreción vaginal para diagnosticar la subespecie de *Candida spp* y medir la sensibilidad a los fármacos antifúngicos.

Tratamiento

El tratamiento tópico y el oral tienen la misma eficacia. Se recomienda el tratamiento vaginal para erradicar el reservorio de los organismos.

Las guías de práctica clínica del centro de control y prevención de las enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica (CDC, 2021) establecen las siguientes pautas de tratamiento ²:

Episodios esporádicos

Se presentan menos de 3 infecciones por año, con síntomas leves o moderados, en pacientes inmunocompetentes, no embarazadas:

- Fluconazol 150 mg, por vía oral, dosis única o tratamiento local con óvulos, como se describe en el Algoritmo 2.1.
- Cremas vaginales: Clotrimazol, Miconazol, Isoconazol administrados durante 7 días o tabletas vaginales de Nistatina por 14 días.

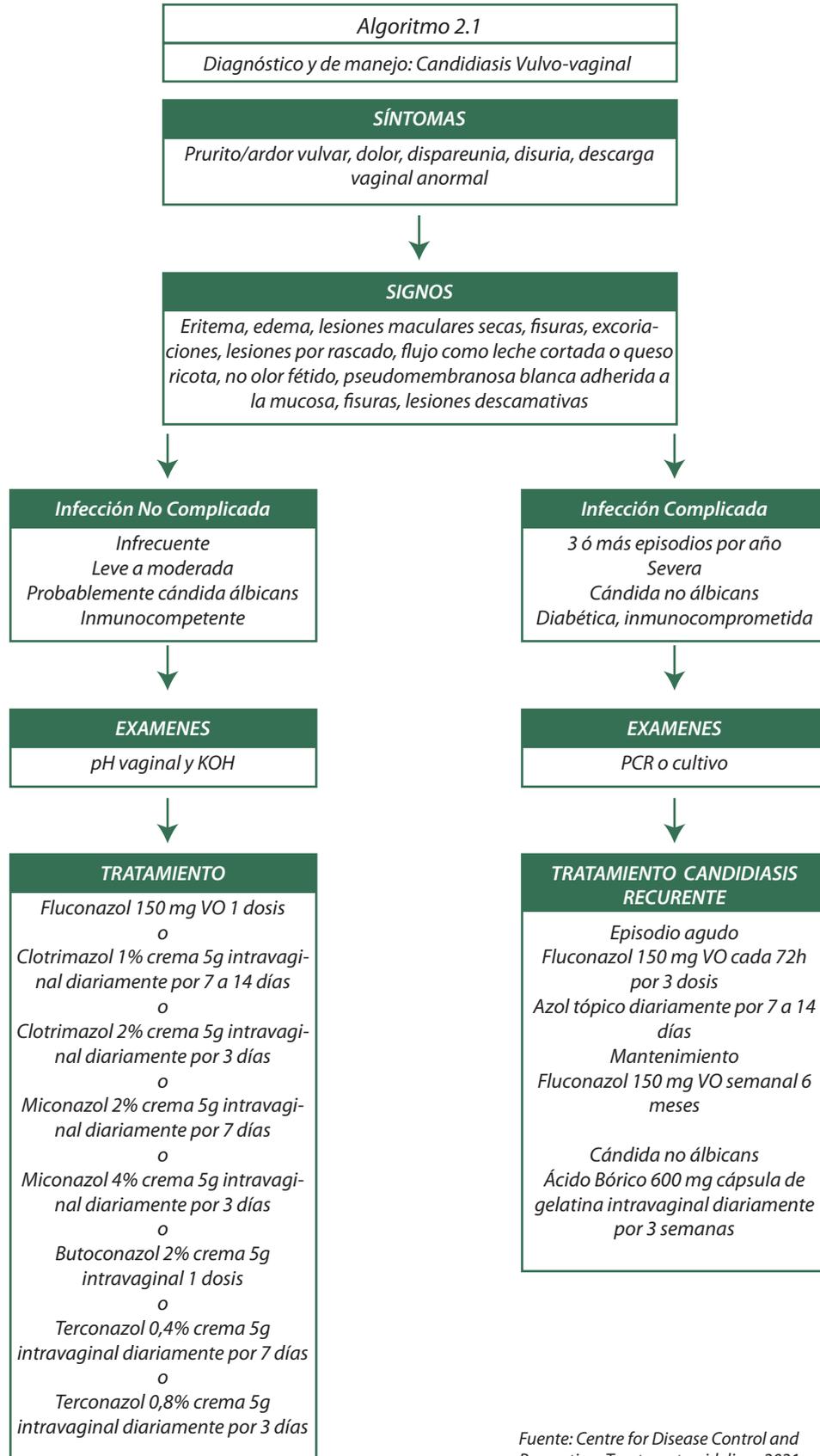
Infecciones recurrentes

Síntomas severos o pacientes inmunocomprometidas o candidiasis recurrente ¹⁹:

- **Episodio agudo:** Fluconazol oral 150 mg cada 72 horas (3 dosis: días 1,4 y 7). Otra opción puede ser una crema u óvulos vaginales 1 vez al día por 10-14 días.
- **Terapia de mantenimiento:** Fluconazol 150 mg semanales durante 6 meses. Tratamiento tópico en caso de prurito vulvar exagerado: clotrimazol + betametasona 1 a 2 veces al día por 2 a 3 días.
- **En caso de recurrencia:** Volver a realizar cultivo y continuar esquema con fluconazol (*Candida albicans*, *Candida tropicalis* o *Candida parapsilosis*). En caso de *Candida glabrata* se debe usar cápsulas de ácido bórico 600 mg intravaginales por 14 días + mantenimiento con 2 cápsulas semanales durante 6 meses. Si se detecta *Candida Kruzei* utilizar Itraconazol oral 100 mg al día por 2 semanas + 2 tabletas de Itraconazol semanales, en días alternos, durante 6 meses ²⁰.

No se recomienda el tratamiento de la pareja sexual, debido a que la infección por candida obedece a una desregulación inmunológica propia de la vagina.

Infección en mujeres embarazadas: 1 óvulo de clotrimazol (100mg) colocado vía vaginal en la noche por 14 días o Nistatina de 100 U por 15 días ².



Fuente: Centre for Disease Control and Prevention. Treatment guidelines 2021.

Vaginosis bacteriana

Es una infección causada por una alteración en el microbiota vaginal, no se cataloga como una infección de transmisión sexual, ya que se debe a un desequilibrio entre la cantidad de *Lactobacillus* protectores y otras especies bacterianas. La etiología más frecuente es la *Gardnerella vaginalis*; sin embargo, también, hay sobre crecimiento de otras bacterias como *Prevotella*, *Bacteroides*, *peptoestreptococos*, *Mobiluncus* y *Fusobacterium spp* ²¹.

Epidemiología

Entre el 40-50% de las mujeres que presentan secreción vaginal anormal son diagnosticadas de vaginosis bacteriana. En Estados Unidos, la prevalencia estimada es del 29% de las mujeres en edades comprendidas entre los 14-49 años ²².

Factores de riesgo

Algunos factores de riesgo principales para el desarrollo de vaginosis bacteriana son ²³:

- Altos niveles de estrógeno circulante debido al embarazo, el uso de anticonceptivos orales. La terapia de reemplazo hormonal.
- Múltiples parejas sexuales: A pesar de que no se considera una infección de transmisión sexual, las múltiples parejas sexuales incrementan el riesgo de tener vaginosis bacteriana. Esta infección nunca ocurre en pacientes sin historia sexual y se ha visto que el uso del condón disminuye su incidencia.
- Esta infección es muy frecuente en mujeres que tienen sexo con mujeres (25-50%)
- Antecedentes de infecciones de trasmisión sexual
- Duchas vaginales
- Hábito tabáquico
- Obesidad
- Afrodescendientes y otras poblaciones minoritarias como hispanos

Manifestaciones clínicas

Tiene muy pocas manifestaciones vulvares. La sintomatología se caracteriza por una secreción homogénea fluida, incolora o grisácea, con el característico olor a pescado (Figura 2.4). Generalmente no hay reacción inflamatoria en la zona vulvar y el motivo de consulta más frecuente es por la leucorrea fétida. Es común que, desde el punto de vista colposcópico, se observe abundante flujo, pero sin cambios inflamatorios en la mucosa.



Figura 2.4 Secreción homogénea fluida, incolora o grisácea

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico en la mayoría de los casos, pero es frecuente recurrir al examen directo en fresco y coloración de Gram del flujo vaginal. Se utilizan los criterios de Amsel que evalúan 4 parámetros ²⁴:

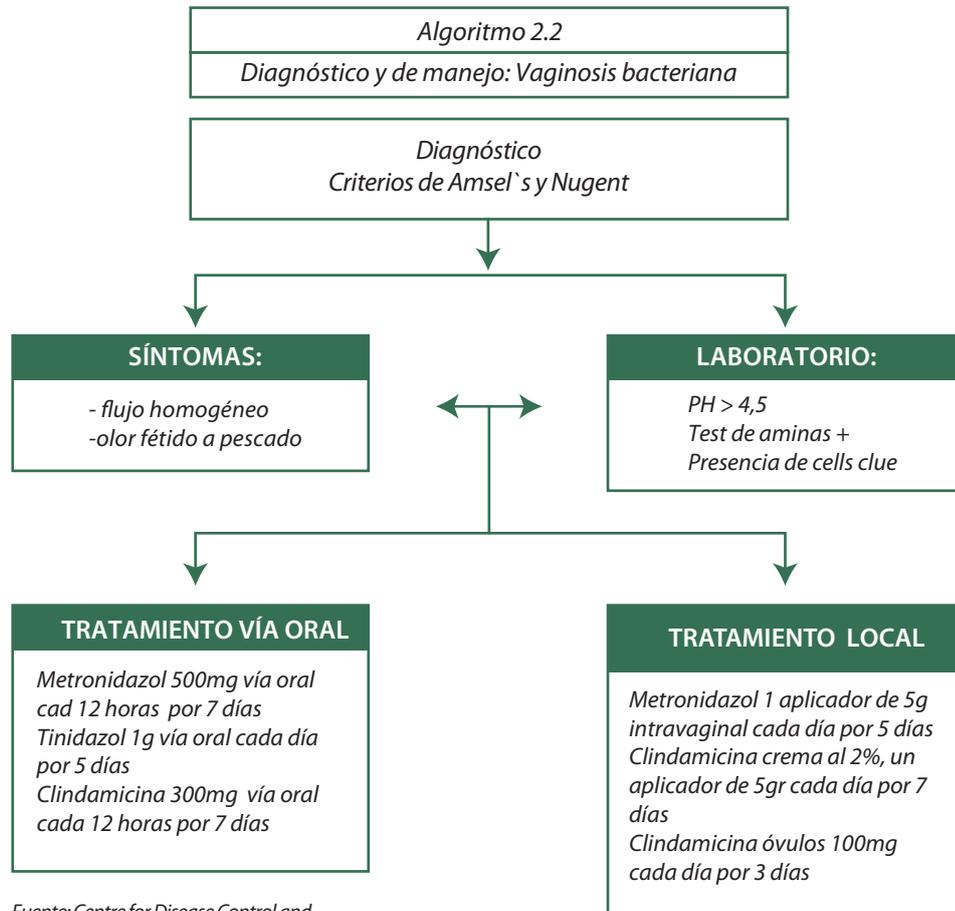
- Características del flujo: grisáceo y homogéneo.
- pH >4.5.
- "Células guía" en el examen microscópico de la secreción: células epiteliales cubiertas por cocobacilos que pierden su contorno.
- Prueba de aminas positiva: presencia de olor a pescado cuando se añade hidróxido de potasio a la secreción (KOH).

El examen directo del flujo vaginal es el estándar de oro para el diagnóstico, utilizando los criterios de Nugent se puede establecer la concentración relativa de *Lactobacillus* (gram-positivos) vs bacilos y cocos gram negativos o variables ²⁵.

Tratamiento

La terapia más utilizada para su tratamiento es metronidazol 500 mg, vía oral dos veces al día, por 7 días. También, se puede utilizar metronidazol por vía intravaginal (gel 0.75%) 5 gramos, 1 vez al día, por 5 días. La clindamicina ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de vaginosis bacteriana, la mejor vía de administración es la intravaginal (crema 2%) 5 gramos, en la noche, por 7 días.

Vaginosis recurrente: es más frecuente en mujeres mayores y afrodescendientes, la tasa de recurrencia va desde el 40-50%(I). Las CDC recomiendan metronidazol o tinidazol 500mg vía oral 2 veces al día, durante 7 días + ácido bórico intravaginal 600 mg diarios, durante 21 días. Se recomienda tratamiento supresor con metronidazol (gel 0.75%), 2 veces por semana, por 4-6 meses ²⁶.



Fuente: Centre for Disease Control and Prevention. Treatment guidelines 2021.

Tricomoniasis

Epidemiología

Trichomona vaginalis es un parásito flagelado, móvil, sin forma quística ²⁷.

Es la infección de transmisión sexual no-viral más común. La prevalencia es mayor en mujeres y se estima que tiene un rango variable entre 2-30% dependiendo de la edad, estatus social, raza y factores de riesgo ²⁸. La OMS estima que la incidencia se encuentra sobre los 276 millones de casos. La infección es asintomática en el 50% de mujeres y al menos 80% de hombres. Se ha asociado frecuentemente con otras infecciones vaginales e infecciones de transmisión sexual, incluyendo el Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida (HIV) ²⁹.

Manifestaciones clínicas

Se presenta especialmente después de la menstruación, con flujo vaginal amarillo verdoso, espumoso, maloliente, quemazón de la zona vulvar, dolor pélvico, dispareunia y, en raros casos, disuria. En la colposcopia, el aspecto del cérvix se caracteriza por la llamada "cervicitis en fresa" que se hace evidente aplicando la solución de lugol ³⁰. Se puede observar un fino punteado yodo negativo, debido a la desaparición del estrato superficial que es rico en glucógeno en el vértice de las papilas.



Figura 2.5 *Tricomoniasis vaginal. Flujo vaginal espumoso, amarillo verdoso. Cortesía: Dra. Eliana Felix*

Existe una importante reacción inflamatoria en todo el tracto genital inferior con eritema vaginal y vulvar. En la zona vestibular y en la horquilla, pueden observarse erosiones que son producto de la acción local del parásito, de la irritación del flujo vaginal, que se adhiere a la zona vulvar, y del rascado por el prurito.

Diagnóstico

El método más empleado para el diagnóstico es el examen en fresco del flujo vaginal para visualizar los trofozoítos; se debe medir el pH de la secreción vaginal, que se encontrará elevado >4.5 . La microscopía es positiva en el 60-70% de los casos ³¹, si ésta se realiza de inmediato por su labilidad a los cambios de temperatura. El estándar de oro para el diagnóstico de esta infección es la PCR. Existen pruebas rápidas de inmunocromatografía para *Trichomona* spp (OSOM) que miden los antígenos en secreción vaginal ²⁹.

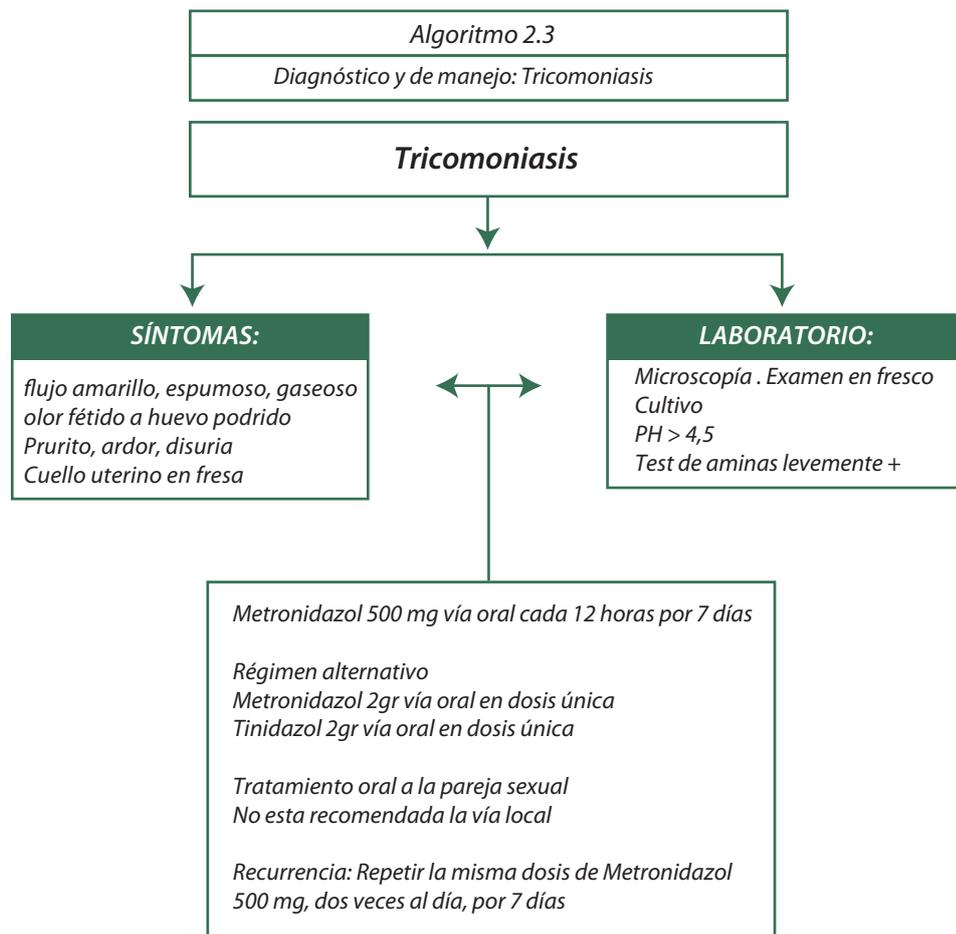
Tratamiento

Se debe tratar a todas las pacientes con diagnóstico positivo, incluso si son asintomáticas. Las CDC recomiendan metronidazol o tinidazol 2g, vía oral en dosis única. Se debe realizar un seguimiento 3 meses después del tratamiento inicial y el tratamiento de la pareja es fundamental para la resolución de la enfermedad ^{26,32}.

En el caso de tricomoniasis recurrente, existen dos opciones de tratamiento:

1. Si es por reinfección, debido a la pareja no tratada, se repite el mismo régimen de dosis única y se ofrece tratamiento a la pareja.
2. Si es por infección recurrente, por falla en el tratamiento, se recomienda repetir la misma dosis de metronidazol 500 mg, dos veces al día, por 7 días. Si falla, metronidazol o el tinidazol 2g al día, por 7 días. En caso de infecciones refractarias al tratamiento se debe realizar un cultivo con antibiograma ²⁶.

El uso de métodos de barrera es importante al tratarse de una infección de transmisión sexual.



Fuente: Centre for Disease Control and Prevention. Treatment guidelines 2021.

Tabla 2.2

Diagnóstico diferencial de infecciones vulvo-vaginales más frecuentes

Variables	Vaginosis Bacteriana	Tricomoniasis	Vilvovaginitis
Incidencia	15-50% (Más común)	5-50%	15-30%
Etiología	Cambio en la flora vaginal (no infección) ↑ anaerobios como <i>Gardenerella</i> , ↓ <i>Lactobacilos</i>	Protozoarios con flagelos (ETS)	Usualmente <i>Candida Albicans</i>
Factores de riesgo	Embarazo, múltiples parejas sexuales, pareja sexual femenina, duchas vaginales	Relaciones de riesgo con múltiples parejas sexuales	Diabetes, uso de antibióticos, anticonceptivos, ropa ajustada
Historia	Mal olor, flujo↑	↑ flujo, mal olor, disuria, prurito	Prurito, disuria, ardor, ↑ flujo
Examen físico	Irritación vulvar	Cérvix en fresa	Eritema y escoriaciones vulva/vagina
Flujo vaginal	Homogéneo, grisáceo, olor característico (pescado)	Profuso, mal oliente, verde-amarillo, espumoso	Blanco, espeso (queso cottage)
Fresco de la secreción	"Células clave" (células epiteliales cubiertas de bacterias)	Protozoario flagelado	Hifas o levaduras en ciernes
KOH	Prueba de aminas (olor a pescado)		Pseudo hifas
Tratamiento	Metronidazol VO o Clindamicina tópica vaginal	Dosis única metronidazol oral o tinidazol. Tratar a la pareja. Investigar otras infecciones de transmisión sexual	Fluconazol oral o azoles tópicos
Complicaciones	Corioamnionitis/endometritis, infección, parto prematuro, enfermedad pélvica inflamatoria	Similar al tratamiento de la vaginosis bacteriana	

REFERENCIAS

1. Tibaldi C, Cappello N, Latino MA, Masuelli G, Marini S, Benedetto C. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: risk factors and rates of occurrence. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Jul;15(7):670-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02842.x. Epub 2009 Jun 24. PMID: 19558525.
2. Walensky R, Bachmann L, Chan P, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Reports* 2021; 70 (4):1-192.
3. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007 Jun 9;369(9577):1961-71. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9. PMID: 17560449.
4. Sobel, JD., Mitchell C. *Candida vulvovaginitis: Clinical manifestations and diagnosis.* In: Post TW (Ed), *Uptodate*, Waltham, MA, 2020.
5. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016 Nov;42(6):905-27. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26690853.
6. Hillier SL, Austin M, Macio I, Meyn LA, Badway D, Beigi R. Diagnosis and Treatment of Vaginal Discharge Syndromes in Community Practice Settings. *Clin Infect Dis.* 2021 May 4;72(9):1538-1543. doi: 10.1093/cid/ciaa260. PMID: 32350529; PMCID: PMC8248297.
7. Das P, Lisnek D, Sahoo KC, Sinha S, Mohanty J, Sahoo P, Bilung B, Panda B, Tanton C, Torondel B. Identifying Risk Factors for Lower Reproductive Tract Infections among Women Using Reusable Absorbents in Odisha, India. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 29;18(9):4778. doi: 10.3390/ijerph18094778. PMID: 33947145; PMCID: PMC8124764.
8. Sasani E, Rafat Z, Ashrafi K, Salimi Y, Zandi M, Soltani S, Hashemi F, Hashemi SJ. Vulvovaginal candidiasis in Iran: A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, clinical manifestations, demographic characteristics, risk factors, etiologic agents and laboratory diagnosis. *Microb Pathog.* 2021 May;154:104802. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104802. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33741400.
9. Holali Ameyapoh A, Katawa G, Ritter M, Tchopba CN, Tchadié PE, Arndts K, Kamassa HE, Mazou B, Amessoudji OM, N'djao A, Agoro S, Vogelbusch C, Omondi MA, Kolou M, Karou SD, Horsnell W, Hoerauf A, Ameyapoh Y, Layland LE. Hookworm Infections and Sociodemographic Factors Associated With Female Reproductive Tract Infections in Rural Areas of the Central Region of Togo. *Front Microbiol.* 2021 Nov 3;12:738894. doi: 10.3389/fmicb.2021.738894. PMID: 34803955; PMCID: PMC8595254.
10. Lin YP, Chen WC, Cheng CM, Shen CJ. Vaginal pH Value for Clinical Diagnosis and Treatment of Common Vaginitis. *Diagnostics (Basel).* 2021 Oct 27;11(11):1996. doi: 10.3390/diagnostics11111996. PMID: 34829343; PMCID: PMC8618584.
11. Felix TC, de Araújo LB, Röder DVDB, Pedroso RDS. Evaluation of Vulvovaginitis and Hygiene Habits of Women Attended in Primary Health Care Units of the Family. *Int J Womens Health.* 2020 Jan 30;12:49-57. doi: 10.2147/IJWH.S229366. PMID: 32099484; PMCID: PMC6996544.
12. Nguyen Y, Fischer G. Chronic vulvovaginal candidiasis in patients using a levonorgestrel-containing intrauterine device. *Australas J Dermatol.* 2018 Feb;59(1):e39-e42. doi: 10.1111/ajd.12559. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27957732.
13. Amegah AK, Baffour FK, Appiah A, Adu-Frimpong E, Wagner CL. Sunlight exposure, consumption of vitamin D-rich foods and vulvovaginal candidiasis in an African population: a prevalence case-control study. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Mar;74(3):518-526. doi: 10.1038/s41430-019-0517-7. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31636409.
14. Sun MG, Huang Y, Xu YH, Cao YX. Efficacy of vitamin B complex as an adjuvant therapy for the treatment of complicated vulvovaginal candidiasis: An in vivo and in vitro study. *Biomed Pharmacother.* 2017 Apr;88:770-777. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.001. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28157653.
15. Naderi N, Etaati Z, Rezvani Joibari M, Sobhani SA, Hosseni Tashnizi S. Immune deviation in recurrent vulvovaginal candidiasis: correlation with iron deficiency anemia. *Iran J Immunol.* 2013 Jun;10(2):118-26. PMID: 23811551.
16. Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis: a comparison of HIV-positive and -negative women. *Int J STD AIDS.* 2002 Jun;13(6):358-62. doi: 10.1258/095646202760029741. PMID: 12015006.
17. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016 Nov;42(6):905-27. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26690853.
18. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms.* 2020 Jan 21;8(2):144. doi: 10.3390/microorganisms8020144. PMID: 31972980; PMCID: PMC7074770.
19. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):503-535. doi:10.1086/596757.

20. Sobel JD. Candidad vulvovaginitis: treatment. In: Post TW (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 2020.
21. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 [cited 2021 Oct 20];169(2 PART 2):450–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8357043/>
22. Morris M, Nicoll A, Simms I, Wilson J, Catchpole M. Bacterial vaginosis: a public health review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2001 May [cited 2021 Oct 20];108(5):439–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11368127/>
23. Sobel J, Mitchell C. Bacterial vaginosis: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/bacterial-vaginosis-is-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Sobel,JD.,Mitchell,C.Bacterialvaginosis:clinicalmanifestationsanddiagnosis.&source=search_result&selectedTitle=1~117&usage_type=default&display_ran
24. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* [Internet]. 1983 [cited 2021 Oct 20];74(1):14–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6600371/>
25. Sobel J, Mitchell C. Trichomoniasis [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/trichomoniasis?search=1.%09SobelJD,MitchellC.Trichomoniasis.UpToDate.Availableat:https:%2F%2Fwww.uptodate.com%2Fcontents%2Ftrichomoniasis.AccessedJune8,2021&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=
26. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports* [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 20];64(3):1–138. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
27. Schumann JA, Plasner S. Trichomoniasis. 2021 Dec 13. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30521247.
28. Sobel J, Mitchell C. Trichomoniasis [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/trichomoniasis?search=1.%09SobelJD,MitchellC.Trichomoniasis.UpToDate.Availableat:https:%2F%2Fwww.uptodate.com%2Fcontents%2Ftrichomoniasis.AccessedJune8,2021&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=
29. R. Ballard, c.Ison, D. Lewis, F. Ndowa RPLaboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. *WHO Libr Cat Data* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 20];244:55–71. Available from: www.who.int/reproductivehealth
30. Wølner Hanssen P, Krieger JN, Stevens CE, Kiviat NB, Koutsky L, Critchlow C, et al. Clinical Manifestations of Vaginal Trichomoniasis. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1989 Jan 27 [cited 2021 Oct 20];261(4):571–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2783346/>
31. Krieger JN, Tam MR, Stevens CE, Nielsen IO, Hale J, Kiviat NB, et al. Diagnosis of Trichomoniasis: Comparison of Conventional Wet-Mount Examination With Cytologic Studies, Cultures, and Monoclonal Antibody Staining of Direct Specimens. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1988 Feb 26 [cited 2021 Oct 20];259(8):1223–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2448502/>
32. Forna F, Gülmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003 Apr 22 [cited 2021 Oct 20];(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804391>

CAPITULO 3

INFECCIONES VIRALES

Francisco López / Victoria Argote/ Ligia Saltos

Herpes vulvar:

Epidemiología

Las infecciones por los virus del Herpes Tipo 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2) son muy frecuentes. Al HSV-2 se le adjudicaba como una enfermedad genital, sin embargo, actualmente se conoce que hasta el 50% de las infecciones genitales son causadas por HSV-1, especialmente en las mujeres jóvenes y en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) ¹. La prevalencia global del herpes genital es difícil de estimar, ya que aproximadamente el 80% de los infectados son asintomáticos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una prevalencia del 11,3% y que una de cada cuatro personas estaría infectada por el virus ².

En las mujeres la tasa de infección es mayor, en comparación con la de los hombres, con una prevalencia mundial de 313 millones frente a 176 millones, respectivamente, para el año 2016 ³.

Manifestaciones clínicas

La **primoinfección** tiene una sintomatología florida que se manifiesta en forma de vulvitis aguda y puede ser precedida de febrícula. Se caracteriza por la aparición de vesículas de pequeño diámetro, circundadas por un halo rojizo, en la zona vulvovaginal, acompañadas de ardor y dolor. Las vesículas se disponen en racimos irregulares y pueden unirse por confluencia, dando lugar a amplias ulceraciones, cuando se destechan (Figura 3.1) ⁴. Por lo general, la vulva se presenta edematosa y frecuentemente se palpan adenopatías inguinales.

La paciente refiere dolor intenso y sensación de quemadura puede haber retención urinaria, disuria y síntomas generales como fiebre y cefaleas. Las lesiones vésico-ulcerosas duran, por lo general, tres semanas y después se produce la reepitelización

Luego de la curación, el virus establece una infección latente inactiva que se localiza en los ganglios sacros y puede reactivarse, causando infecciones recurrentes. Estas se caracterizan por un pródromo de síntomas, que incluyen parestesias y prurito en la zona vulvar o inguinal, luego aparecen las lesiones en la zona afectada, por lo general en menor número, localizadas y con una duración alrededor de 1 semana.



Figura 3.1 Herpes recurrente. Vesículas destechadas en proceso de cicatrización



Figura 3.2 Herpes vulvar primoinfección

Fotos cortesía: Dra. María Celeste Sluga

El riesgo de transmisión al neonato es mayor si la primoinfección se da en el tercer trimestre del embarazo o durante el parto. La cesárea no evita la infección al 100% y si la paciente no tiene lesiones activas, se recomienda el parto vaginal ⁵.

<i>Tabla 3.1</i>	
<i>Síntomas y Signos De Infección Por Herpes Virus a nivel genital</i>	
<i>Síntomas</i>	<i>Signos</i>
Primoinfección Vulvitis	Febrícula Vesícula Sensación urente Dolor Ulceraciones Adenopatía inguinal
Latente Inactiva	
Recurrente Parestesias Prurito	Vesículas

Diagnóstico

El diagnóstico generalmente es clínico, sin embargo, es poco sensible e inespecífico. Por lo que se debe comprobar mediante estudios de laboratorio que incluyen: muestra del líquido vesicular, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y tipificación viral, realizados dentro de los primeros tres días de aparición de los síntomas.

El cultivo viral no se recomienda, ya que requiere condiciones y tecnología específica no disponible en laboratorios convencionales y su tiempo al resultado lo hace poco práctico. Por otro lado, la tinción de Tzanck no debería utilizarse, por su baja sensibilidad y especificidad. También se pueden realizar pruebas serológicas para determinar la presencia de anticuerpos anti HSV-1 y HSV-2 ⁶.

Tratamiento

Infección inicial: El tratamiento siempre debe ser iniciado dentro de las primeras 72 horas de aparición de los síntomas. El Centro de control y prevención de las enfermedades de los Estados Unidos (CDC) "recomienda el tratamiento vía oral ya que el tratamiento local no ha demostrado beneficios y no debería utilizarse ⁷.

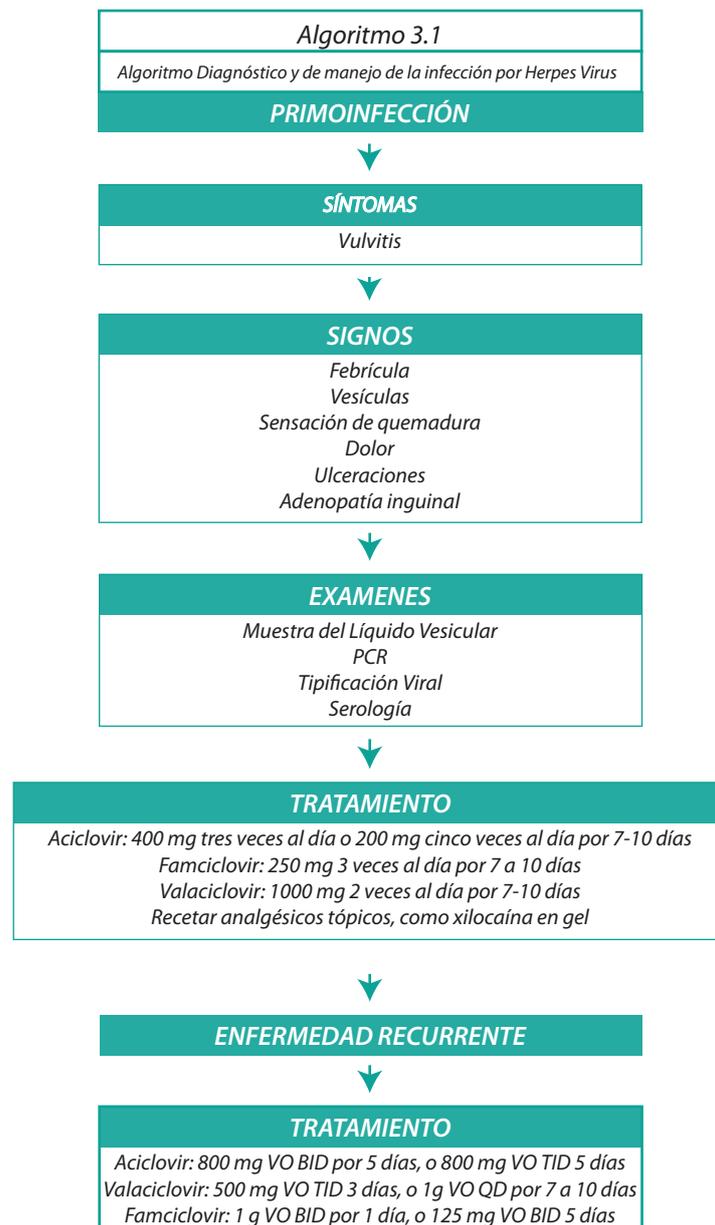
- Aciclovir: 400 mg tres veces al día o 200 mg, cinco veces al día, por 7-10 días
- Famciclovir: 250 mg, 3 veces al día, por 7 a 10 días
- Valaciclovir: 1000 mg, 2 veces al día, por 7-10 días
- Recetar analgésicos tópicos, como xilocaína en gel

Infección recurrente: Todos los regímenes tienen la misma eficacia. Al momento de elegir se debe considerar el costo del tratamiento y la conveniencia para la paciente. Se debe iniciar el tratamiento entre el pródromo y el primer día de aparición de los síntomas⁷.

- Aciclovir: 800 mg VO BID, por 5 días, o 800 mg VO TID 5 días.
- Valaciclovir: 500 mg VO TID 3 días, o 1g VO QD, por 7 a 10 días.
- Famciclovir: 1 g VO BID por 1 día, o 125 mg VO BID 5 días.

Terapia de supresión: Recomendado, como tratamiento continuo, en las pacientes con síntomas severos o que presentan más de seis episodios al año y en parejas sero-discordantes, para evitar el contagio⁷.

- Aciclovir: 400 mg BID.
- Famciclovir: 250 mg BID.
- Valaciclovir: 500 mg o 1000 mg QD.



Papiloma virus (VPH)

Epidemiología

Las lesiones por Papiloma Virus Humano (VPH siglas en inglés) son la causa más frecuente de consulta en patología vulvar y constituyen una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más comunes. La mayoría ocurren en pacientes jóvenes, con edades entre los 15 y 30 años. Aproximadamente el 75% de las mujeres y hombres, sexualmente activos, han sido infectados por VPH ¹.

La mayoría de las infecciones por VPH se resuelven en el lapso de 24-36 meses. El 90% de las pacientes infectadas tienen la capacidad de erradicar el virus. El 1% de las pacientes, expresan el virus como condilomas, el 4% presentan una infección subclínica y en el 10% de las pacientes asintomáticas se puede detectar Ácido Desoxirribonucleico (ADN) de VPH ². En el caso de las verrugas genitales, aproximadamente el 30% pueden desaparecer sin tratamiento, en un periodo de 4 meses ³.

Existen aproximadamente 40 genotipos diferentes de VPH que afectan el tracto genital inferior (cérvix, vulva, vagina, canal anal, periné y región perianal). Los genotipos de bajo riesgo, entre ellos, el 6 y 11 se han detectado en el 90% de las verrugas anogenitales y la coinfección con otros tipos de alto riesgo (16 y 18) es frecuente ¹.

Los genotipos de alto riesgo más comúnmente observados, VPH16 y el VPH18 son los responsables de casi tres cuartas partes de todos los casos de Cáncer Cervicouterino en todo el mundo, y los genotipos de VPH de alto riesgo VPH31, VPH45 y VPH52 representaban los casos restantes.

Las vacunas contra el VPH son eficaces contra el VPH16, el VPH18 y algunos otros genotipos de alto riesgo, y son las estrategias de prevención primaria óptimas para el control de la prevalencia de cáncer de cervix ¹. Actualmente, existen tres vacunas contra el VPH autorizadas contra las infecciones por VPH : Bivalente (16-18), Tetravalente (6,11,16,18) y Nonavalente (6,11,16,18, 31, 33, 45, 52 y 58) autorizada por la Administración de alimentos y medicamentos (FDA) de la Estados Unidos en 2014 y tiene el potencial de prevenir hasta el 93% de los cánceres de cuello uterino ⁴.

Factores de riesgo

Los más importantes para el desarrollo de condilomas acuminados y las lesiones preinvasoras del tracto genital son: la infección por el VPH, tener múltiples parejas sexuales, pacientes inmunosuprimidas (VIH), terapia con medicamentos inmunosupresores, diabéticas). Estas pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino y lesiones cervicales intraepiteliales de alto grado, así como un mayor número de recurrencias ⁵. El tabaco se relaciona con un aumento en el riesgo de progresión y transformación maligna de las verrugas genitales ⁶.

Manifestaciones clínicas

En las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado el virus se encuentra en estado episomal, mientras que, en las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado, el virus se encuentra integrado en el ADN del huésped, generando dos tipos de infecciones: productivas y transformantes respectivamente con dos mecanismos de

acción diferentes, según el virus se encuentre en estado episomal o integrado ⁷.

La lesión macroscópica producida por los VPH de bajo riesgo se expresa como verrugas virales que se encuentran, tanto en el epitelio escamoso queratinizado, como en los no queratinizados ⁸. Se trata de pápulas o nódulos de color piel que pueden presentar una variación de tonos, desde el rojo, blanco y café oscuro ⁹. Las verrugas genitales “cresta de gallo” o “coliflor” pueden ser únicas, pero generalmente múltiples. (Figura 3.3, Figura 3.4).



Figura 3.3 Condilomas / Moluscus



Figura 3.4 Verrugas a nivel anal, forma de cresta de gallo.

Tabla 3.2

Síntomas y Signos de la Infección por Papiloma Virus a nivel genital

Síntomas	Signos
Generalmente ausentes	Pápulas o nódulos color piel, rojo, blanco o café Únicas o múltiples.

Diagnóstico

Las verrugas genitales se diagnostican, a simple vista con luz natural. No se recomienda el uso de ácido acético en la vulva, debido al dolor y a las severas molestias que causa a las pacientes, además de su bajo valor predictivo negativo ¹⁰. Los condilomas de características típicas no deben biopsiarse, son lesiones benignas y autolimitadas, por lo que la clínica es suficiente para el diagnóstico. De acuerdo con las guías de la CDC ¹¹, la biopsia confirmatoria del diagnóstico está recomendada en las siguientes situaciones:

- No se observa la forma típica de coliflor y las características clínicas antes descritas.
- Cuando la localización es anómala, como en los pliegues inguinales, glúteo o región perianal.
- Cuando se observan alteraciones en la coloración de piel (aterciopelada, rugosa y grisácea o blanquecina) se debe descartar patología más severa como neoplasia epitelial vulvar o cáncer.
- Cuando las lesiones se han desarrollado sobre una lesión previa, como un liquen escleroso.
- En las pacientes añosas postmenopáusicas que no han tenido relaciones sexuales en mucho tiempo.
- Lesiones exofíticas, sangrantes e induradas con alta sospecha de carcinoma vulvar.
- Condilomas recurrentes que confluyen sin respuesta a tratamiento.

La inmunosupresión no es un criterio individual de biopsia, se deben seguir las mismas recomendaciones señaladas en este tipo de pacientes. Siempre debe solicitarse un panel completo de ITS, VIH, serología para Sífilis por la posibilidad de sobreinfección, y para realizar el diagnóstico diferencial con los condilomas planos sifilíticos ¹⁰.

Diagnóstico diferencial

- Condilomata lata: manifestaciones de la sífilis secundaria.
- Papilomatosis vestibular: variante anatómica normal. Se trata de proyecciones tubulares de 1-2 mm de diámetro, simétricas, suaves y de color similar a la mucosa circundante, localizadas con frecuencia en el vestíbulo vulvar ¹².
- Enfermedad bowenoide: Displasia epidérmica premaligna que, normalmente, se presenta en forma de pápulas rojizas o marrones y se asocia a HPV16 ¹⁰.
- Molusco contagioso: pápulas del color de la piel, con una característica umbilicación central.
- Queratosis seborreica: pápulas y nódulos de color marrón oscuro que aparentan estar adheridas a la piel. Suelen ser pequeñas, menores a 2.5 cm y están ligeramente elevadas, con una superficie grasosa e irregular. A diferencia de las lesiones producidas por el HPV, se trata de lesiones solitarias en la vulva y pueden estar presentes en otras partes del cuerpo como en la región dorsal y torácica ¹³.

Tratamiento

Tratamiento del VPH

El VIN 1 LSIL salió de la clasificación de las lesiones intraepiteliales de vulva por qué es una infección citopática viral transitoria no considerada precursora del carcinoma escamoso de vulva, por lo que no se debe tratar. El mal diagnóstico se hace por la utilización de ácido acético, que como se sabe está desaconsejado en vulva ya que aparecen imágenes acetoblancas que no deben ser biopsiadas ni tratadas. Los innecesarios tratamientos de las lesiones de LSIL VIN 1 han provocado mucha iatrogenia en la vulva.

El HSIL VIN usual (VIN-2 y 3) ver en el capítulo 10 de éste libro.

Los condilomas acuminados tipo cresta de gallo y coliflor, son considerados tumores benignos de la vulva, no precursores de lesiones intraepiteliales. No realizar tratamiento es una opción, en el caso de las verrugas genitales, aproximadamente el 30% pueden desaparecer sin tratamiento, en un periodo de 4 meses¹⁰. Sin embargo, según el tamaño, número, la obstrucción que puedan producir o por estética, se pueden realizar tratamientos destructivos locales (TDL) con electrocirugía, crioterapia, láser CO₂, ácido tricloroacético, imiquimod. (Más detalles dar click)

Lo más importante en las lesiones provocada por el VPH es no tratar el LSIL VIN 1 y ser lo más conservador posible en el tratamiento del HSIL y los condilomas acuminados.

Alternativas de tratamiento

Para el tratamiento del VPH en vulva hay que tomar en cuenta los siguientes criterios:

- Al VIN 1 no se lo debe tratar aunque esté asociado a genotipos de alto riesgo.
- En el HSIL VIN 2 y VIN 3 es necesario ser lo más conservador posible en el tratamiento ya que las posibilidades de progresión a un cáncer son mínimas. (El verdadero precursor del carcinoma escamoso de vulva es el VIN diferenciado)
- Los condilomas acuminados no son precursores del cáncer de vulva. Son considerados tumores benignos.

Podofilotoxina

La podofilotoxina se autoaplica a las lesiones dos veces al día durante 3 días, seguidas de cuatro días de descanso, hasta 4 o 5 semanas (según la licencia del producto). Las reacciones comunes incluyen dolor a la palpación transitoria, eritema y erosiones¹⁴.

Está contraindicada durante el embarazo y se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz o que se abstengan de las relaciones sexuales vaginales durante el tratamiento, se ha reportado tasas de aclaramiento de 36-83% para la solución de podofilotoxina y 43-70% para la crema de podofilotoxina¹⁵.

Crema de imiquimod al 5%

La crema de imiquimod se aplica directamente sobre las verrugas tres veces por semana antes de las horas normales de sueño y se lava con agua y jabón entre 6 y 10 h después se debe continuar hasta que la lesión desaparezca o durante un máximo de 16 semanas, reacciones inflamatorias locales en el sitio de tratamiento son comunes y pueden preceder a una respuesta al tratamiento, reacciones graves son poco frecuentes, pero requieren la interrupción del tratamiento.

Las eliminaciones de lesiones alcanzan el 35 a 75% de los pacientes con ciclos de tratamiento de hasta 16 semanas, las tasas de aclaramiento son más altas en mujeres que en hombres, y las mujeres tienen un tiempo medio de aclaramiento más corto que los hombres, se necesitan más datos antes de poder recomendar la crema de imiquimod durante el embarazo ¹⁴. El tratamiento imiquimod es el más recomendado por ser el menos invasivo y con buenos resultados terapéuticos.

Sinecatequinas

Las sinecatequinas una preparación de ungüento al 15% solo está disponible en los EE. UU. La pomada se aplica tres veces al día hasta que se aclare por completo, o hasta por 16 semanas, en lesiones internas no se usa o durante el embarazo. A partir de la semana 2 de tratamiento pueden aparecer reacciones locales como el prurito y eritema y remiten a partir de la semana 4, tiene bajas tasas de recurrencia entre el 7-11% ¹⁶.

Tratamientos clínicos recomendados

Crioterapia

La crioterapia puede administrarse mediante sistemas "abiertos" o "cerrados, se pueden aplicar hasta tres ciclos de congelación-descongelación a cada lesión en cada sesión, según lo tolere el paciente. No existe una técnica de aplicación estandarizada, la crioterapia se realiza a intervalos semanales hasta la eliminación de la lesión aunque no ha evaluado sistemáticamente los diferentes intervalos de tratamiento ^{17,18}.

Tiene la ventaja de ser fácil de administrar si el equipo está disponible es económico y seguro durante el embarazo, presenta tasas de aclaramiento de 44 a 87% y recurrencia tasas de 12-42% en 1-3 meses y hasta un 59% a los 12 meses después ¹⁷.

Solución de ácido tricloroacético al 80-90%

El ácido tricloroacético es un agente corrosivo, más adecuado para pequeñas verrugas acuminadas o papulares, pero menos fácil de usar en lesiones grandes y queratinizadas, se recomienda proteger la piel circundante con vaselina para evitar cicatrices, el bicarbonato de sodio al 5% debe estar disponible en caso de derrames como agente neutralizante. Debe colocarse una vez por semana, por un lapso de hasta 4-6 semanas. Presenta una tasa de aclaramiento del 56-94% y una tasa de recurrencia del 36%, se puede utilizar durante el embarazo de una forma segura ¹⁹.

Tratamiento quirúrgico

Se incluyen escisión, electrocirugía, electrocauterización y terapia con láser, con anestesia local la cirugía puede usarse como terapia primaria (p. Ej., Lidocaína al 1-2% para la infiltración subcutánea), se debe realizar con el uso de mascarillas quirúrgicas por parte del equipo de tratamiento y el uso de un extractor debido a la posible presencia de partículas infecciosas de VPH en la columna de humo generada por estas técnicas ²⁰.

Escisión

La escisión con anestesia local con tijeras, bisturí o legrado es una opción cuando hay un pequeño número de lesiones y para verrugas exofíticas o pediculadas. Con el uso de diatermia para controlar el sangrado, es posible que no sea necesario suturar, existen tasas de eliminación de 89 a 100% para la escisión con tijera, con una recurrencia de 19 a 29% ¹⁴.

Electrocirugía y electrocauterio

Las unidades electroquirúrgicas modernas utilizan corriente alterna para producir diferentes tipos de formas de onda que dan como resultado combinaciones de corte y coagulación. Hay dos enfoques principales:

Electrocauterio (también conocido como electrofulguración): cuya aplicación conduce a la destrucción inmediata de los tejidos, se puede eliminar con cureta cualquier escara.

Electrocirugía (incluida la hifrecación): se logra manteniendo un espacio de aire (1-3 mm) entre la punta del electrodo y la lesión, lo que provoca el calentamiento y la carbonización del tejido se puede eliminar con cureta cualquier escara. Presentan tasas de aclaramiento del 94% al 100% y tasas de recurrencia del 22% ¹⁹.

Cirugía láser

Presentan tasas de aclaramiento cercanas al 100%, con las tasas de recurrencia del 17 al 19% a las 12 semanas y del 66% a los 12 meses ¹⁹.

Terapias para las que la evidencia es limitada

5-fluorouracilo

Está disponible como una crema al 5% que se usa para tratar afecciones cutáneas neoplásicas y preneoplásicas, incluida la enfermedad de Bowen y el carcinoma basocelular superficial. Para uso de primera línea no se recomienda, pero se puede considerar cuando otros tratamientos han fallado ¹⁴.

Interferón intralesional / tópico

No hay evidencia del uso de interferón sistémico para las verrugas anogenitales; los estudios de interferón administrado localmente, en su mayoría utilizando interferón alfa, han presentado algunos resultados positivos ²⁰.

Terapias combinadas

El uso inicial de una terapia ablativa puede mejorar la penetración local del tratamiento tópico posterior, particularmente para las verrugas queratinizadas, pero falta de evidencia de ensayos clínicos ¹⁴.

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica emplea ácido 5-aminolevulínico como fotosensibilizador, seguido de irradiación con luz roja para inducir la muerte celular o inmunomodulación mediante la generación de especies reactivas de oxígeno. Sus usos incluyen el tratamiento de queratosis actínicas, carcinomas de células basales y enfermedad de Bowen ²⁰.

Terapias no recomendadas generalmente

Podofilina

La podofilina al 20-25%, es menos eficaz que la podofilotoxina, la podofilina contienen una variedad de compuestos, algunos de los cuales pueden ser mutagénicos y una toxicidad sistémica grave después de que se haya descrito el uso tópico, incluida la muerte, muerte intrauterina, teratogenicidad y complicaciones neurológicas ²¹.

Tratamiento en situaciones especiales

Verrugas vaginales, cervicales, intrameatales, intraanales

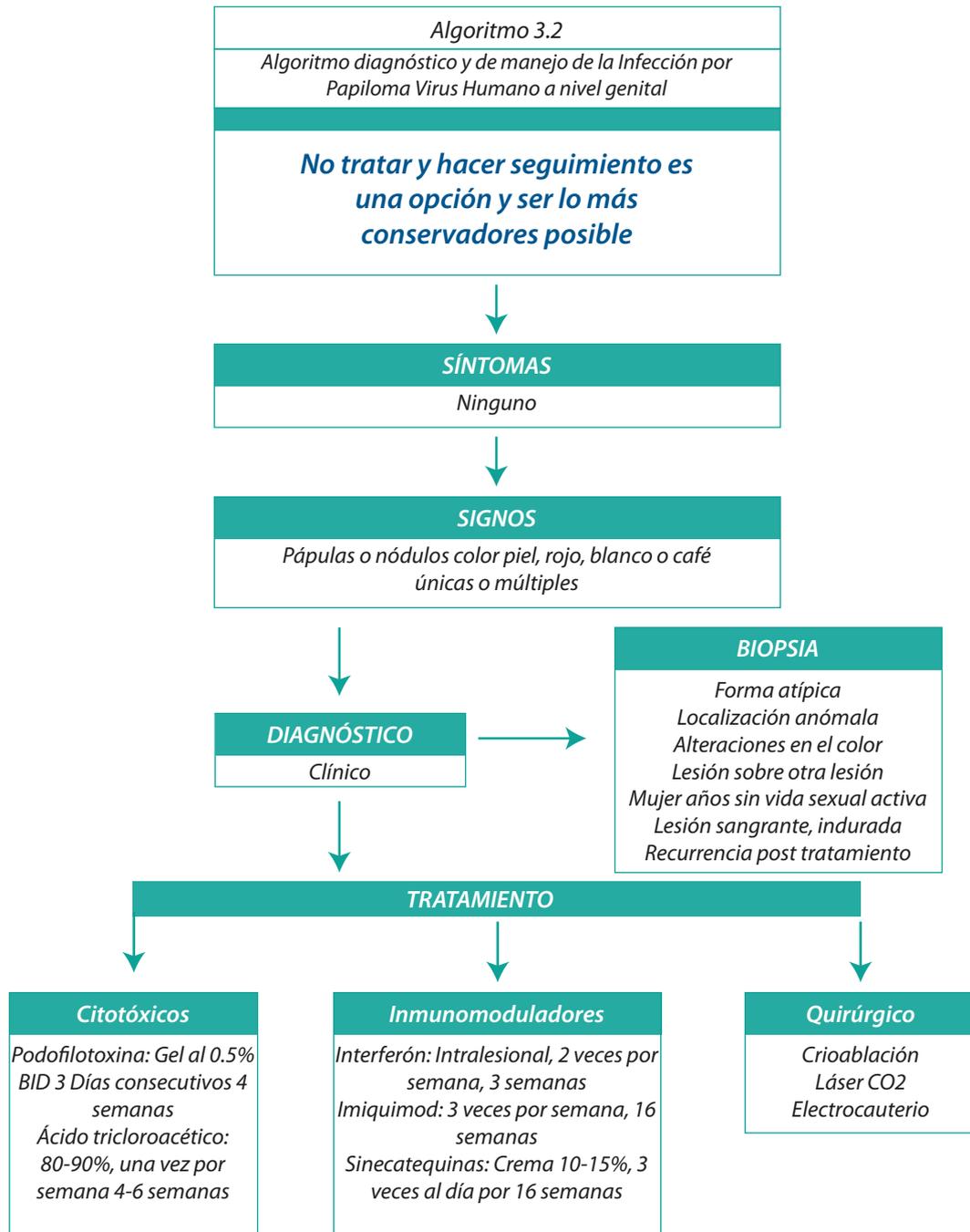
La crioterapia, ácido tricloroacético o tratamiento quirúrgico se pueden utilizar como tratamiento en las verrugas. En las verrugas cervicales se acepta crioterapia, ácido tricloroacético o cualquier modalidad de tratamiento quirúrgico, las intrameatales se pueden tratar quirúrgicamente, como alternativa podemos utilizar la podofilotoxina, el imiquimod o la crioterapia son alternativas aceptables en lesiones claramente visible, las lesiones a nivel del canal anal se pueden tratar con crioterapia, ácido tricloroacético o cualquier tratamiento quirúrgico ¹⁴.

Tratamiento durante el embarazo

Pueden agrandarse y multiplicarse las lesiones durante el embarazo, es aceptable la ablación con crioterapia, o cualquier modalidad de tratamiento quirúrgico. Retrasar el tratamiento hasta después del parto es una práctica frecuente ²².

Tratamiento en pacientes inmunodeprimidos

Se relacionan con mayor incidencia de verrugas el VIH como otras causas de inmunosupresión, se encontró evidencia que respalda el imiquimod para la eliminación parcial de las verrugas externas únicamente ²³.



Molusco Contagioso

Generalidades

La infección se debe a un virus de la familia de los Poxvirus, el Molluscipoxvirus (MCV). La transmisión se puede dar por el contacto piel con piel, autoinoculación, al asistir a piscinas, saunas o participar en deportes de contacto con una persona infectada. Sin embargo, cuando está presente en zona genital e inguinal, se considera una ITS. En el 90% de los casos son causados por MCV-1. Ocurre frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos¹.

Manifestaciones Clínicas

El virus tiene un periodo de incubación de dos a seis semanas y se manifiesta en forma de pápulas de color piel, superficie lisa, translúcida, con una característica umbilical central, generalmente múltiples². A menudo se acompañan de una reacción eritematosa en la periferia de la pápula (Figura 3.5 y 3.6). La localización es generalmente a nivel de los labios mayores, menores, periné y muslos. Si la transmisión no es sexual, puede encontrarse en cualquier parte del cuerpo. La infección puede ser asintomática, aunque generalmente se presenta con prurito intenso. El rascado es la forma más común de extensión de la enfermedad, debido a auto inoculación³.



Figura 3.5 Pápula con umbilicación central

Foto cortesía: Dra. Teresita Audisio

Tabla 3.3	
Síntomas y signos de infección por molusco contagioso a nivel genital	
Síntomas	Signos
Prurito	Pápulas de color piel, superficie lisa, translúcida, umbilicación central Reacción eritematosa perilesional



Figura 3.6 Reacción eritematosa en el contorno de la pápula con umbilicación central

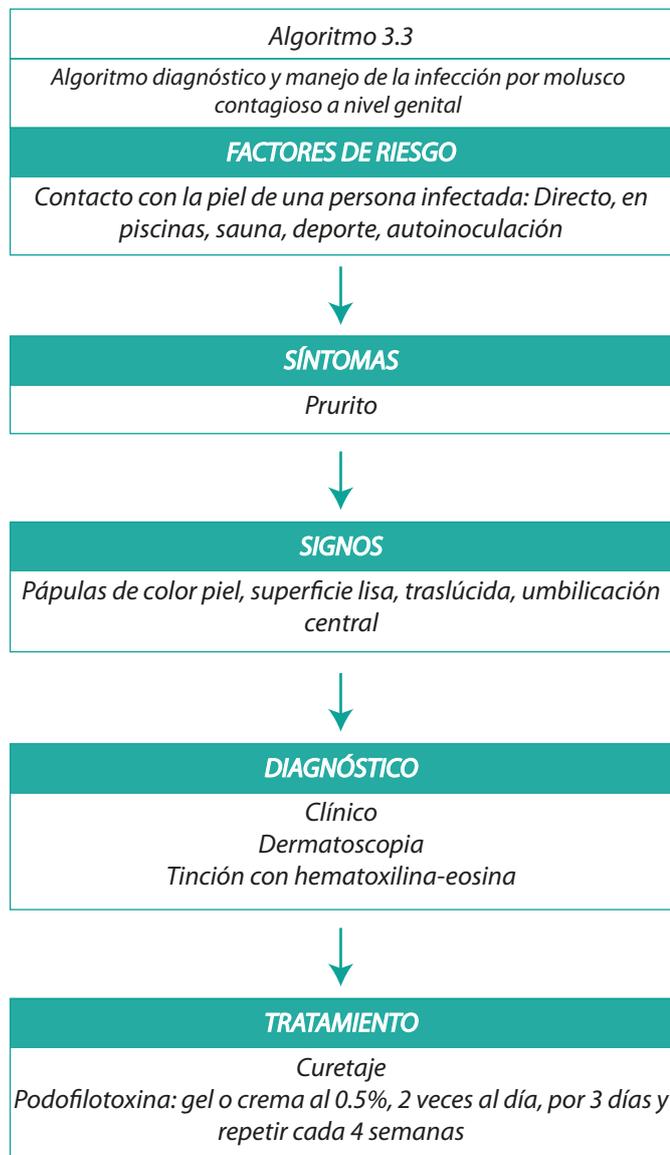
Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y la dermatoscopia es útil para diferenciar las características de la lesión. Se puede comprobar mediante una tinción de hematoxilina-eosina que demuestra las inclusiones virales citoplasmáticas³. Se debe realizar diagnóstico diferencial con otras patologías, como los condilomas acuminados y el condilomata lata.

Tratamiento

El tratamiento va enfocado a la disminución del riesgo de transmisión y autoinoculación, así como también, al control de los síntomas ³.

- Curetaje: se debe aplicar un anestésico local previo a la remoción de las lesiones con una cureta.
- Podofilotoxina: en gel o crema al 0.5%, se aplica en las lesiones dos veces al día, por tres días y debe repetirse cada cuatro semanas.
- Crioterapia con nitrógeno líquido: no se recomienda por los efectos adversos.



REFERENCIAS:

HERPES VULVAR

- Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW, Levin MJ, Wald A, Ewell MG, et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Feb [cited 2021 Oct 20];56(3):344–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23087395/>
 - WHO. Who guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus [Internet]. Vol. 8, WHO Library. 2016 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978924154987>
 - Organizacion Mundial de Salud. Virus del herpes simple [Internet]. WHO website. [cited 2021 Oct 20]. p. 229–35. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
 - Ibrecht MA. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of genital herpes simplex virus infection - [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-genital-herpes-simplex-virus-infection?search=Albrecht MA. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of genital herpes simplex virus infection. In: Post TW>
 - Aggerholm BS, Ostenfeld EB, Andersen LHJ, Krogh RHA, Arendt LH, Sandager P. Genital herpes simplex virus infection in pregnancy [Internet]. Vol. 182, *Ugeskrift for læger*. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/genital-herpes-simplex-virus-infection-and-pregnancy?search=Genital herpes simplex virus infection and pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~105&usage_type=default&display_rank=1
 - Durdu M, Seçkin D, Baba M. The Tzanck smear test: rediscovery of a practical diagnostic tool. *Skinmed*. 2011 Jan-Feb;9(1):23-32. Erratum in: *Skinmed*. 2011 Mar-Apr;9(2):94. PMID: 21409959.
 - Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1. PMID: 34292926; PMCID: PMC8344968.
- PAPILOMA VIRUS (VPH)
- Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 Jan 25 [cited 2021 Oct 20];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347441/>
 - Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 [cited 2021 Oct 20];2006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16967912/>
 - Ted Rosen. Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=Condylomata acuminata \(anogenital warts\) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diag](https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diag)
 - Mai Q, Yang X, Cheng H, Wu G, Wu Z. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus among women with cervical lesions in Shenzhen city, China. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Apr 3;17(4):965-971. doi: 10.1080/21645515.2020.1805993. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32961080; PMCID: PMC8018457.
 - Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part i [Internet]. Vol. 66, *Journal of the American Academy of Dermatology*. *J Am Acad Dermatol*; 2012 [cited 2021 Oct 20]. p. 867.e1-867.e14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22583720/>
 - Kaderli R, Schnüriger B, Brügger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts [Internet]. Vol. 29, *International Journal of Colorectal Disease*. *Int J Colorectal Dis*; 2014 [cited 2021 Oct 20]. p. 899–908. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935346/>
 - Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2004 Jun [cited 2021 Oct 20];68(2):362–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15187189/>
 - Mohta A, Jain SK, Kushwaha R, Singh A, Gautam U, Nyati A. Estimating the impact of extragenital warts versus genital warts on quality of life in immunocompetent Indian adult patients: A comparative cross-sectional study. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Oct 20];66(1):44–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33911292/>
 - Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Scurry J, Stockdale C. 2011 ISSVD terminology and classification of vulvar dermatological disorders: An approach to clinical diagnosis. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 Oct 20];16(4):339–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622341/>
 - von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: Guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2000 [cited 2021 Oct 20];76(3):162–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10961190/>
 - Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1. PMID: 34292926; PMCID: PMC8344968.

12. Lynette J Margesson M. Vulvar lesions: Differential diagnosis of white lesions [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/vulvar-lesions-differential-diagnosis-of-white-lesions?search=12.%09Margesson LJ.%26Haefner, HK. Vulvar lesions: differential diagnosis based on morphology. In: Post TW \(Ed\), Uptodate, Waltham, MA, 2020.&source=search_r](https://www.uptodate.com/contents/vulvar-lesions-differential-diagnosis-of-white-lesions?search=12.%09Margesson%20LJ.%26Haefner%20HK.Vulvar%20lesions:differential%20diagnosis%20based%20on%20morphology)
13. Adam O Goldstein M. Overview of benign lesions of the skin - [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-benign-lesions-of-the-skin?search=Overview of benign lesions of the skin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-benign-lesions-of-the-skin?search=Overview%20of%20benign%20lesions%20of%20the%20skin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
14. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug;34(8):1644-1653. doi: 10.1111/jdv.16522. PMID: 32735077.
15. Komericki P, Akkiliç-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Eficacia y seguridad de imiquimod versus podofilotoxina en el tratamiento de verrugas anogenitales. *Sex Transm Dis* 2011; 38 : 216 - 218 .
16. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sincatechins, un extracto de té verde definido, en el tratamiento de las verrugas anogenitales externas: un ensayo controlado aleatorio. *Obstet Gynecol* 2008 ; 111 : 1371 - 1379 .
17. Stefanaki C, Katzouranis I, Lagogianni E et al. Comparación de la crioterapia con imiquimod al 5% en el tratamiento de las verrugas anogenitales. *Int J STD AIDS* 2008 ; 19 : 441 - 444 .
18. Lotfabadi P, Maleki F, Gholami A, Yazdanpanah MJ. Crioterapia con nitrógeno líquido versus ácido tricloroacético al 70% en el tratamiento de las verrugas anogenitales: un ensayo controlado aleatorio. *Irán J Dermatol J* 2016 ; 18 : 151 - 155 .
19. Thurgar E, Barton S, Karner C, Edwards SJ. Efectividad clínica y rentabilidad de las intervenciones para el tratamiento de las verrugas anogenitales: revisión sistemática y evaluación económica. *Evaluación técnica de la salud* 2016 ; 20 : 1 - 486 , v - vi.
20. Parque IU, Introcaso C, Dunne EF. Virus del papiloma humano y verrugas genitales: una revisión de la evidencia de las guías de tratamiento de 2015 de los centros para el control y la prevención de enfermedades de transmisión sexual. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 (Supl. 8) : S849 - S855 .
20. Westfechtel L, Werner RN, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Tratamiento adyuvante de verrugas anogenitales con interferón sistémico: revisión sistemática y metanálisis. *Sex Transm Infect* 2018 ; 94 : 21 - 29 .
21. Lin MC, Cheng HW, Tsai YC, Liao PL, Kang JJ, Cheng YW. La podofilina, pero no los constituyentes quercetina o kaempferol, indujo genotoxicidad in vitro e in vivo a través de la producción de ROS. *Drug Chem Toxicol* 2009 ; 32 : 68 - 76 .
22. Lacour DE, Trimble C. Virus del papiloma humano en lactantes: transmisión, prevalencia y persistencia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012 ; 25 : 93 - 97 .
23. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Verrugas anogenitales y otras lesiones anogenitales asociadas al VPH en el paciente VIH positivo: una revisión sistemática y metanálisis de la eficacia y seguridad de las intervenciones evaluadas en ensayos clínicos controlados. *Sex Transm Infect* 2017 ; 93 : 543 - 550.

MOLUSCO CONTAGIOSO

1. Dohil MA, Lin P, Lee J, Lucky AW, Paller AS, Eichenfield LF. The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Oct 20];54(1):47-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16384754/>
2. Braue A, Ross G, Varigos G, Kelly H. Epidemiology and impact of childhood molluscum contagiosum: A case series and critical review of the literature [Internet]. Vol. 22, *Pediatric Dermatology*. *Pediatr Dermatol*; 2005 [cited 2021 Oct 20]. p. 287-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16060861/>
3. Stuart N Isaacs. Molluscum contagiosum [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/molluscum-contagiosum?search=Molluscum contagiosum&source=search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/molluscum-contagiosum?search=Molluscum%20contagiosum&source=search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=default&display_rank=1)

CAPITULO 4

INFECCIONES NO VIRALES

Victoria Argote/ Ligia Saltos/Francisco López / Andrea Jaramillo

INFECCIONES MICÓTICAS

Dermatofitosis

La dermatofitosis es una infección cutánea causada por hongos. En la región inguinal y con extensión hasta el área púbica, periné y peri-ano, se observa la tiña cruris, originada, en la mayoría de los casos, por el *Trichophyton rubrum*. Se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino y se encuentra provocada por la diseminación de la tinea pedis. Suele desarrollarse en la cara interna de los muslos, en forma de placa anular, pruriginosa, de borde neto, descamativo, rosado o rojo y una región central clara, aunque también puede presentarse como pápulas y vesículas. Se extiende de forma centrífuga, abarcando el pubis y los pliegues inter-glúteos, sin afectar la región pilosa. La infección ocurre por el contacto con artrosporas (esporas asexuadas) o conidias (esporas sexuadas).

<i>Tabla 4.1</i>	
<i>Síntomas y signos de infección por dermatofitosis a nivel genital</i>	
<i>Síntomas</i>	<i>Signos</i>
Prurito	Placas pruriginosas, rosadas o rojas, escamosas, de bordes netos, festonadas, con vesículas en la cara interna de los muslos, pubis, línea inter-glútea sin afectar a la región pilosa

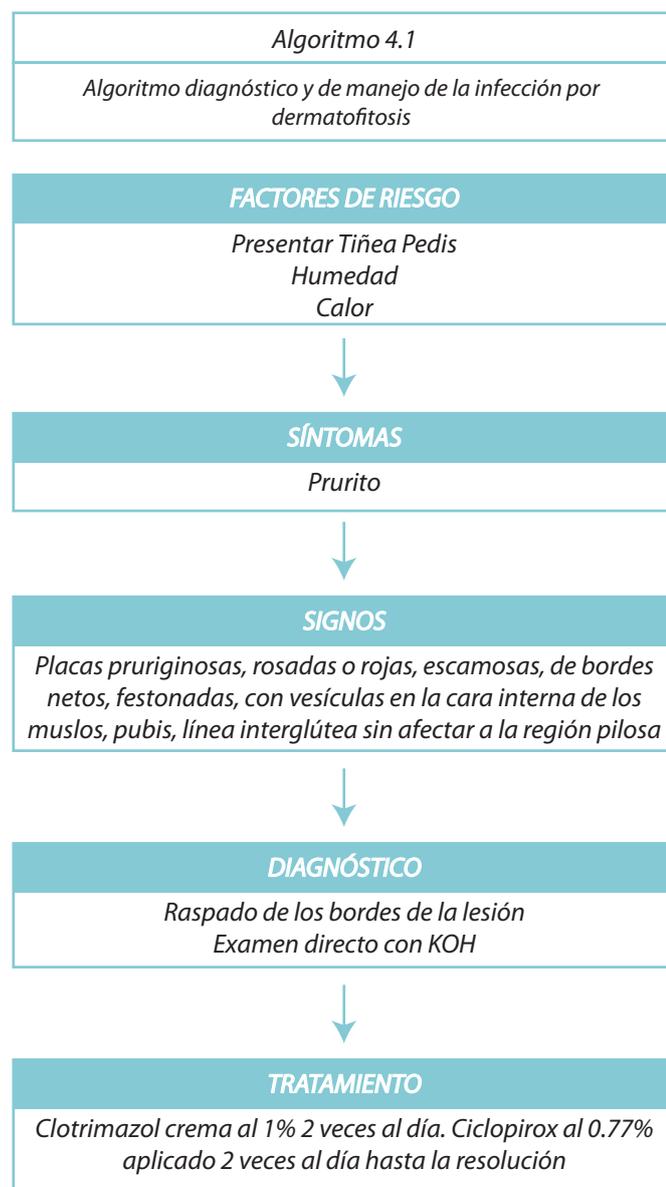
Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. Cuando no se tiene seguridad, o existe mala respuesta al tratamiento, se puede analizar en el microscopio, el material obtenido a través del raspado de los bordes de la lesión, al cual se le practica la reacción con Hidróxido de Potasio (KOH) al 10-20%, para evidenciar las hifas septadas, características de una infección por hongos. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías comunes, como la psoriasis.

Tratamiento

El tratamiento de la tinea cruris se realiza generalmente con antifúngicos sistémicos, sin embargo, se puede utilizar tratamiento tópico. Se dispone de una amplia gama de antifúngicos, como los azoles: Imidazoles (Clotrimazol, Miconazol, Ketoconazol, Econazol, Butoconazol, Oxiconazol) y Triazoles (Terconazol, Itraconazol, Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol, Isavuconazol), que actúan en ciertas etapas de la síntesis del ergosterol, inhibiendo enzimas que participan en el proceso de construcción de este

componente lipídico de la membrana del hongo. Otro grupo de antimicóticos son los polienos (Nistatina, Natamicina, Anfotericina B), las Alilaminas (Terbinafina, Naftifina), los lipopéptidos (Papulocandinas, Triterpenos Glicosilados, Equinocandinas: Caspofungina, Anidulofungina, Micafungina), y las pirimidinas como la Fluocitosina. Existe un incremento en la resistencia a la Terbinafina y cada vez son mayores las concentraciones inhibitorias mínimas para el tratamiento con Fluconazol y Griseofulvina, por lo cual se considera como tratamiento al Itraconazol 200 mg dos veces al día por 7 días¹.



Infecciones Bacterianas

Sífilis

Epidemiología

La sífilis es una enfermedad crónica generalizada causada por una espiroqueta denominada *Treponema pallidum*. Su transmisión se realiza por contacto directo con la lesión durante sexo oral, vaginal o anal. También existe la transmisión transplacentaria y por lesiones de sífilis secundaria como condilomata lata ². La OMS estima que hacia el 2016 habían 19.9 millones de casos entre personas de 15-49 años ³.

Manifestaciones clínicas

Sífilis Primaria

Tiene un periodo de incubación de aproximadamente 21 días. La lesión patognomónica de la sífilis primaria es el chancro sifilítico, el cual se produce en el sitio de inoculación directa de las espiroquetas. Inicia como una pápula única e indolora que progresa hasta una úlcera de fondo limpio, bordes elevados y consistencia cartilaginosa (Figura 4.1) Generalmente se acompaña de adenopatía inguinal bilateral, indolora y no supurativa ⁴.

La lesión es autolimitada y se cura sin tratamiento a las 3 a 6 semanas de su aparición. En los hombres la lesión se ubica en el glande y es fácilmente visible, en las mujeres la localización más frecuente es en el cérvix y labios vulvares, por lo que puede pasar inadvertida.



Figura 4.1 Úlcera de fondo limpio en extremo superior de labio mayor izquierdo

Sífilis secundaria

El 25% de las pacientes no tratadas desarrollarán sífilis secundaria 2-10 semanas después de la primoinfección ⁵. En la mayoría de los casos, las lesiones mucocutáneas se acompañan de linfadenopatía generalizada, no dolorosa, con compromiso general del paciente. El exantema cutáneo consiste en lesiones maculosas, papulosas, de color rojo pálido o rosa y a veces pueden existir lesiones pustulosas llamadas sífilides. El exantema, usualmente, comienza en el tronco y en la zona proximal de las extremidades superiores que evolucionan a lesiones papulosas, distribuidas ampliamente que pueden afectar las palmas de las manos y las plantas de los pies. El prurito es un síntoma común y puede llegar a ser severo, provocando excoriaciones secundarias al rascado. Otras manifestaciones importantes durante esta etapa son la formación de condilomas planos (Figura 4.2), con alta



Figura 4.2 Condilomas planos

capacidad infecciosa, así como la afectación multisistémica, causando meningitis, hepatitis, neuritis óptica, uveítis, anomalías gastrointestinales y músculo esqueléticas ⁶.

Sífilis latente

La sífilis latente se caracteriza por la presencia de pruebas serológicas positivas, en un paciente con manifestaciones clínicas ausentes. Ante la ausencia de síntomas, una combinación de pruebas serológicas reactivas positivas para sífilis es indicativo de infección y sugiere la necesidad de tratamiento del individuo y de su pareja sexual ².

La sífilis latente se divide en sífilis latente temprana y sífilis latente tardía, esta diferenciación es importante, ya que el tratamiento para cada una es diferente. La sífilis latente temprana se limita al primer año después de la infección y la tardía implica que la infección ha persistido un año o más. La etapa tardía no es infecciosa, excepto para las mujeres embarazadas, en las que la transmisión vertical puede darse hasta 4 años después de la primo-infección ⁷.

Sífilis terciaria

La falta de tratamiento oportuno da lugar a este periodo de la enfermedad, que suele extenderse 25 años o más después de la primo-infección, y puede afectar a cualquier órgano del cuerpo. La enfermedad ya no es contagiosa en esta etapa y las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables, pero generalmente se las divide en:

- **Neurosífilis:** enfermedad meningovascular, tabes dorsal y paresia general.
- **Sífilis cardiovascular:** aortitis causada por vasculitis de la vasa vasorum y debilitamiento de la pared arterial de la raíz aórtica.
- **Gomas sifilíticas:** lesiones nodulares, granulomatosas que se localizan comúnmente en piel, hueso y mucosa oral o respiratoria.

Tabla 4.2	
Síntomas y signos de infección por sífilis	
Síntomas	Signos
Generalmente ausentes	<p>Sífilis Primaria: Pápula única, indolora úlcera de fondo limpio, bordes elevados y consistencia cartilaginosa. Adenopatía inguinal bilateral, indolora, no supurativa.</p> <p>Sífilis Secundaria: Exantema cutáneo, prurito, linfadenopatía generalizada, no dolorosa.</p> <p>Sífilis Latente: Pruebas serológicas positivas en ausencia de síntomas.</p> <p>Sífilis Terciaria: Neurosífilis, sífilis cardiovascular, gomas sifilíticas.</p>

Diagnóstico

El diagnóstico de la sífilis está basado en la historia clínica, la sintomatología y el resultado de las pruebas complementarias, que se basan en la observación directa del treponema o en la detección de anticuerpos producidos por el sistema inmune. Las pruebas serológicas se dividen en pruebas treponémicas y no treponémicas.

Pruebas no treponémicas: Reagina plasmática rápida (RPR) y VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), son usadas como cribado inicial, pues detectan la presencia de anticuerpos IgG o IgM contra el antígeno cardiolipina-colesterol-lecitina, que es similar a un antígeno encontrado en el *Treponema pallidum*. Esta prueba presenta falsos positivos, por lo que siempre se requiere de un examen confirmatorio⁸. Entre las principales causas de falsos positivos se pueden citar infecciones virales, bacterianas, parasitarias, reacciones de hipersensibilidad post vacunación y enfermedades sistémicas, como la colagenosis, por ejemplo⁸. Los falsos negativos pueden presentarse si la prueba se realiza antes de la positivización de la prueba.

Pruebas treponémicas: Las pruebas treponémicas, son las que detectan anticuerpos IgG e IgM específicos contra *T. pallidum*, gracias a que utilizan antígenos de la membrana externa del protozoo y antígenos recombinantes.

Constituyen pruebas treponémicas la TPPA aglutinación de partículas de *T.pallidum*, TPHA hemaglutinación de *T.pallidum*, MHATP, FTA-ABS prueba fluorescente de

absorción de anticuerpos antitreponémicos, ELISA. De las cuales, el más utilizado es FTA-ABS. Una desventaja de estas pruebas es que una vez que son reactivas, van a permanecer reactivas toda la vida, por lo tanto, no pueden distinguir entre una infección activa o tratada previamente ni tampoco pueden usarse como indicador de respuesta al tratamiento⁹. Las pruebas treponémicas pueden ser falsamente negativas, debido a que pueden existir pocos treponemas en la muestra y además porque dependen de la evolución de la enfermedad y de la administración de tratamiento previo.

En el caso de la *neurosífilis*, se debe tomar una muestra de líquido cefalorraquídeo para tener un diagnóstico definitivo¹⁰. El VDRL del líquido céfalo raquídeo (LCR) es altamente específico, pero tiene una baja sensibilidad, por lo que debe correlacionarse con otros hallazgos como pleocitosis y elevación de proteínas. Cuando el VDRL del LCR raquídeo es negativo se puede realizar una prueba de FTA-ABS que es sensible pero no específico¹¹.

Tabla 4.3

Interpretación de pruebas treponémicas y no-treponémicas

DIAGNOSTICO	VDRL	TITULO	TITULO
Infección activa	Reactiva	Menor 1:8	Positivo
Sífilis latente	Reactiva	A menudo < 1:4	Positivo
Falsos positivos	Reactiva	Generalmente < 1:4	Negativo
Tratamiento exitoso	Reactiva ò No Reactiva	disminución de 2 Diluciones (por ej., de 1:16 a 1:4)	Positivo

Tratamiento

El tratamiento recomendado por la CDC y OMS depende completamente de la etapa en la que se encuentre la enfermedad².

Tabla 4.4

Tratamiento de la Sífilis

Condición	Tratamiento de elección	Alérgicos a penicilina	Seguimiento
Sífilis temprana (Primaria, secundaria y latente temprana)	Penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades IM, dosis única.	Doxiciclina 100 mg oral 2 veces al día, por 14 días. Amoxicilina 3 g, más probenecid 500 mg oral 2 veces/día por 14 días.	Control clínico y VDRL a los 6 y 12 meses Sífilis latente: control 6,12, 24 meses
Sífilis tardía (terciaria y latente tardía)	Penicilina G benzatínica 2.4 unidades IM 1 vez a la semana por 3 semanas.	Doxiciclina 100 mg oral 2 veces/día por 4 semanas	Control serológico VDRL a los 6, 12, 24 meses

Chancroide

La infección originada por el *Haemophilus ducreyi* se conoce también, como chancro blando. El *Haemophilus ducreyi* ingresa al organismo mediante micro-abrasiones que se producen durante contacto sexual. En los países desarrollados su prevalencia ha disminuido significativamente; sin embargo, en ciertas regiones de África, en el sudeste asiático, y en Latino América continúa siendo una causa frecuente de úlcera genital y constituye el principal diagnóstico diferencial de la úlcera sifilítica ¹².

Manifestaciones Clínicas

La lesión se manifiesta después de 4-10 días de incubación. Se presenta como una pápula eritematosa que se transforma en una úlcera de bordes irregulares. En esta etapa, generalmente se acompañan de dolor intenso. La base de la lesión es blanda, con exudado purulento, grisáceo lo que es importante para diferenciarlo del chancro luético (Figura 4.3).

Por lo general se producen lesiones múltiples, probablemente por auto inoculación. Se ubica en los labios menores, clítoris, horquilla, vestíbulo, pero puede presentarse en cualquier otro lugar de la piel. Eventualmente se acompaña de adenopatías inguinales ⁶.



Figura 4.3 Úlcera blanda con exudado purulento

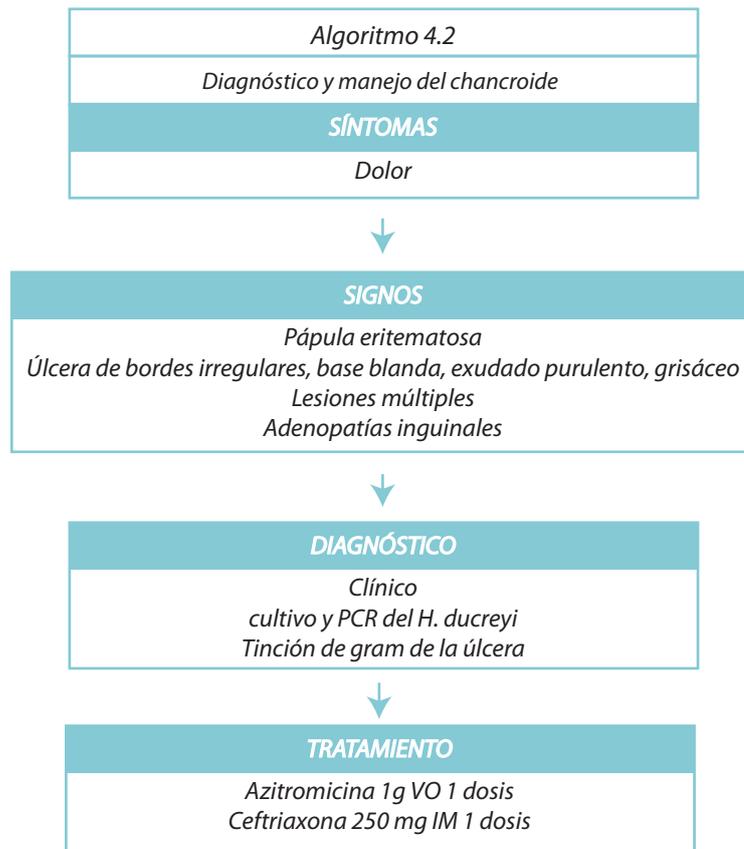
Tabla 4.5	
Síntomas y signos de chancroide	
Síntomas	Signos
Dolor intenso	Pápula eritematosa Úlcera de bordes irregulares, base blanda, exudado purulento, grisáceo Lesiones múltiples Adenopatías inguinales

Diagnóstico

El diagnóstico se establece mediante cultivo y PCR para *H. ducreyi*, sin embargo, son exámenes costosos y no dan resultados rápidos, por lo que es diagnóstico clínico es fundamental. Se puede realizar tinción gram de la úlcera que mostrará cocobacilos Gram negativos agrupados como un cardumen o líneas de tren.

Tratamiento

Azitromicina 1 g vía oral, en dosis única o ceftriaxona 250 mg IM, en dosis única. Se debe tratar a la pareja, si tuvo contacto sexual dentro de los 10 días de aparición de los síntomas. La azitromicina puede producir reacción alérgica grave, erupción cutánea, así como diarrea y fatiga, dolor de cabeza, vómito, dolor abdominal, náusea, alteración en los glóbulos blancos y bicarbonato en sangre. La azitromicina está contraindicado en pacientes con historia de reacciones alérgicas a azitromicina o a cualquier antibiótico macrólido.



Granuloma Inguinal

Es una infección de transmisión sexual causada por el microorganismo *Klebsiella granulomatis*. Se trata de una enfermedad endémica de Asia, el Caribe, y África. La mayoría de los casos, en otros países del mundo, se observan en viajeros¹³.

Manifestaciones Clínicas

La lesión clínica se presenta como una pequeña pápula roja de consistencia carnosa que, rápidamente se ulcera y va erosionando los tejidos circundantes. Se puede observar al examen físico, abundante tejido de granulación, de superficie mamelonada

y de fácil sangrado. La infección es auto inoculable, razón por la cual pueden formarse múltiples chancros que se extienden a los pliegues inguinales y al periné. Los chancros tienen forma de úlceras, con tumefacciones subcutáneas. En esta patología no se presentan adenopatías regionales.

La evolución natural de la enfermedad puede ser hacia la curación espontánea, pero más frecuentemente se complica con infecciones secundarias o incluso, con la diseminación pélvica y la afectación de los órganos intraabdominales, huesos y articulaciones .



Figura 4.4 Úlcera y tumefacciones cutáneas con erosión de tejidos circundantes

Foto cortesía: Dra. Teresita Audisio. Atlas de enfermedades de la vulva. F. López

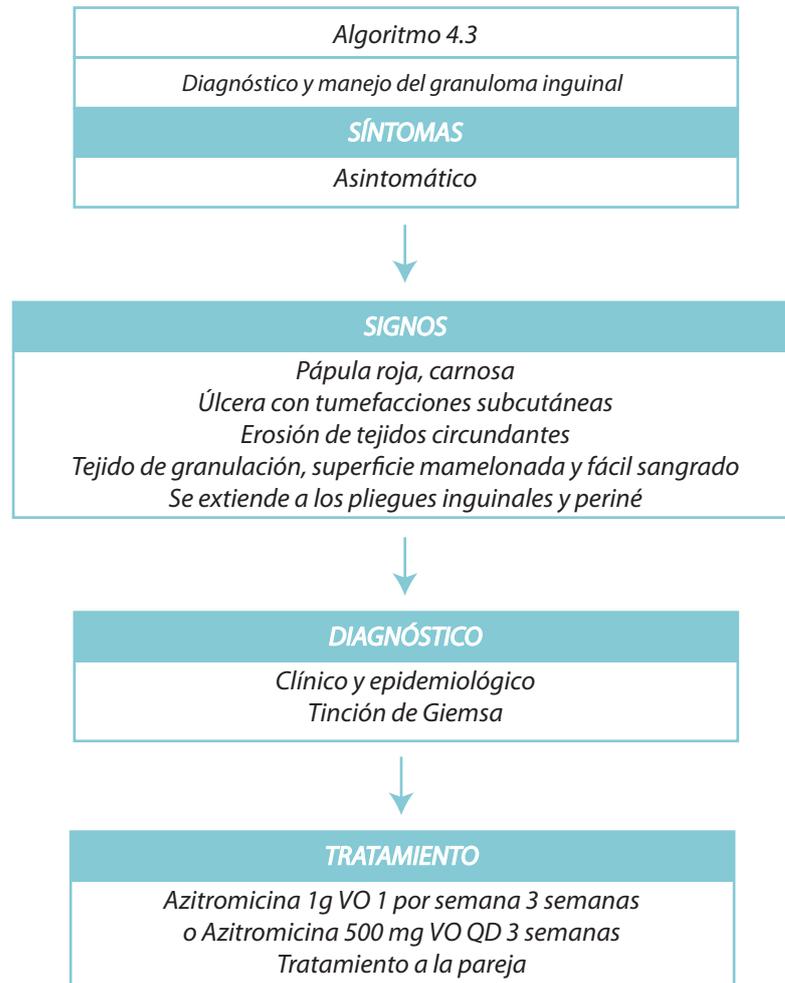
Tabla 4.6	
Síntomas y signos de granuloma inguinal	
Síntomas	Signos
No presenta	<p>Pápula roja, carnosa</p> <p>Úlcera con tumefacciones subcutáneas</p> <p>Erosión de tejidos circundantes</p> <p>Tejido de granulación, superficie mamelonada y fácil sangrado</p> <p>Se extiende a los pliegues inguinales y periné</p>

Diagnóstico

Es importante tener en cuenta el criterio epidemiológico y la clínica. También, se puede realizar el estudio de biopsia con la tinción de Giemsa para identificar los cuerpos de Donovan (cocobacilos en el interior de vacuolas dentro de los histiocitos o polimorfonucleares). No se recomienda el cultivo porque las bacterias no crecen en medios artificiales.

Tratamiento

Se recomienda Azitromicina 1 g vía oral, por semana o 500 mg diarios, por un total de 3 semanas o hasta curación completa de la lesión. Se recomienda tratar a la pareja si hubo contacto sexual dentro de los 60 días previos a la aparición de la lesión.



Linfogranuloma venéreo

Epidemiología

Los serotipos L1, L2 y L3 de la *Chlamydia trachomatis* son los causantes de esta enfermedad de transmisión sexual. La infección es endémica en áreas tropicales y subtropicales como África, sudeste asiático, y el Caribe; sin embargo, se han reportado brotes de la enfermedad en países desarrollados, especialmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y pacientes con infección por el VIH¹⁴. Es la cuarta causa de úlceras genitales, superada en frecuencia por el herpes genital, sífilis y el chancroide¹⁵.

Manifestaciones clínicas

Tiene una fase inicial conocida como infección primaria, con un periodo de incubación de 3-12 días. La lesión tiene aspecto de una vesícula herpetiforme que se ubica preferentemente en los labios menores o en la cara interna de los labios mayores y tiende a la remisión espontánea. Esta fase es fugaz, asintomática y generalmente pasa

inadvertida para la paciente. En una segunda etapa (2-6 semanas después) aparece la adenopatía inguinal ¹⁶. Al examen físico se pueden palpar varios ganglios inguinales, comúnmente unilaterales, los cuales se caracterizan por ser dolorosos, fluctuantes y terminan abriéndose espontáneamente (bubones).

La evolución tórpida se asocia a manifestaciones rectales que pueden terminar en proctitis y estrechez del ano ¹⁷. En circunstancias avanzadas, la vulva presenta un edema total, con ulceraciones, esclerosis y retracción cicatricial que llevan a la estrechez del introito ¹⁶. También, puede encontrarse involucrada la uretra y manifestarse la enfermedad como una uretritis aguda. (Figura 4.4)



Figura 4.5 Edema con ulceraciones y retracción cicatricial.

Foto cortesía: Dra. Teresita Audisio. Atlas de enfermedades de la vulva. F. López

Tabla 4.7	
Síntomas y signos de linfogranuloma venéreo	
Síntomas	Signos
Adenopatía dolorosa	<p>Primera fase</p> <ul style="list-style-type: none"> Vesícula herpetiforme Labios menores o cara interna de labios mayores Remisión espontánea <p>Segunda fase:</p> <ul style="list-style-type: none"> Adenopatía inguinal ulcerada, fluctuante Bubones Proctitis Vulva edematizada Úlceras Esclerosis Retracción cicatricial Introito estrecho Uretritis

Diagnóstico

Para el diagnóstico es importante tener en cuenta la epidemiología de la enfermedad y los antecedentes de viaje de los pacientes. Se puede realizar una PCR en muestras tomadas de lesiones vulvares, orina, secreciones vaginales, lesiones rectales o aspiración de los ganglios. Las pruebas serológicas tienen baja especificidad y siempre deben correlacionarse con la clínica.

Tratamiento

El tratamiento debe formularse en la primera consulta, sin esperar los resultados de los exámenes. Se recomienda doxiciclina 100 mg vía oral, dos veces al día, por 21 días o eritromicina 500 mg vía oral, 4 veces al día, por 21 días.

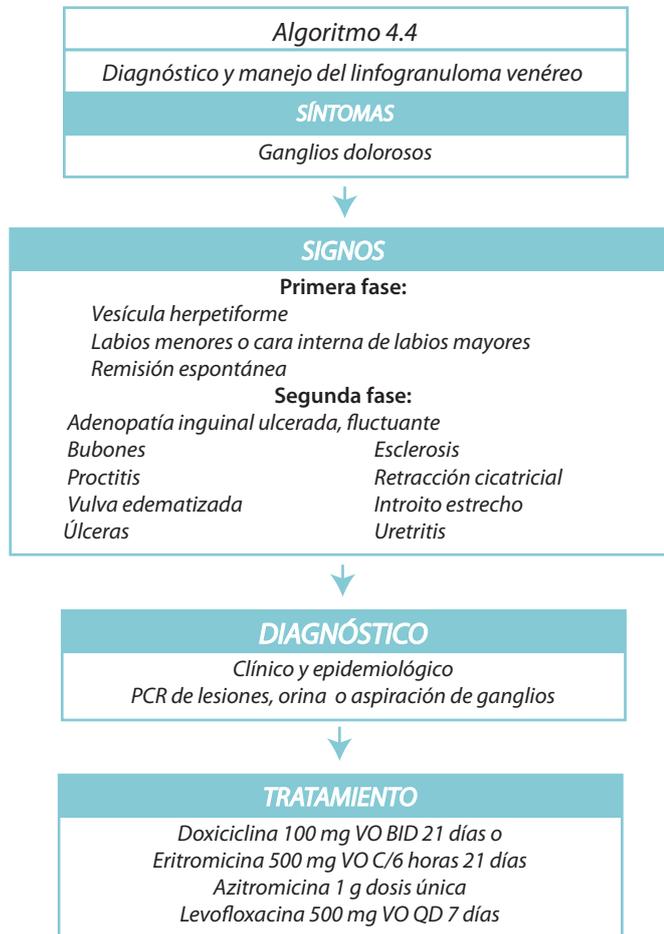


Tabla 4.8

Diagnóstico diferencial de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes

VARIABLES	HERPES TIPO 1/2	SIFILIS (<i>T. pallidum</i>)	VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	CHANCROIDE (<i>H. ducreyi</i>)	GRANULOMA INGUINAL (<i>K. granulomatis</i>)
Lesión	Vesícula (3-7 días de incubación) que se ulceran.	Pápula única (chancro duro)	Pápulas (Condiloma Acuminado)	Pápula o pústula (chancro blando)	Pápula que se transforma en una ulcera roja y sangrante.
Apariencia	Lesiones regulares, rojizas. Gotas de rocío sobre piel eritematosa.	Úlcera de fondo limpio, los bordes suelen ser elevados y de consistencia cartilaginosa.	Lesión irregular, rosada grisácea	Lesión de bordes irregulares bien demarcados con exudado purulento y grisáceo	Lesión rojiza de bordes elevados y blanquecinos. Tejido de granulación presente.
Número	Múltiples	Única	Múltiples	1-3	1 o múltiples
Tamaño	1-3-mm	1 cm	1-5 mm	1-2-cm	5-10 mm
Dolor	Si	No	No	Si	No
Otros signos y síntomas	Malestar general, mialgias, fiebre, sensación de quemazón y prurito	Adenopatía regional	Prurito ocasional	Adenopatía inguinal	Úlceras granulomatosas y diseminación intraabdominal
Diagnóstico	Clínico + Cultivo es más preciso, pero toma mucho tiempo. Serología	VDRL FTA-ABS	Clínico, biopsia si presenta características atípicas	Clínico. Cultivo muy difícil de realizar.	Clínico, biopsia (cuerpos de Donovaní)
Tratamiento	Aciclovir, Valaciclovir Famciclovir	Penicilina	Crioterapia, escisión con láser, podofilotoxina, imiquimod	Azitromicina o ceftriaxona	Doxiciclina o azitromicina

Piodermitis

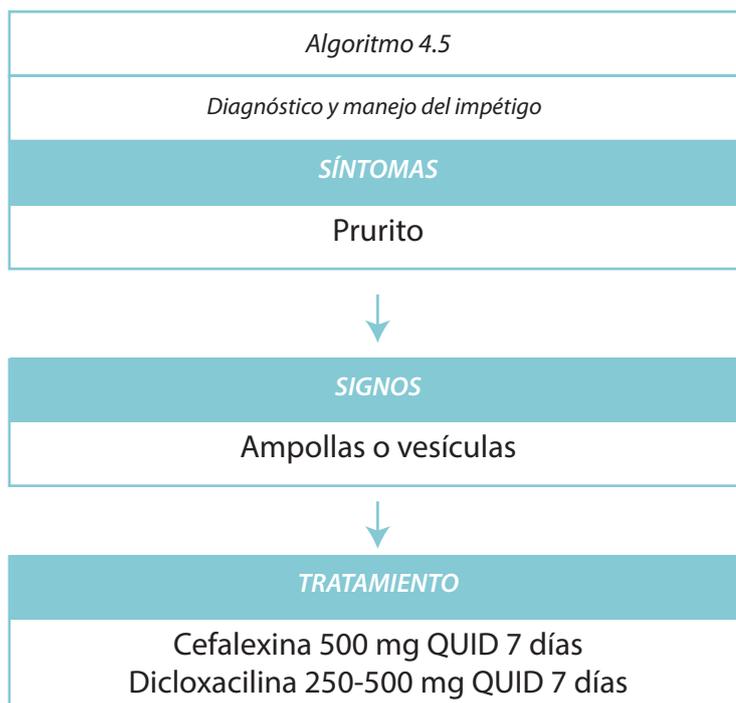
Las piodermitis son infecciones cutáneas, causadas por estafilococo o estreptococo que forman parte de la microbiota normal de la piel.

Dependiendo de la zona afectada se dividen en:

Impétigo: Afección a la dermis superficial, caracterizada por la presencia de lesiones ampollas o vesiculares muy pruriginosas que se rompen y forman las clásicas costras melicéricas. Esta infección es más frecuente en niñas, generalmente se origina por un impétigo previo, el cual estuvo localizado en las piernas y se difunde por rascado. Se puede tratar con terapia tópica, cuando son lesiones localizadas.

Tabla 4.9	
Síntomas y signos de impétigo	
Síntomas	Signos
No presenta	Ampollas o vesículas Costras melicéricas

El tratamiento consiste en la aplicación de la crema de mupirocina o ácido fusídico, 3 veces al día, por 5 días. Cuando las lesiones son más extensas, se recomienda el tratamiento por vía oral, con cefalexina 1 gramo cada 12 horas o dicloxacilina en dosis de 500 mg cada 6 horas, por 7 días¹⁸.



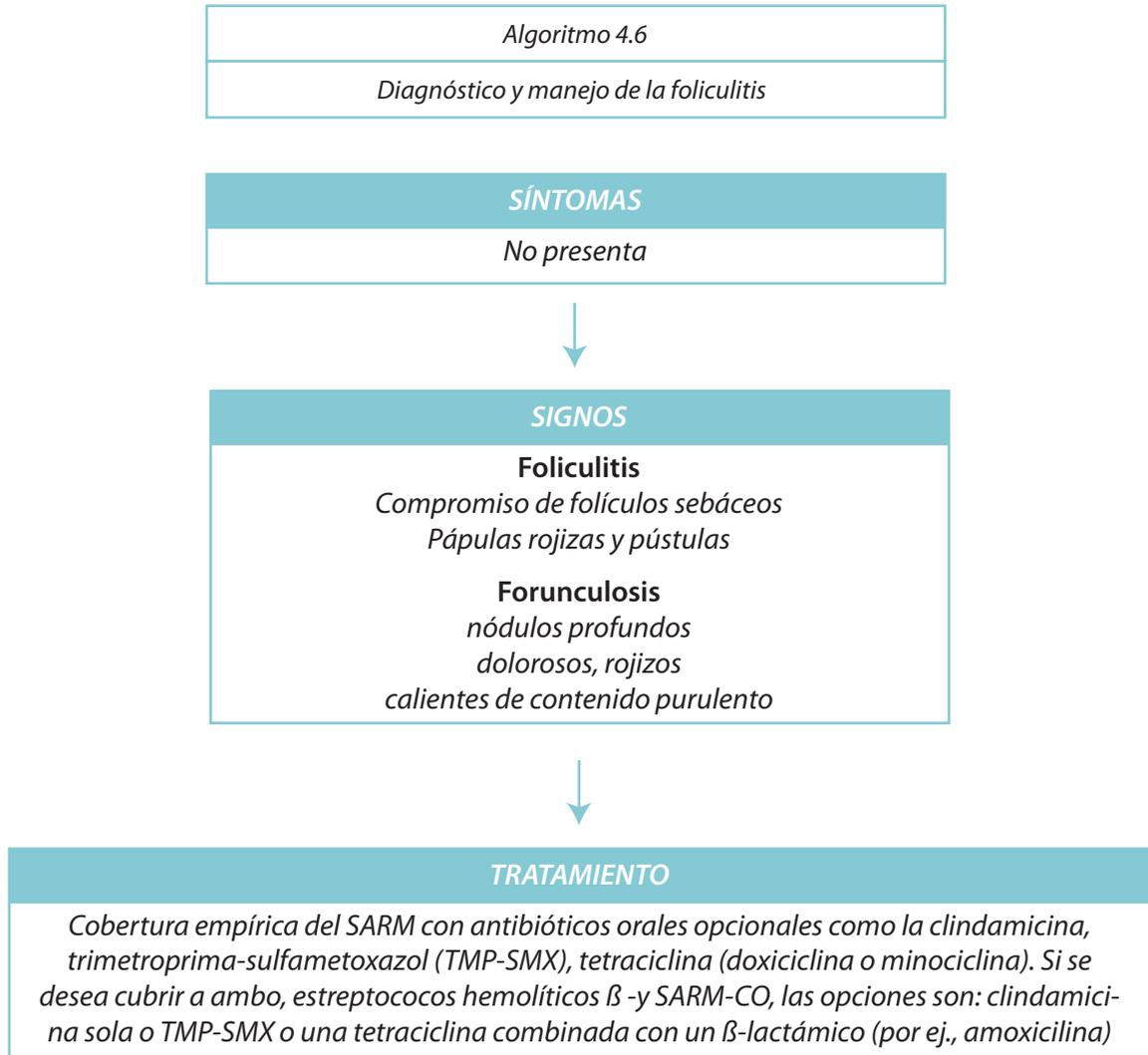
Foliculitis y forunculosis: Compromiso de los folículos sebáceos. Clínicamente se puede observar la presencia de pápulas rojizas y pústulas (Figura 4.4), distribuidas por todo el monte venus, labios mayores y menores, glúteos e ingle.

Ocurre generalmente por una técnica de higiene inadecuada, previo rasurado total. La foliculitis generalmente es autolimitada y cura por sí sola, sin embargo, cuando la infección progresa forma furúnculos que son nódulos profundos, dolorosos, rojizos, calientes de contenido purulento. Cuando no se encuentra asociada con un folículo piloso, se denomina absceso. La gran mayoría de estas infecciones tanto agudas como crónicas son causadas por *S. aureus* y *Streptococcus pyogenes* por lo cual el tratamiento debe enfocarse en cubrir estos microorganismos y valorar la posibilidad de *Estafilococo aureus* meticilino resistente ¹⁹.



Figura 4.6 Pápulas rojas distribuidas en monte de venus

<i>Tabla 4.10</i>	
<i>Síntomas y signos de foliculitis y forunculosis</i>	
<i>Síntomas</i>	<i>Signos</i>
Dolor	<p style="text-align: center;">Foliculitis Compromiso de folículos sebáceos Pápulas rojizas y pústulas</p> <p style="text-align: center;">Forunculosis nódulos profundos, dolorosos, rojizos, calientes de contenido purulento</p>



Erisipela:

No es una infección específica de vulva, afecta a la dermis y tejido linfático, causada por estreptococo. Es importante diferenciarla de la celulitis causada por estafilococo que se extiende hasta tejido celular subcutáneo. Se presenta como un área de piel sobre elevada, bien delimitada, roja, caliente y dolorosa. Los antibióticos recomendados para el manejo oral de erisipela o celulitis de primera línea son cefalexina, como alternativa clindamicina, amoxicilina /clavulanato o trimetoprim sulfametoxazol. Los antibióticos recomendados para el manejo intravenoso de erisipela o celulitis son la oxacilina, cefazolina, ampicilina sulbactam o clindamicina, y como alternativa amoxicilina/clavulanato, En personas con alergia a la penicilina se debe utilizar eritromicina 500 mg VO cada 6 horas por 10 días y por la resistencia que pueda presentar el estreptococo, se puede utilizar ceftriaxona 1 g IV cada 24 horas o cefazolina 1 a 2 g IV cada 8 horas, seguida 36 a 48 horas después por terapia oral con eritromicina 500 mg 4 veces al día durante 5 a 10 días²⁰.

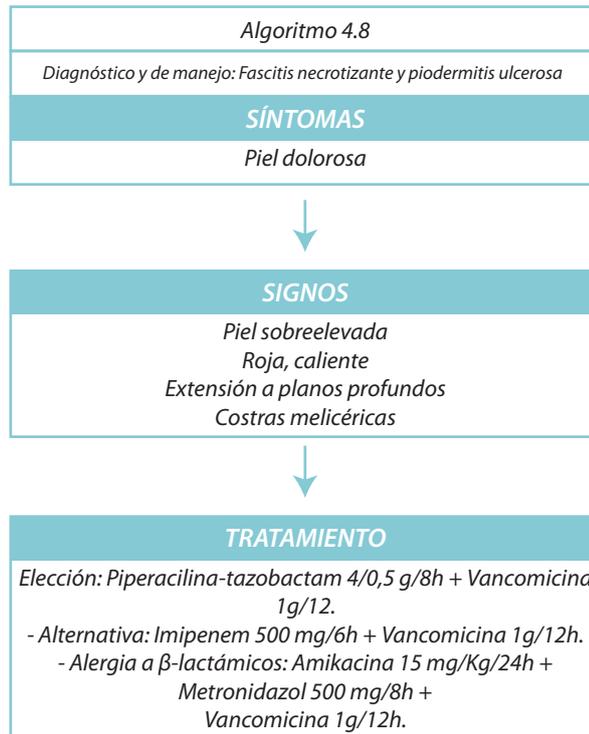
Tabla 4.11	
Síntomas y signos de erisipela	
Síntomas	Signos
Piel dolorosa	Piel sobreelevada Roja, caliente



Fascitis necrotizante y piodermitis ulcerosa: Infección de las fascias profundas, músculos y planos profundos. Es una infección altamente agresiva que inicia como una foliculitis o infección localizada y se extiende rápidamente por tejido celular subcutáneo, pudiendo comprometer la vida. El tratamiento es quirúrgico, con debridación extensa del tejido necrótico y antibióticos intravenosos ²¹.

(Piperacilina-tazobactam 4/0,5 g/8h + Vancomicina 1g/12. Imipenem 500 mg/6h + Vancomicina 1g/12h. Si hay alergia a β -lactámicos: Amikacina 15 mg/Kg/24h + Metronidazol 500 mg/8h + Vancomicina 1g/12h.)

Tabla 4.12	
Síntomas y signos de fascitis necrotizante	
Síntomas	Signos
Piel dolorosa	Piel sobreelevada Roja, caliente Lesión se extiende a planos profundos ampollas, edema a tensión equimosis o piel necrótica, crepitación palpable, hipoestesia localizada en piel



INFECCIONES PARASITARIAS

Pediculosis

Es una infección genital producida por un ectoparásito, el *Pthirus pubis* (ladilla). Se transmite generalmente durante el contacto sexual ²², sin embargo, también se puede encontrar en la ropa, toallas y sábanas. La incidencia ha disminuido en la actualidad, probablemente por la popularidad que ha ganado la práctica de la depilación completa del vello púbico.

Manifestaciones clínicas

La lesión se limita a la presencia de pequeñas pápulas rojizas (Figura 4.5), localizadas entre el vello púbico, acompañadas de prurito intenso.

La autoinoculación es frecuente y se pueden encontrar piojos en los vellos del pecho, axilas, piernas y brazos ²³. Cuando la infección es crónica, se observan máculas azuladas en el abdomen bajo, pliegues inguinales y glúteos, debidas al anticoagulante que inyectan los piojos al alimentarse ²⁴. Se pueden observar adenopatías en la región inguinal, de forma ocasional.



Figura 4.7 Pápulas rojizas localizadas en vello púbico

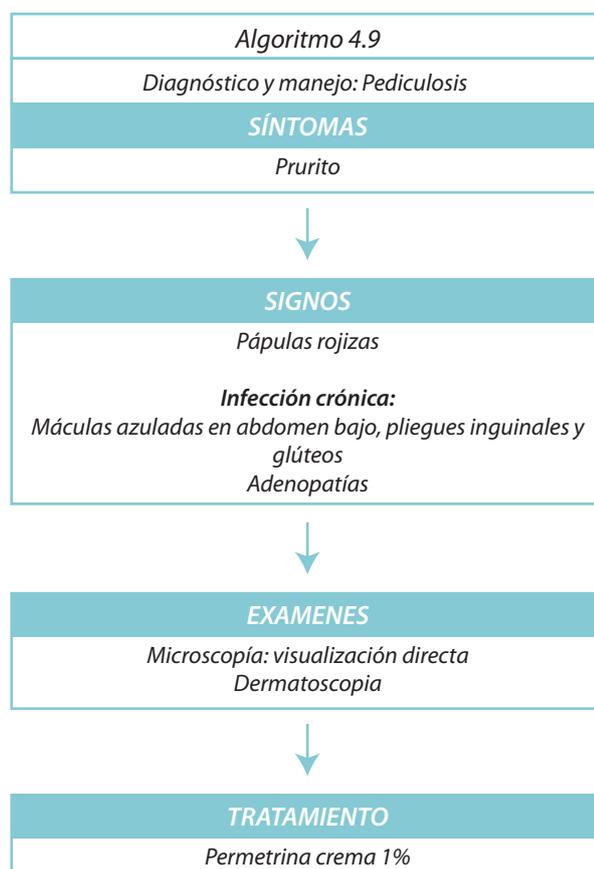
Tabla 4.13	
Síntomas y signos de pediculosis	
Síntomas	Signos
Prurito	Pápulas rojizas Infección crónica: Máculas azuladas en abdomen bajo, pliegues inguinales y glúteos Adenopatías

Diagnóstico

Es muy difícil visualizar las ladillas a simple vista, por lo que es necesario un examen microscópico de los vellos o la realización de una dermatoscopia, para detectar los piojos y liendres ²⁴. Siempre se debe realizar un panel completo para la detección de infecciones de transmisión sexual y VIH.

Tratamiento

Se debe administrar la crema de Permetrina al 1% en el pubis, área perianal, muslos, tronco y axilas. Se debe lavar la crema 10 minutos después de la aplicación y remover las liendres y piojos con un peine. No es necesario la depilación del área afectada. El tratamiento a la pareja sexual es fundamental para evitar reinfección. Lavar y secar, a altas temperaturas, la ropa que haya podido permanecer en contacto con la zona afectada por la parasitosis.



Escabiosis

El causante de esta enfermedad es un ácaro llamado *Sarcoptes scabies*. En los adultos la infección generalmente se adquiere por contacto sexual, sin embargo, este parásito también se encuentra en superficies inanimadas, como la ropa, desde las cuales puede transmitirse al humano.

Manifestaciones clínicas

El síntoma más frecuente es el prurito nocturno que provoca las excoriaciones en la zona del monte de venus, pliegues inguinales y región perianal. Los síntomas se presentan 3 a 6 semanas después de la infección ²⁵. Se observan pápulas eritematosas con surcos y líneas sinuosas, como resultado de la movilización y excavación del parásito en la piel. Muchas veces estas lesiones se sobre infectan con bacterias y pueden confundir el diagnóstico ²⁶. La *sarna noruega* es una infección severa y ampliamente diseminada en pacientes inmunosuprimidos, se presenta con placas eritematosas cubiertas con escamas gruesas, costras y fisuras.

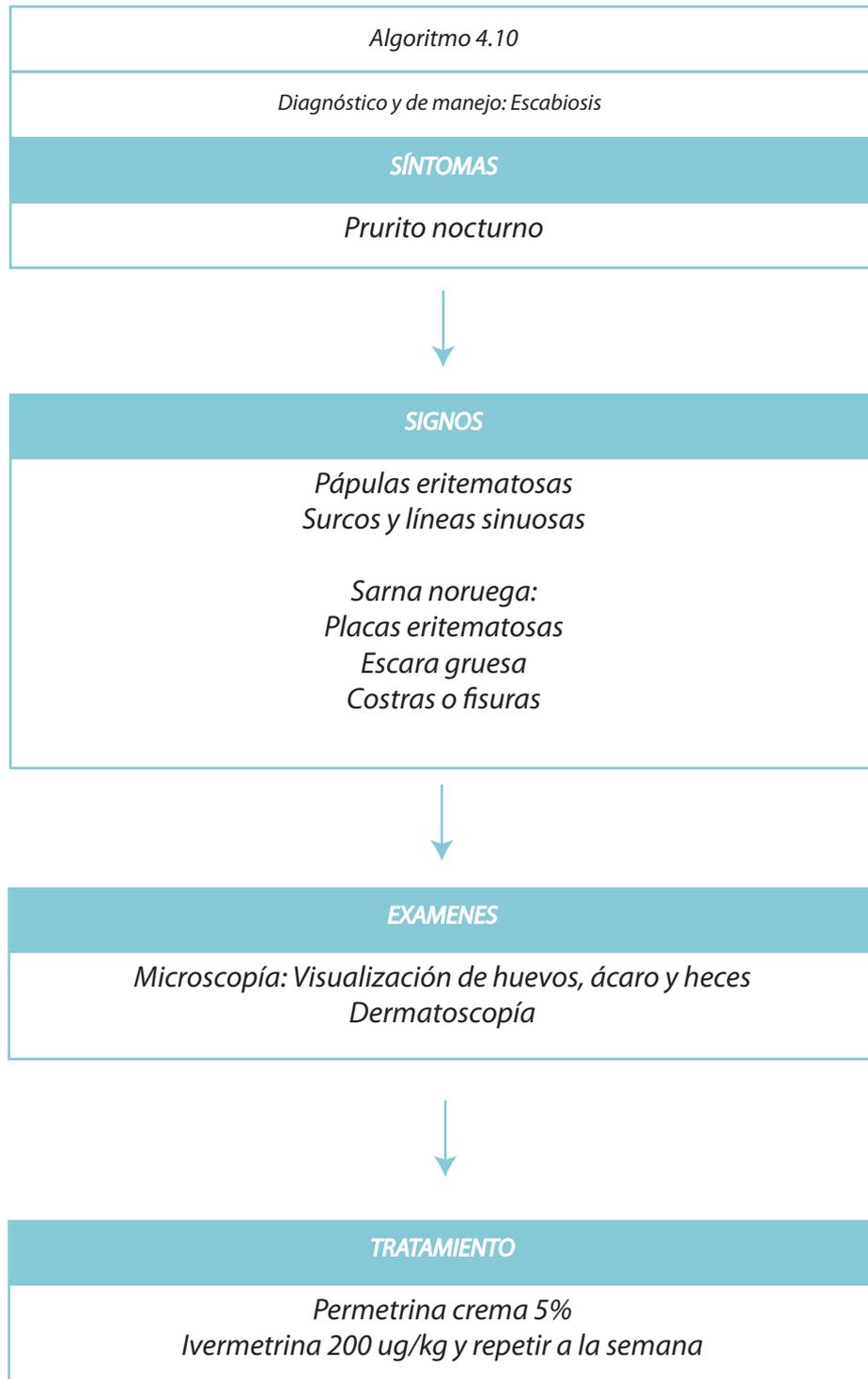
Tabla 4.14	
Síntomas y signos de escabiosis	
Síntomas	Signos
Prurito nocturno	<p>Excoriaciones Pápulas eritematosas Surcos y líneas sinuosas</p> <p>Sarna noruega: Placas eritematosas Escara gruesa Costras o fisuras</p>

Diagnóstico

Los antecedentes del paciente y la afectación de otros miembros de la familia o de la pareja, orientan hacia el diagnóstico. La dermatoscopia es muy útil para detectar las características típicas en la piel, pero el estándar de oro es la visualización microscópica de los huevos, el ácaro mediante un examen microscópico ²⁷.

Tratamiento

Se debe aplicar Permetrina en crema al 5% en todo el cuerpo, desde el cuello hasta los pies y lavarse a las 8-14 horas. Una alternativa es la Ivermectina 200 ug /kg por vía oral la cual se repite a las 2 semanas.



Nota: No se trata la *Neisseria Gonorrhoeae* en este capítulo porque no afecta a la vulva.

REFERENCIAS

1. Adam O Goldstein BGG. Dermatophyte (tinea) infections [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/dermatophyte-tinea-infections?search=Dermatophyte&source=search_result&selectedTitle=1~46&usage_type=default&display_rank=1
2. WHO. WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis) [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 20]. 51 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384906/>
3. Rowley J, Hoorn S Vander, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: Global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Oct 20];97(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384073/>
4. Bennett JE, Dolin R, MJ B. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th Edition [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 20]. 4320 p. Available from: <https://www.elsevier.com/books/mandell-douglas-and-bennetts-principles-and-practice-of-infectious-diseases/bennett/978-1-4557-4801-3>
5. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis. An epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material a review and appraisal. Vol. 2, Journal of Chronic Diseases. 1955. p. 311–44.
6. Charles B Hicks MC. Syphilis: Epidemiology, pathophysiology, and clinical manifestations in patients without HIV [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/syphilis-epidemiology-pathophysiology-and-clinical-manifestations-in-patients-without-hiv?search=Syphilis: Epidemiology, pathophysiology, and clinical manifestations in patients without HIV&source=search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=default&display_rank=1
7. Simon R Dobson. Congenital syphilis: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/congenital-syphilis-clinical-features-and-diagnosis?search=Congenital syphilis: Clinical features and diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=default&display_rank=1
8. Rodríguez González Islay, Fernández Molina Carmen, Martínez Salgueiro María Beatriz. Falsos biológicos positivos por VDRL en el diagnóstico serológico de la sífilis. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2006 Abr [citado 2021 Nov 04] ; 58(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602006000100015&lng=es
9. Organización Panamericana de la Salud. Orientación para el diagnóstico de la sífilis en América Latina y el Caribe: cómo mejorar la adopción, interpretación y calidad del diagnóstico en diferentes entornos clínicos [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7707>
10. Sparling PF. Editorial: Diagnosis of neurosyphilis: New tools [Internet]. Vol. 37, Sexually Transmitted Diseases. Sex Transm Dis; 2010 [cited 2021 Oct 20]. p. 288–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20429086/>
11. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: A systematic review. Sex Transm Dis [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Oct 20];39(4):291–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421696/>
12. Lewis DA. Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of *Haemophilus ducreyi*-a disappearing pathogen? Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 20];12(6):687–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24597521/>
13. Palacios R, Ramón Blanco Médico especialista en J, Otero L, Prieto Médico especialista en L, Carmen Viñuela Médico especialista en Ginecología Obstetricia HGU Gregorio Marañón Madrid M, Gonzalez Tomé M. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. Soc Española Infecc Microbiol [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 20];(Março):1–87. Available from: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/06/Documento_de_consenso_sobre_diagnostico_y_tratamiento_de_las_infecciones_de_transmision_sexual_en_adultos_02.pdf

14. Pathela P, Blank S, Schillinger JA. Lymphogranuloma venereum: Old pathogen, new story [Internet]. Vol. 9, Current Infectious Disease Reports. Curr Infect Dis Rep; 2007 [cited 2021 Oct 20]. p. 143–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17324352/>
15. Phiri S, Zadrozny S, Weiss HA, Martinson F, Nyirenda N, Chen CY, et al. Etiology of genital ulcer disease and association with HIV infection in Malawi. Sex Transm Dis [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Oct 20];40(12):923–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220352/>
16. Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. Sex Transm Infect [Internet]. 2002 [cited 2021 Oct 20];78(2):90–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12081191/>
17. Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma Venereum 2015: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. Clin Infect Dis [Internet]. 2015 Dec 15 [cited 2021 Oct 20];61:S865–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26602624/>
18. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America [Internet]. Vol. 59, Clinical Infectious Diseases. Clin Infect Dis; 2014 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24947530/>
19. Crum CP, Nucci MR, Howitt BE, Granter SR, Parast MM, Boyd TK. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 2017. 1–1282 p.
20. Denis Spelman LMB. Cellulitis and skin abscess: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cellulitis-and-skin-abscess>
s-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=4.%09Spelman D, Baddour LM. Cellulitis and skin abscess: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis
21. Lopez FA, Lartchenko S. Skin and Soft Tissue Infections [Internet]. Vol. 20, Infectious Disease Clinics of North America. Infect Dis Clin North Am; 2006 [cited 2021 Oct 20]. p. 759–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118289/>
22. Galiczynski EM, Elston DM. What's eating you? Pubic lice (Pthirus pubis). Cutis [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Oct 20];81(2):109–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18441761/>
23. Adam O Goldstein BGG. Pediculosis pubis and pediculosis ciliaris [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pediculosis-pubis-and-pediculosis-ciliaris?search=Pediculosis pubis and pediculosis ciliaris&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=e=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pediculosis-pubis-and-pediculosis-ciliaris?search=Pediculosis%20pubis%20and%20pediculosis%20ciliaris&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=e=default&display_rank=1)
24. Li L, Liu X, Xu L, Lu Y. Dermoscopy of pediculosis pubis. JAAD Case Reports [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Oct 20];4(2):168–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892659/>
25. Chosidow O. Scabies and pediculosis. Lancet [Internet]. 2000 Mar 4 [cited 2021 Oct 20];355(9206):819–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10711939/>
26. Beth G Goldstein AOG. Scabies: Epidemiology, clinical features, and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/scabies-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis?search=Scabies: Epidemiology, clinical features, and diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~80&usage_type=e=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/scabies-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis?search=Scabies:Epidemiology,%20clinical%20features,%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~80&usage_type=e=default&display_rank=1)
27. Micheletti RG, Dominguez AR, Wanat KA. Bedside diagnostics in dermatology: Parasitic and noninfectious diseases [Internet]. Vol. 77, Journal of the American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol; 2017 [cited 2021 Oct 20]. p. 221–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711083/>

CAPITULO 5

RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN LOS MICROORGANISMOS CAUSANTES DE INFECCIONES VULVARES

Jeannete Zurita

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) ha sido ampliamente reconocida como una amenaza urgente para la salud pública, y, hasta hace poco, la respuesta global se ha centrado sobre bacterias y virus y en menor proporción sobre hongos y parásitos. La resistencia a los antimicrobianos surge en gran medida por el uso excesivo no solo de medicamentos antibacterianos, sino también de antimicóticos y otros. En el caso de la Candidiasis Vulvovaginal (CVV) por ejemplo, en la cual los tratamientos incluyen una dosis única de fluconazol o dos dosis de itraconazol, ambos como terapia oral ¹, el consumo de antifúngicos, en el mercado global ha sido estimado en US \$600 millones para productos ginecológicos (solo para hongos), siendo Canesten (clotrimazol; Bayer, Leverkusen, Alemania) el líder de ventas mercado en el 2013, de \$257 millones la mayor parte fue por CVV ². Las ventas de fluconazol utilizados para la misma patología alcanzaron los \$ 242 millones en 2013 e itraconazol los \$ 350 millones en 2011 ². El número estimado de recetas para fluconazol en los Estados Unidos (2019) fue de 5,149,547 con un número estimado de pacientes de 3,048,599 ³. Mientras que el número de recetas para ciprofloxacino fue de 5.878,441 y el número estimado de pacientes fue de 4.02714. Esto refleja que el consumo de antifúngicos podría ser similar al de ciertos antibacterianos. Por lo que el uso de los antimicrobianos ya sea para cualquier microorganismo contribuye al apareamiento de resistencia.

En la Región de las Américas se ha experimentado un cambio importante en comprender la magnitud y el impacto de la resistencia a los antimicrobianos, no solo en salud humana, sino también en salud veterinaria, producción agrícola, economía y desarrollo. Actualmente el concepto de Una Salud (One Health) ha permitido tener otro enfoque y abordaje de este problema de RAM de una manera muy distinta a la de hace algunas décadas. Hoy por ejemplo conocemos que el uso de plaguicidas químicos de uso agrícola contribuye a la situación de la resistencia a antifúngicos, así como el uso de antimicrobianos en la producción avícola, ganadera, porcina, (no solo como factores de crecimiento, sino como uso profiláctico y de tratamiento). Los alimentos ⁴ e incluso el cambio climático han revelado que actualmente hay un desplazamiento de los hongos a otras zonas geográficas ⁵. Este cambio se refleja en las políticas públicas nacionales; se podría considerar en forma optimista que se ha logrado un pequeño avance pues al final del 2019, 29 países de las Américas (83%) informaron haber desarrollado planes de acción nacionales para contener la resistencia a los antimicrobianos, con un enfoque multisectorial ⁶ pero aun no es suficiente para encarar el problema.

Dentro de los factores para contener la RAM está la vigilancia epidemiológica de resistencias microbianas de origen humano, animal y ambiental. Vigilancia de organismos hipermutables (por ejemplo, bacterias centinelas). Para ello se han desarrollado varias redes a nivel local, regional (EARS-Net, WHONET, REDLAVRA, etc.) y

mundial. La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos mediante el *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* (GLASS) tiene como objetivo promover y fortalecer la vigilancia de RAM en todo el mundo. GLASS combina datos de pacientes, datos de laboratorio y vigilancia epidemiológica. En su fase de implementación inicial (2015-2019) tuvo como objetivo combinar datos sobre el estado de los sistemas de vigilancia de RAM de los países con datos para patógenos bacterianos seleccionados que causan infecciones en humanos. Sin embargo, reconociendo la creciente amenaza de infecciones fúngicas resistentes, se creó GLASS-Fungi en un esfuerzo colaborativo para recopilar también los datos disponibles sobre infecciones resistentes a los antifúngicos⁷.

Una de las principales limitaciones para hacer frente a la amenaza de los hongos resistentes a los antifúngicos es una falta de datos a nivel mundial. Pocos países tienen sistemas de vigilancia eficaces para enfermedades fúngicas y, en consecuencia, hacen falta datos estadísticos sobre su incidencia, resistencia y carga de morbilidad. Como el espectro de resistencia a los antifúngicos de las infecciones micóticas invasivas es amplia, el esfuerzo de GLASS-Fungi está por el momento enfocado a infecciones fúngicas invasivas causadas por las diversas especies de *Candida*. La invasión del torrente sanguíneo por parte de esta levadura es una de las enfermedades fúngicas invasivas más común. Por lo que por el momento los datos de susceptibilidad generados son de procesos invasivos de *Candida*, especialmente de pacientes en unidades hospitalarias de alto riesgo como unidades de cuidados intensivos de adultos y neonatales⁷. Actualmente se han generado pocos datos de infecciones fúngicas comunitarias, hay una limitada vigilancia sobre CVV.

Existen escasos datos disponibles que reporten la frecuencia de resistencia de *Candida albicans* a fluconazol en CVV debido a que la mayoría de los datos se han enfocado en candidemias. Esta vigilancia de *Candida* aislada de sangre ha permitido que en los últimos años se cambie la recomendación de utilizar fluconazol como terapia antifúngica de inicio con equinocandina por vía intravenosa⁸. Este cambio no se debió a la resistencia, que es muy baja en *Candida albicans*, sino a la superioridad de las equinocandinas con una acción fungicida más rápida y a la actividad contra *Candida no albicans* que han aumentado en frecuencia⁸. El cambio antimicrobiano en las guías de manejo de un proceso infeccioso no suele ser siempre por resistencia, hay otros factores a tomarse en cuenta. Hay que considerar que los aislados sanguíneos de *C. albicans* resistentes al fluconazol son extremadamente raros⁹ al igual que los aislados en CVV por lo que este antifúngico sigue siendo efectivo en CVV.

Las preocupaciones sobre la CVV resistente al fluconazol se debieron a las vaginitis causadas por especies de *Candida no albicans*, específicamente *Candida glabrata* y menos común *Candida krusei*^{10,11}. Informes de vaginitis por *Candida albicans* resistente a fluconazol eran extremadamente raros¹² hasta que *Marchaim et al.* en 2012 describió 25 casos en Detroit y documentó una clara asociación entre la exposición al fluconazol y la resistencia adquirida en *Candida albicans* a fluconazol¹³, tanto en los cursos cortos administrados repetidamente para episodios sospechosos (pero a menudo no confirmados de vaginitis aguda por *Candida*), así como ciclos que requieren de

mantenimiento prolongados de fluconazol como es el caso de la Candidiasis Vulvovaginal Recurrente (CVVR).

Otro de los factores importantes para contener la RAM es el diagnóstico etiológico certero y oportuno de las infecciones. A diferencia de las bacterias, la identificación precisa y las pruebas de susceptibilidad para *Candida spp.* aún constituyen grandes desafíos debido a que muchos laboratorios en todo el mundo carecen de esta capacidad. Además, los métodos comerciales automatizados para identificación, utilizados de rutina en los laboratorios de microbiología para identificar especies de *Candida* pueden carecer especies de *Candida* nuevas y emergentes en su software, lo que requiere métodos moleculares para una identificación precisa ¹⁴. Otra limitación fundamental es que los puntos de corte de resistencia difieren según la especie individual, con muchas especies que carecen de puntos de corte definidos, y la mayoría de los laboratorios confían en la identificación fenotípica de *Candida* por métodos que no pueden diferenciar de forma fiable especies de *Candida*.

La resistencia a los antimicrobianos ha comenzado a recibir atención política internacional, solo durante los últimos cinco años, tras el lanzamiento en el 2015 de el Plan de acción mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Resistencia Antimicrobiana. Esto fue apoyado por Estados Miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en una resolución adoptada en septiembre de 2015 ^{15,16} subrayando el compromiso político de todos los países de las Américas para desarrollar e implementar sus respectivos planes de acción nacionales contra la resistencia a los antimicrobianos.

Estos planes se estructuran en torno a los cinco objetivos estratégicos para la contención de la resistencia a los antimicrobianos establecidos en el Plan de acción mundial ¹⁷:

1. Educación y sensibilización
2. Vigilancia e investigación
3. Prevención de la infección y control
4. Uso apropiado de antimicrobianos
5. Justificación económica para la inversión sostenible

A diferencia de los fármacos antibacterianos, que tienen más de docenas de clases, sólo cuatro clases de antifúngicos son utilizados para tratar infecciones sistémicas:

1. azoles (fluconazol, itraconazol, clotrimazol, butoconazol, miconazol, terconazol, tioconazol, isoconazol, econazol, ketoconazol, sertaconazol, flutrimazol);
2. equinocandinas (micafungina, anidulafungina, caspofungina),
3. polienos (nistatina, anfotericina B)
4. flucitosina.

Si bien la resistencia bacteriana es un problema grave, también lo es la resistencia a los antifúngicos. Se ha reportado resistencia a estos fármacos en una variedad de

patógenos, incluida las especies de *Candida*, especies de *Aspergillus*, especies de *Fusarium* y especies de *Scedosporium*. *C. auris* descrita en Japón en el 2009, puede ser el primer hongo patógeno en mostrar resistencia adquirida a tres clases de antifúngicos. Sin embargo, dado el uso generalizado de estos medicamentos, probablemente no sea el último, debido al número limitado de opciones de tratamiento disponibles para las enfermedades fúngicas.

Mejorar la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, así como el desarrollo de la investigación, son las claves del éxito para una contención y comprensión de este problema. La difusión de los resultados son siempre herramientas valiosas para mantener el compromiso político, estimular la producción y la calidad científica. Sensibilizar a la población en general sobre las consecuencias negativas de la resistencia a los antimicrobianos en la salud humana, animal y bienestar ambiental es

Resistencia de *Candida* a los azoles

Pese a que las infecciones fúngicas pasan desapercibidas, los hongos también son causas importantes de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, pocos países tienen sistemas de vigilancia eficaces para enfermedades fúngicas y, en consecuencia, estadísticas sobre su incidencia, resistencia y carga de morbilidad relacionada son limitadas.

La CVV es una enfermedad inflamatoria aguda y un motivo frecuente de consulta ginecológica ya que puede afectar hasta 75% de las mujeres en edad fértil¹⁸. Aunque varias especies de hongos pertenecientes al género *Candida* puede causar esta infección, *Candida albicans* es, con mucho, el agente etiológico más prevalente. Con excepción de casos raros de resistencia a los antifúngicos, generalmente causados por especies de *Candida no albicans* resistentes a los azoles, la CVV suele tratarse fácilmente, siempre que se eliminen o controlen los factores de riesgo¹⁸. Existe otra condición clínica la CCVR que es crónica y mucho más grave debido a las recurrencias de los síntomas (cuatro o más episodios por año) y presenta resistencia al tratamiento. La CCVR requiere terapia de mantenimiento a largo plazo con fluconazol, esto ayuda a alargar los períodos asintomáticos entre las recurrencias, pero no proporciona una cura duradera¹⁹. Investigaciones epidemiológicas recientes han sugerido que la prevalencia de CVVR puede ser más alta de lo estimado previamente y puede ser hasta un 7-8% de las mujeres que experimentan un primer episodio. Denning y col. estimaron que esta entidad afecta aproximadamente 130 millones al año con una prevalencia global anual de 3871 por 100 000 mujeres². En el Ecuador el 3% podrían estar afectadas²⁰. El grupo de 25 a 34 años tiene las tasas de ataque más altas y disminuye notablemente la calidad de vida en estas mujeres jóvenes, con un fuerte impacto negativo tanto en el trabajo como en la vida social, pues el malestar asociado es intenso. Aparte de sufrimiento clínico y morbilidad, la CVVR tiene un costo enorme para los pacientes en forma individual y los sistemas de atención médica. En los países de ingresos altos, en el año 2018, la carga económica causada por la pérdida de productividad superó los \$ 14 mil millones de dólares anuales². Fluconazol se utiliza ampliamente para la CVVR²¹⁻²⁴. Los regímenes semanales de fluconazol aprovechan las características farmacocinéticas de

este agente y todos los regímenes son altamente efectivos en su control ^{24,25}. Sin embargo, la curación de CVVR no se logra mediante la mayoría de estos regímenes supresores de mantenimiento y los esquemas a menudo se continúan durante varios años ^{22,24}.

La susceptibilidad al fluconazol se definió hace ya muchos años como una Concentración inhibitoria mínima (CIM) $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ ²⁶. Para las cepas resistentes se consideraba una CIM de $64 \mu\text{g/mL}$. Posteriormente, la consolidación de estándares internacionales ha revisado las definiciones de resistencia, y determinó que eran cepas susceptibles de *Candida albicans* con una CIM $\leq 2 \mu\text{g/mL}$. Todas las cepas resistentes de

Candida albicans reportadas por Marchaim y cols. tenían CIM superiores a $2 \mu\text{g/mL}$ ¹³. Todas las cepas así definidas se obtuvieron de mujeres con CVVR, en quienes la terapia con fluconazol no logró aliviar los síntomas. Algunos investigadores, por lo tanto, consideran que el punto de corte debería ser $<1 \mu\text{g/mL}$. Como parte de la estrategia de tratamiento para el manejo de mujeres con síntomas refractarios, es fundamental obtener valores de susceptibilidad de otros fármacos antimicóticos azólicos y no azólicos. Desafortunadamente, muchas cepas de *Candida albicans* resistentes al fluconazol también tienen resistencia cruzada a otros azoles disponibles para tratar CVV. Entre los fármacos de la clase de los azólicos orales que requieren evaluación son itraconazol y ketoconazol.

Una alternativa de tratamiento en estos casos de resistencia a fluconazol es el ácido bórico ²⁷, 600 mg en óvulos durante 14 días. Los resultados de la terapia con ácido bórico son alentadores con un rápido alivio de los síntomas y la negatividad del cultivo después de dos semanas de uso. Por el momento no se han publicado datos comparativos de eficacia en el tratamiento de *Candida albicans* resistentes a los azoles. Sin embargo, estudios han demostrado una tasa de eficacia terapéutica del 60-70% ²⁸. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo, así como la dosis y la duración óptimas.

Se desconoce el papel terapéutico de la violeta de genciana tópica o la nistatina en *Candida albicans* resistente a los azoles ²⁹. Del mismo modo, el beneficio de utilizar cremas compuestas que contienen concentraciones variables de anfotericina B y / o flucitosina no cuenta con suficientes datos, pero podrían ser una alternativa en caso que se demuestre sensibilidad a estos dos agentes.

Existen un sinnúmero de nuevas estrategias encaminadas a proveer alternativas de tratamiento al uso de antimicrobianos, dado el fenómeno de resistencia creciente a este grupo de medicamentos. Se han utilizado como nuevas alternativas, enzimas líticas, fagos, inmunoterapias o interferencia a través de probióticos, inhibición del quorum sensing entre otras. Todas estas nuevas estrategias tienen como objetivo dejar de utilizar antibióticos y contribuir a la contención de la RAM. Las mujeres afectadas con CCV frecuentemente se sienten atraídas por los anuncios para comprar fórmulas de venta libre, prebióticos y probióticos que, además de ser ineficaces, pueden agravar sus

síntomas. Los estudios de probióticos y CVV tienen resultados contradictorios, posiblemente debido a diferencias en la cepa probiótica y formas de administración³⁰. En la literatura común, el uso de probióticos para tratar y prevenir la CVV es un problema de larga tradición^{31,32}. La justificación científica para el reemplazo exógeno de *Lactobacillus* está basada en la premisa de que las especies de *Lactobacillus* ejercen un efecto protector significativo in vivo en la reducción de la expresión de virulencia de *Candida* que colonizan la vagina, además de mejorar la defensa inmune de las células epiteliales vaginales. También existe la hipótesis de que las mujeres con CVV y especialmente CVVR tienen números reducidos de especies protectoras de *Lactobacillus in situ*, una premisa no probada completamente^{33,34}. Pocos estudios de buena calidad han evaluado el microbioma de las mujeres con CVVR y los datos derivados de estos estudios muestran resultados sorprendentemente variables³⁵.

Es fundamental que la calidad de los probióticos mejore en el futuro, y se realicen estudios bien diseñados para resolver este problema. Si bien un progreso considerable en la comprensión de CVVR es evidente, quedan enormes lagunas en este tema. Lamentablemente la escasez de datos científicos y una justificación sólida para el uso de probióticos no ha detenido su uso generalizado. Según datos de la IPA (International Probiotics Association) las ventas minoristas en el mundo pasaron de 38 billones de dólares en el 2013, a facturar 44.8 billones en el 2019, en sus diversas formas³⁶.

Otro de los factores para combatir la RAM es **el desarrollo de nuevos antimicrobianos**. Después de una ausencia en la introducción de un nuevo fármaco antimicótico durante dos décadas, varios agentes nuevos están siendo sometidos actualmente a estudios clínicos de fase 2 y 3. Viamet (VT-1161), un fármaco oral bien tolerado. El inhibidor de CYP51 ha demostrado una mayor actividad in vitro contra todas las especies de *Candida*, incluidas las especies de *Candida* no albicans y lo más importante *Candida albicans* resistente a los azólicos. Este antifúngico tiene un enorme potencial para una erradicación exitosa de todas las infecciones por *Candida* resistentes a los azoles³⁷. Scynexis (SCY-078) por vía oral, aunque no es un equinocandina, pero actúa de manera similar³⁸. Olorofim (F2G), un miembro de la nueva clase de orotomidas. Fosmanogepix (Amplyx) que es un inhibidor de la síntesis de la pared celular del hongo.³⁹ La alilamina T-2307 (Appili) que inhibe específicamente el potencial de membrana de la mitocondria⁴⁰. Rezafungin, una equinocandina con una vida media más prolongada que las clásicas moléculas⁴¹. SUBA-itraconazol (Mayne), una nueva formulación de nanotecnología de itraconazol⁴² y Anfotericina B con una novedosa formulación oral (Matinas) para ser usada por vía oral⁴³. Pese a este número de nuevas formulaciones, algunos investigadores han expresado su escepticismo sobre la búsqueda de nuevos agentes antimicóticos porque aproximadamente el 80% de los objetivos antimicóticos en la literatura resultan ser falsos positivos con poco potencial⁴⁴. Dado que los humanos al igual que los hongos usan maquinaria eucariota similar, es difícil atacar al hongo sin perjudicar al huésped.

La necesidad de mejores antifúngicos está claramente documentada y, a pesar del pequeño número de pacientes con infecciones micóticas en el mundo, (comparadas con las infecciones bacterianas, parasitarias y virales) se ha creado el GAIN (Generating

Antibiotic Incentives Now) para ayudar a las grandes farmacéuticas a recuperar su inversión en investigación y generar ganancias. La Ley de medicamentos huérfanos y la designación de vía rápida (Fast Track) por parte de la FDA. Todos ellos abordan una amplia gama de afecciones no solo infecciosas sino también enfermedades graves, crónicas y huérfanas (muchas micosis pertenecen a este grupo). Los desafíos que enfrenta el descubrimiento de nuevos fármacos para hacer frente a los problemas de resistencia a los fármacos azoles ha sido revisado por McCarthy et al.⁴⁵

Resistencia a macrólidos en *Treponema pallidum* (Sífilis)

Aunque la sífilis todavía es endémica en muchos países en desarrollo, ha resurgido en varios países desarrollados. El resurgimiento de la sífilis es una preocupación importante, particularmente porque las lesiones de la sífilis temprana aumentan el riesgo de adquisición y transmisión de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Debido a que no existe una vacuna para prevenir la sífilis, el control depende principalmente de la identificación y el tratamiento de las personas infectadas y sus contactos con penicilina G, el fármaco de primera línea para todas las etapas de la sífilis. Desafortunadamente, la penicilina benzatínica es un medicamento esencial que escasea desde hace varios años. Este problema fue reconocido por la OMS en mayo de 2016, en la 69ª Asamblea Mundial de la Salud pues ha recibido notificaciones de desabastecimiento por parte de representantes y proveedores de atención prenatal de países con una elevada carga de sífilis de tres regiones de la OMS⁴⁶. Además, la penicilina benzatínica requiere una inyección intramuscular profunda que es dolorosa y la posibilidad de una reacción de alérgica grave ha llevado a algunos médicos a usar antibióticos orales de segunda línea, incluido macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina, espiromicina) y tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina) como fármacos de primera línea para el tratamiento de sífilis.

El fracaso de la terapia con eritromicina para la sífilis se informó por primera vez en 1964 y nuevamente en 1976 en mujeres embarazadas que dieron a luz a bebés con sífilis congénita. Sin embargo, se desconoce si estos fracasos de tratamiento se debieron a *T. pallidum* resistente a eritromicina o debido a que los macrólidos no atraviesan eficientemente la barrera placentaria. Un año después una cepa de *T. pallidum* denominada Street 14, se aisló mediante la inoculación de conejos con material de un paciente estadounidense con sífilis secundaria que había fracasó con eritromicina a largo plazo. Stamm y col., demostraron que la cepa Street 14 era resistente a altos niveles de eritromicina y manifestó resistencia cruzada a azitromicina^{47,48}. El surgimiento de resistencia clínicamente significativa a la azitromicina en *Treponema pallidum subsp. pallidum*, ha dado lugar a fracasos del tratamiento, lo que impide el uso rutinario de este fármaco de segunda línea⁴⁹⁻⁵¹.

Uso reciente de macrólidos para infecciones no relacionadas (p. ej., piel, genital u oral) se asocia significativamente con la mayor prevalencia *T. pallidum* resistente a macrólidos^{52,53}. Está por verse como el uso masivo de macrólidos durante la pandemia

de COVID-19 pudo haber jugado algún papel en esta resistencia⁵⁴. Si se trata de manera inapropiada con azitromicina como medicamento de primera línea, un paciente que está infectado con una cepa resistente seguirá siendo infeccioso y puede ser capaz de transmitir de *T. pallidum* resistente a azitromicina. El uso de macrólidos no se recomienda como droga de primera línea debido a la aparición de *T. pallidum* con alto nivel de resistencia clínica significativa^{51,52}.

Aunque la penicilina se ha utilizado para el tratamiento de la sífilis durante 70 años, no se han encontrado formas naturales resistentes a la penicilina. Hasta la fecha, no se han descrito casos clínicamente probados de fracaso del tratamiento con penicilina en pacientes con sífilis. Sin embargo, la posibilidad de la aparición de resistencias adquiridas aún es discutible⁴⁷.

Resistencia en *Trichomonas vaginalis*

Según la rapidez con la que apareció la resistencia a metronidazol (MTZ) después de su introducción⁵⁵, es posible que el mecanismo o los mecanismos de resistencia MTZ ya existía y el fracaso del tratamiento clínico podría depender más de la tolerancia a los fármacos que de la misma resistencia.

La resistencia a MTZ en *Trichomonas* depende de la cantidad de oxígeno en su medio ambiente que facilita la activación de enzimas y proteínas involucradas en la producción de energía de *T. vaginalis*. Así el aumento de las concentraciones de oxígeno intracelular, (debido a la eliminación deficiente de oxígeno), permite el desarrollo de resistencia aeróbica, la principal forma de resistencia que se encuentra en los aislados clínicos. Mientras que la resistencia anaeróbica rara vez se observa clínicamente, se ha logrado inducir bajo condiciones de laboratorio y se caracteriza por un metabolismo energético alterado. Por ejemplo, las infecciones por *T. vaginalis* que no responden a las dosis actualmente recomendadas de MTZ (es decir, 2 gramos de dosis oral única o 500 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días) a menudo se pueden tratar aumentando las dosis (es decir, 2 a 4 gramos de MTZ por vía oral al día) durante 3-14 días⁵⁶. El principal factor limitante del tratamiento con dosis altas en tales casos es la cantidad de fármaco que el paciente puede tolerar con seguridad. Por lo tanto, se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios al tratar a los pacientes con tricomoniasis resistente a MTZ con dosis diarias de MTZ superiores a 3 gramos. En estos casos, puede ser necesario considerar tratamientos alternativos fuera de los 5-nitroimidazoles⁵⁷.

En el caso de los parásitos, se determina si es sensible o no a un antiparasitario a través de la medición de la Concentración Mínima Letal (CML) que en el caso de *Trichomonas* para que sea sensible a MTZ es <25 µg/mL y para que sea resistente es de 100-200 µg/mL⁵⁶. A diferencia de otros mecanismos de resistencia en muchas bacterias, la resistencia en *Trichomonas* a 5-nitroimidazoles, parece ser más relativa que absoluta. Esta afirmación se basa en la prevalencia similar de dos genotipos (Tipo 1 y Tipo 2) de *T. vaginalis* en diferentes regiones del mundo⁵⁸ y la aparente falta de "brotes" de resistencia a los medicamentos que podría esperarse si la resistencia se desarrollara en

respuesta a la presión del medicamento. Los primeros fracasos del tratamiento con MTZ no se atribuyeron fácilmente a la resistencia, sino a la presencia de una población diversa de microorganismos que pueden metabolizar MTZ antes de que pueda llegar a *T. vaginalis* para su absorción en concentraciones suficientes para matar al parásito ^{59,60}. Algunos datos sugieren que la resistencia al 5-nitroimidazol también puede estar asociada con la coinfección de *T. vaginalis* por *Mycoplasma hominis* o el virus de *T. vaginalis* (TVV) ^{61,62}.

Mycoplasma hominis es un patógeno bacteriano del tracto genital inferior que infecta naturalmente a *T. vaginalis* ⁶³. Algunos estudios han encontrado que la infección por *M. hominis* de *T. vaginalis* se asoció con una mayor resistencia a MTZ ⁶⁴. Sin embargo, otros estudios indican que la infección por *M. hominis* no tiene importancia clínica ^{65,66}. *M. hominis* puede regular negativamente la expresión de genes involucrados en los mecanismos de resistencia a MTZ ⁶⁷.

El TVV es un virus dsRNA de 4,5 kpb que infecta algunos aislados de *T. vaginalis* ⁶⁸. Se han descrito cuatro cepas de TVV desde su descubrimiento a mediados de la década de 1980 ⁶⁹. Algunos estudios no encontraron asociaciones claras entre la presencia de TVV y la resistencia a MTZ ^{67,70}, mientras que otro estudio encontró una mayor susceptibilidad a MTZ en *T. vaginalis* infectadas con TVV ⁷¹. Se necesita investigación adicional para aclarar el papel de estos dos microorganismos sobre la resistencia MTZ en *T. vaginalis*.

Resistencia en *Haemophilus ducreyi*

Haemophilus ducreyi es un cocobacilo gramnegativo exigente, causante del chancroide, una enfermedad genital ulcerativa. La epidemiología global de las infecciones por *H. ducreyi* está mal documentada debido a las dificultades para confirmar los diagnósticos microbiológicos, pues es particularmente difícil su cultivo ⁷². Recientemente *H. ducreyi* se ha identificado como agente causante de úlceras cutáneas en niños en las regiones tropicales ⁷³.

El microorganismo se suele propagar durante las relaciones sexuales a través de micro abrasiones y la enfermedad suele manifestarse como múltiples úlceras superficiales dolorosas asociadas a la linfadenitis inguinal. Antes de 2000, la proporción chancroide variaba del 0,0% al 69,0% (35 estudios en 25 países). Después de 2000, la proporción osciló entre el 0,0% y el 15,0% (14 estudios en 13 países) ⁷². Debido a la naturaleza dolorosa de las lesiones, los pacientes suelen buscar tratamiento inmediato, por lo que el estado de portador asintomático es infrecuente ⁷⁴.

La epidemiología global del *chancroide* está poco documentada y no está incluida en las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre la incidencia global de infecciones de transmisión sexual (ITS) curables. Existen algunos desafíos clave en la interpretación de datos sobre la epidemiología de *H. ducreyi* como agente causante de GUD. Primero, los casos de herpes genital se diagnostican fácilmente como *chancroide* en el examen clínico. Por tanto, los informes basados únicamente en el diagnóstico

clínico pueden ser erróneos. En segundo lugar, el cultivo de laboratorio es técnicamente difícil y las pruebas de amplificación de ácido nucleico altamente sensibles y específicas, como la PCR, rara vez están disponibles fuera de los laboratorios de referencia nacionales o los entornos de investigación especializados en ITS, lo que dificulta la confirmación de los diagnósticos clínicos ⁷².

Los números de centros que cultiva *H. ducreyi* es bajo y sólo hay un número limitado de aislamientos disponibles para pruebas de susceptibilidad. Los datos de resistencia de esta bacteria se obtienen de estudios centinela realizados de forma irregular y, por tanto, la prevalencia mundial de *H. ducreyi* resistente a los antibióticos es desconocido. En muchas partes de mundo, los países de ingresos bajos y medios las infecciones de transmisión sexual (ITS) se tratan como enfermedades sindrómicas, por lo que el manejo y el diagnóstico de laboratorio de *H. ducreyi* no se han emprendido debido a la falta de instalaciones y financiación.

En la era anterior a los antibióticos, *H. ducreyi* eran intrínsecamente sensible a los antibióticos; actualmente ha desarrollado resistencia a agentes utilizados para su tratamiento. Resistencia de alto nivel a la penicilina es el resultado de la adquisición de plásmidos que codifican la β -lactamasa de tipo TEM-1 que se detectó por primera vez en 1976. La resistencia a la tetraciclina, sulfonamidas, cloranfenicol, estreptomicina y kanamicina un antibiótico de uso frecuente en países en desarrollo es mediada por plásmidos. La capacidad de *H. ducreyi* para desarrollar resistencia a los agentes terapéuticos se destaca por la aparición del fracaso terapéutico de trimetoprima/sulfametoxazol ⁷⁵. Actualmente el tratamiento del cancroide es con dosis única de azitromicina 1 g por vía oral o ceftriaxona 250 mg IM. o 500 mg de eritromicina por vía oral 4 veces al día durante 7 días ⁷⁵.

Resistencia a aciclovir en herpes

El aciclovir (ACV) y los medicamentos relacionados para el tratamiento de las enfermedades infecciosas por Virus del Herpes Simple (VHS) han sido exitosos ^{76,77}, pero estos medicamentos contra el herpes también han seleccionado cepas resistentes a los medicamentos después de un uso prolongado ⁷⁸⁻⁸¹. Por lo tanto, existe una necesidad emergente de explorar nuevas estrategias contra el VHS resistente a los antivirales. Se ha observado una gran diferencia en el apareamiento de resistencia entre pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos. La infección por HSV en los primeros, generalmente requiere una terapia anti-HSV a corto plazo y la resistencia a los medicamentos no ocurre fácilmente. Por el contrario, en los inmunodeprimidos generalmente requieren terapia anti-VHS de largo plazo y es probable que desarrollen resistencia a los medicamentos. Se ha informado una baja prevalencia (rango de 0,1% a 0,6%) de resistencia del VHS al ACV en pacientes y en pacientes inmunodeprimidos varía de 3,5% a 10% ⁸⁰ y se ha reportado hasta un 36% de resistencia ⁷⁶.

REFERENCIAS:

1. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369:1961–71.
2. Denning, D. W., Kneale, M., Sobel, J. D., & Rautemaa-Richardson, R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet. Infectious diseases*. 2018; 18(11), e339–e347.
3. Drug Usage Statistics, United States, 2013–2019 <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Fluconazole> Acceso: 12 noviembre 2021
4. Zurita, J., Yáñez, F., Sevillano, G., Ortega-Paredes, D., & Paz Y Miño, A. Ready-to-eat street food: a potential source for dissemination of multidrug-resistant *Escherichia coli* epidemic clones in Quito, Ecuador. *Letters in applied microbiology*. 2020; 70(3), 203–209. <https://doi.org/10.1111/lam.13263>
5. Simoes MF. Impact of climate change of fungi <https://microbiologysociety.org/publication/past-issues/life-on-a-changing-planet/article/impact-of-climate-change-on-fungi.html> (Acceso noviembre, 2021).
6. World Health Organization. Global Database for Antimicrobial Resistance Country Self-Assessment (2018–2019). Available from: <https://amrc> (Acceso noviembre, 2021).
7. WHO. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). <https://www.who.int/initiatives/glass/glass-modules-5> (Acceso octubre 2021)
8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the infectious disease's society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4): e1-50.
9. Nucci, M., Queiroz-Telles, F., Alvarado-Matute, T., Tiraboschi, I. N., Cortes, J., Zurita, J., Guzman-Blanco, M., Santolaya, M. E., Thompson, L., Sifuentes-Osornio, J., Echevarria, J. I., Colombo, A. L., & Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS one*. 2013; 8(3), e59373.
10. Nakamura-Vasconcelos SS, Fiorini A, Zanni PD, et al. Emergence of *Candida glabrata* in vulvovaginal candidiasis should be attributed to selective pressure or virulence ability? *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 296:519–526.
11. Choukri F, Benderdouche M, Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of *Candida* spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *J Mycol Med*. 2014; 24:303–307.
12. Sobel JD, Vazquez JA. Symptomatic vulvovaginitis due to fluconazole-resistant *Candida albicans* in a female who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996;22(4):726–727.
13. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, et al. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1407–1414.
14. Zurita J. Paz y Miño A. Solis María Belén, Sevillano Gabriela. Misidentificación de *Candida vulturna* as *Candida auris* using the Updated Vitek 2 Identification Sytem Version 9.02 and CHROMagar *Candida* Plus Abstract. Infocus Annual Meeting 2021. Córdoba Argentina
15. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2016. Available from: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/> (Acceso octubre, 2021)
16. Pan American Health Organization. Plan of Action on Antimicrobial Resistance, CD54/12 Rev.1, 2015. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/cd5412-plan-action-antimicrobial-resistance-2015> (Acceso octubre, 2021).
17. da Silva, J. B., Jr, Espinal, M., & Ramón-Pardo, P. Antimicrobial resistance: time for action. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2020; 44, e131.
18. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 15–21.
19. Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:924–35.
20. Zurita, J., Denning, D. W., Paz-Y-Miño, A., Solís, M. B., & Arias, L. M. Serious fungal infections in Ecuador. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2017; 36(6), 975–981.
21. Morschhäuser J. The development of fluconazole resistance in *Candida albicans* - an example of microevolution of a fungal pathogen. *J Microbiol*. 2016;54(3): 192–201.
22. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N Engl J Med*. 1986;315(23):1455–1458.
23. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*. 2004 Aug 26;351(9):876–883.
24. Donders G, Bellen G, Byttebier G, et al. Individualized decreasing dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):613.e1–9.
25. Kalaiarasan K, Singh R, Chaturvedula L. Fungal profile of vulvovaginal candidiasis in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res*. 2017 Mar;11(3):DC06–DC09.

26. Rex, J. H., Rinaldi, M. G., & Pfaller, M. A. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995; 39(1), 18.
27. Iavazzo, C., Gkegkes, I. D., Zarkada, I. M., & Falagas, M. E. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. *Journal of women's health* (2002). 2011; 20(8), 1245–1255.
28. Thai L, Hart LL. Boric acid vaginal suppositories. *Ann Pharmacother*. 1993;27(11):1355-7. PMID: 8286810.
29. White DJ, Johnson EM, Warnock DW. Management of persistent vulvo vaginal candidosis due to azole-resistant *Candida glabrata*. *Genitourin Med*. 1993;69(2):112–11
30. Shenoy, A., & Gottlieb, A. Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. *Dermatologic therapy*. 2019; 32(4), e12970.
31. Watson CJ, Pirotta M, Myers SP. Use of complementary and alternative medicine in recurrent vulvovaginal candidiasis results of a practitioner survey. *Complement Ther Med* 2012;20:218-21.
32. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:266-72.
33. Liu MB, Xu SR, He Y, et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One* 2013;8: e79812.
34. Zhou X, Westman R, Hickey R, et al. Vaginal microbiota of women with frequent vulvovaginal candidiasis. *Infect Immun* 2009;77:4130-5.
35. Eloë-Fadrosch EA, Rasko DA. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med* 2013;64:145-63.
36. Probioticos un Mercado que crece en el mundo, <https://www.bionutrec.com.co/blog-posts/probioticos-un-mercado-que-crece-en-el-mundo>. Acceso noviembre 2021.
37. Garvey EP, Hoekstra WJ, Schotzinger RJ, et al. Efficacy of the clinical agent VT-1161 against fluconazole-sensitive and -resistant *Candida albicans* in a murine model of vaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5567–5573.
38. Lepak AJ, Marchillo K, Andes DR. Pharmacodynamic target evaluation of a novel oral glucan synthase inhibitor, SCY-078 (MK-3118), using an in vivo murine invasive candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(2):1265–1272.
39. Hata K, Horii T, Miyazaki M, et al. Efficacy of oral E1210, a new broad-spectrum antifungal with a novel mechanism of action, in murine models of candidiasis, aspergillosis, and fusariosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(10): 4543–51.
40. Mitsuyama J, Nomura N, Hashimoto K, et al. In vitro and in vivo antifungal activities of T-2307, a novel arylamidine. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1318–24.
41. Miesel L, Lin KY, Ong V. Rezafungin treatment in mouse models of invasive candidiasis and aspergillosis: Insights on the PK/PD pharmacometrics of rezafungin efficacy. *Pharmacol Res Perspect* 2019;7(6):e00546.
42. Lindsay J, Sandaradura I, Wong K, et al. Serum levels, safety and tolerability of new formulation SUBA-itraconazole prophylaxis in patients with haematological malignancy or undergoing allogeneic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(12):3414–9.
43. Delmas G, Park S, Chen ZW, et al. Efficacy of orally delivered cochleates containing amphotericin B in a murine model of aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2704–7.
44. Pouliot M, Jeanmart S. Pan assay interference compounds (PAINS) and other promiscuous compounds in antifungal research. *J Med Chem* 2016;59(2): 497–503.
45. McCarthy MW, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Novel agents and drug targets to meet the challenges of resistant fungi. *J Infect Dis*. 2017 Aug 15;216(suppl_3):S474–S483.
46. <https://www.who.int/es/news/item/30-08-2016-growing-antibiotic-resistance-forces-updates-to-recommended-treatment-for-sexually-transmitted-infections>. Acceso septiembre, 2021
47. Stamm LV. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010; 54: 583–589.
48. Stamm LV. Antibiotic resistance in *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, the syphilis agent. In: Embers ME, ed. *The Pathogenic Spirochetes: Strategies for Evasion of Host Immunity and Persistence*. New York, NY: Springer Science+Business Media, 2012, pp. 213–228.
49. Kiddugavu MG, et al. Effectiveness of syphilis treatment using azithromycin and/or benzathine penicillin in Rakai, Uganda. *Sexually Transmitted Diseases* 2005; 32: 1–6.
50. Hook EW III, et al. Phase III equivalence trial of azithromycin versus penicillin for treatment of early syphilis. *Journal of Infectious Diseases* 2010; 201: 1729–1735.
51. Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2008; 21: 83–91.
52. Grimes M, et al. Two mutations associated with macrolide resistance in *Treponema pallidum*: increasing prevalence and correlation with molecular strain type in Seattle, Washington. *Sexually Transmitted Diseases* 2012; 39: 954–958.
53. Marra CM, et al. Antibiotic selection may contribute to increases in macrolide-resistant *Treponema pallidum*. *Journal of Infectious Diseases* 2006; 194: 1771–1773.
54. Antimicrobial resistance in the age of COVID-19. *Nature microbiology*. 2020;5(6), 779.
55. Robinson S. C. Trichomonal Vaginitis Resistant to Metranidazole. *Canadian Medical Association journal*. 1962; 86(14), 665.
56. Lossick, J. G., Müller, M., & Gorrell, T. E. In vitro drug susceptibility and doses of metronidazole required for cure in cases of refractory vaginal trichomoniasis. *The Journal of infectious diseases*. 1986; 153(5), 948–955.

57. Workowski, K. A., Bolan, G. A., & Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. 2015; 64(RR-03), 1–137.
58. Conrad, M. D., Gorman, A. W., Schillinger, J. A., Fiori, P. L., Arroyo, R., Malla, N., Dubey, M. L., Gonzalez, J., Blank, S., Secor, W. E., & Carlton, J. M. Extensive genetic diversity, unique population structure and evidence of genetic exchange in the sexually transmitted parasite *Trichomonas vaginalis*. PLoS neglected tropical diseases. 2012; 6(3), e1573.
59. Edwards, D. I., Thompson, E. J., Tomusange, J., & Shanson, D. Inactivation of metronidazole by aerobic organisms. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 1979; 5(3), 315–316.
60. Ingham, H. R., Sisson, P. R., & Selkon, J. B. Interactions between micro-organisms and metronidazole. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 1982; 10(2), 84–87.
61. Fichorova, R., Fraga, J., Rappelli, P., & Fiori, P. L. *Trichomonas vaginalis* infection in symbiosis with *Trichomonas virus* and *Mycoplasma*. Research in microbiology. 2017; 168(9-10), 882–891.
62. Wang, A. L., & Wang, C. C. The double-stranded RNA in *Trichomonas vaginalis* may originate from virus-like particles. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1986; 83(20), 7956–7960.
63. Wang, A. L., & Wang, C. C. A linear double-stranded RNA in *Trichomonas vaginalis*. The Journal of biological chemistry. 1985; 260(6), 3697–3702.
64. Graves, K. J., Ghosh, A. P., Kissinger, P. J., & Muzny, C. A. *Trichomonas vaginalis* virus: a review of the literature. International journal of STD & AIDS. 2019; 30(5), 496–504.
65. Flegr, J., Cerkasov, J., Kulda, J., Tachezy, J., & Stokrová, J. The dsRNA of *Trichomonas vaginalis* is associated with virus-like particles and does not correlate with metronidazole resistance. Folia microbiologica. 1987; 32(4), 345–348.
66. Malla, N., Kaul, P., Sehgal, R., & Gupta, I. The presence of dsRNA virus in *Trichomonas vaginalis* isolates from symptomatic and asymptomatic Indian women and its correlation with in vitro metronidazole sensitivity. Indian journal of medical microbiology. 2011; 29(2), 152–157.
67. van Belkum, A., van der Schee, C., van der Meijden, W. I., Verbrugh, H. A., & Sluiter, H. J. A clinical study on the association of *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis* infections in women attending a sexually transmitted disease (STD) outpatient clinic. FEMS immunology and medical microbiology. 2001; 32(1), 27–32.
68. Xiao, J. C., Xie, L. F., Fang, S. L., Gao, M. Y., Zhu, Y., Song, L. Y., Zhong, H. M., & Lun, Z. R. Symbiosis of *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* may link metronidazole resistance in vitro. Parasitology research. 2006; 100(1), 123–130.
69. Butler, S. E., Augostini, P., & Secor, W. E. *Mycoplasma hominis* infection of *Trichomonas vaginalis* is not associated with metronidazole-resistant trichomoniasis in clinical isolates from the United States. Parasitology research. 2010; 107(4), 1023–1027
70. Fraga, J., Rodríguez, N., Fernández, C., Mondeja, B., Sariego, I., Fernández-Calienes, A., & Rojas, L. *Mycoplasma hominis* in Cuban *Trichomonas vaginalis* isolates: association with parasite genetic polymorphism. Experimental parasitology. 2012; 131(3), 393–398.
71. Fürnkranz, U., Henrich, B., & Walochnik, J. *Mycoplasma hominis* impacts gene expression in *Trichomonas vaginalis*. Parasitology research. 2018; 117(3), 841–847.
72. González-Beiras, C., Marks, M., Chen, C. Y., Roberts, S., & Mitjà, O. Epidemiology of *Haemophilus ducreyi* Infections. Emerging infectious diseases. 2016; 22(1), 1–8.
73. Mitjà O, Lukehart SH, Pokowas G, Moses P, Kapa A, Godornes C, et al. *Haemophilus ducreyi* as a cause of skin ulcers in children from a yaws-endemic area of Papua New Guinea: a prospective cohort study. Lancet Glob Health. 2014; 2:e235–41. 10.1016/S2214-109X(14)70019-
74. Schmid G, Steen R, N'Dowa F. Control of bacterial sexually transmitted diseases in the developing world is possible. Clin Infect Dis. 2005; 41:1313–5
75. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. Sex Transm Infect. 2003; 79:68–71
76. De Clercq E. Antivirals: past, present and future. Biochem Pharmacol. 2013; 85 (6): 727–744.
77. De Clercq E. A 40-year journey in search of selective antiviral chemotherapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011; 51: 1–24.
78. Czartoski T, Liu C, Koelle DM et al. Fulminant, acyclovir-resistant, herpes simplex virus type 2 hepatitis in an immunocompetent woman. J Clin Microbiol. 2006; 44 (4): 1584–1586.
79. Schnitzler P, Koch C, Reichling J. Susceptibility of drug-resistant clinical herpes simplex virus type 1 strains to essential oils of ginger, thyme, hyssop, and sandalwood. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51 (5): 1859–1862
80. Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55 (2): 459–472.
81. Toriyama K, Inoue T, Suzuki T et al. Necrotizing keratitis caused by acyclovir-resistant herpes simplex virus. Case Rep Ophthalmol. 2014; 5 (3): 325–328.

CAPITULO 6

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO DE LAS INFECCIONES VULVARES

Camilo Zurita

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son una prioridad para la salud pública mundial por su alta morbilidad. En general, los pacientes con ITS reciben tratamiento sintomático y no se realizan pruebas de laboratorio, pero puede ser necesario tomar muestras para el laboratorio en pacientes que no tienen buenos resultados con el tratamiento, establecer el diagnóstico etiológico, así como determinar la vigilancia de las ITS. Un diagnóstico certero contribuye en gran medida al manejo y control al facilitar la prevención de la transmisión y sus secuelas. En la actualidad, existe una diversidad de pruebas de laboratorio que no solo están recomendadas para su diagnóstico, sino que están indicadas como pruebas periódicas de control.

Vaginosis bacteriana

La vaginosis bacteriana (VB) no requiere cultivo para su diagnóstico. Un montaje húmedo o fresco con suero fisiológico, junto con una coloración de Gram, pueden diagnosticar en un 90% esta infección. Los criterios clínicos de Amsel¹ enumerados más adelante, constituyen la herramienta para el diagnóstico. El sistema de Nugent clasifica la microbiota vaginal en normal, intermedia y VB, para lo cual considera y cuantifica los lactobacilos y otros dos morfotipos: cocobacilos Gram variable/ gramnegativos, característicos de *Gardnerella vaginalis/Prevotella* spp, respectivamente y a los bacilos Gram variable curvos que caracterizan a *Mobiluncus* spp².

Criterio diagnóstico de Amsel para vaginosis bacteriana

Descarga delgada homogénea

Prueba de Whiff (colocar hidróxido de potasio al flujo vaginal, se desprenden las aminas y da un olor a pescado (Fishy odour)

Células guía o clave observada al microscopio (Figura 6.1 A y B)

pH vaginal >4.5

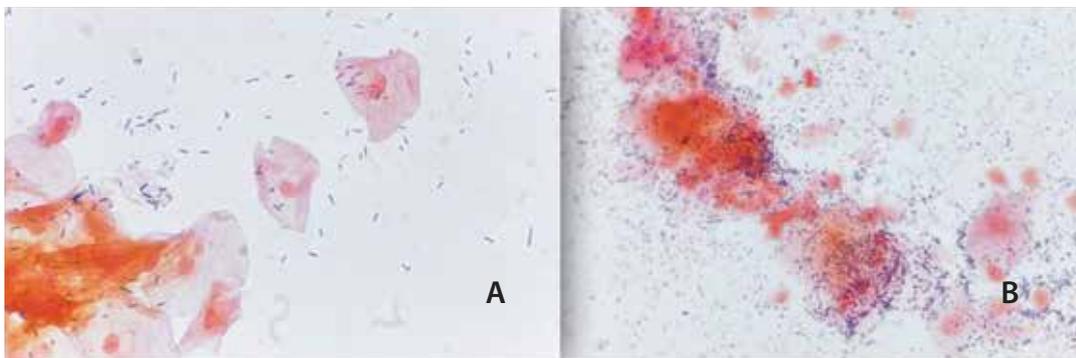


Figura 6.1 A. Frotis de secreción vaginal normal. Obsérvese las células epiteliales de descamación y los bacilos Gram positivos de Döderlein. B. Células impregnadas de bacterias (células guía) típicas de vaginosis.

Tres de cuatro criterios establece un criterio diagnóstico de VB en un 90% de las mujeres afectadas. Salvo la prueba al microscopio los criterios de Amsel pueden ser valorados en la afectadas. Salvo la prueba al microscopio los criterios de Amsel pueden ser valorados en la consulta ginecológica.

Las pruebas de análisis de diagnóstico inmediato conocidas como POC, por sus siglas en inglés de Point of Care, proporcionan una información con la que se puede actuar de inmediato y que contribuye a obtener mejores resultados clínicos, operativos y económicos.

Unos resultados más rápidos gracias a las pruebas POC se traducen en decisiones de tratamiento más rápidas para los pacientes de todo el mundo ³. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha solicitado nuevas pruebas de diagnóstico que se puedan utilizar en zonas con un deficiente acceso a un laboratorio central. No requieren luz eléctrica ⁴. Estas pruebas POC deben ser utilizadas cuando no se cuenta con un laboratorio de diagnóstico con instalaciones centralizadas y especializadas que cuentan con equipos que requieren de un mantenimiento regular y de personal altamente capacitado ⁵.

Dentro de estas pruebas POC se encuentra el ensayo de sialidasa del fluido vaginal para diagnóstico de VB, que tienen una sensibilidad y especificidad similar o mejor en comparación con las pruebas tradicionales en el consultorio (Amsel). Sin embargo, no se ha estudiado la rentabilidad comparativa. Es una prueba rápida inmunocromatográfica (flujo lateral) y de fácil uso para detectar la actividad de sialidasa en el flujo vaginal. El aumento en la actividad de sialidasa está asociado con la infección de VB. Para ejecutar la prueba, se toma una muestra de flujo vaginal utilizando una torunda, que se coloca en una solución de extracción durante 5 minutos. Si hay presencia de la enzima sialidasa, reacciona con una molécula de sustrato especial. Al cabo de 5 minutos, se aplican 4 gotas de la solución resultante en el dispositivo de prueba de flujo lateral, que detecta el sustrato modificado. El resultado aparece y puede leerse al cabo de 10 minutos. Si hay presencia de sialidasa en la muestra de la torunda, aparece una línea roja para confirmar que la paciente tiene VB.

Existen dos pruebas que detectan la actividad de sialidasa vaginal, mediante flujo lateral la prueba Osom BV Blue (Sekisui Diagnostico) y el BVPro[®] (Mologic Ltd, Bedford Technology Park, Thurleigh, Bedford MK44 2YA, UK) ⁶.

Además de la sialida se pueden detectar otros productos metabólicos de la *Gardnerella vaginalis*, como las aminos y la actividad de la prolina aminopeptidasa. La Tarjeta FemExam (Cooper Surgical, Shelton, CT) además de medir el pH vaginal mide estos productos metabólicos. FemExam consta de dos tarjetas de plástico; una tarjeta es para la medición del pH y la presencia de trimetilamina, y la segunda es para la medición de prolina aminopeptidasa. La sensibilidad combinada de las tarjetas 1 y 2 es del 91% y la especificidad del 61% en comparación con la puntuación de Nugent ⁷.

Existen otras pruebas rápidas que se basan en la hibridación del material genético. Estas se conocen como pruebas NAT del inglés Nucleic Acid Test. Dentro de estas están: La prueba de hibridación de ADN (Affirm VPIII; Becton Dickinson and Company, Sparks,

Maryland, EE.UU.) que es un sistema comercial desarrollado para identificar tres tipos de microorganismos: *Candida spp.*, *T. vaginalis* y *G. vaginalis*. El método de Affirm permite la detección simultánea de *G. vaginalis*, *T. vaginalis* y *Candida spp.* por medio de sondas de ADN ^{8,9} y es apropiada para usarse de forma sistemática tanto en el laboratorio clínico como en el consultorio médico, ya que ofrece los resultados en 1 h. Esta prueba, al no detectar cantidades menores de 2×10^5 UFC/ml de *G. vaginalis*, garantizaría la detección correcta de infecciones clínicamente relevantes.

Los ensayos cuantitativos de PCR multiplex están disponibles a nivel mundial: - Max Vaginal Panel (Becton Dickinson), - Aptima BV (Hologic), - NuSwab VG (LabCorp) ¹⁰ y - SureSwab BV (Quest Diagnostics). Dos de estos ensayos están aprobados por la FDA (BD Max Vaginal Panel y Aptima BV), y los otros tres son pruebas desarrolladas "in house" en el laboratorio.

El panel Max Vaginal proporciona resultados mediante un algoritmo análisis de detección de ADN molecular de especies de *Lactobacilos* (*L. crispatus* y *L. jensenii*) además de *G. vaginalis*, *A. vaginae*, BVAB2 y *Megasphaera* tipo 1. Esta prueba tiene una sensibilidad del 90,5% y una especificidad del 85,8% para el diagnóstico de esta enfermedad, en comparación con los criterios de Amsel y la puntuación de Nugent. También proporciona resultados para especies de *Candida* y *T. vaginalis*. El Aptima BV detecta *G. vaginalis*, *A. vaginae*, y ciertos *Lactobacillus* especies incluso *L. crispatus*, *L. jensenii* y *L. gasseri*, con sensibilidad y especificidad que van del 95,0% al 97,3% y del 85,8% al 89,6%, respectivamente.

Otras pruebas que se basan en la detección de ácidos nucleicos bacterianos (*G. vaginalis*, *A. vaginae*, BVAB2, o *Megasphaera* tipo 1) y ciertos lactobacilos (*Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* y *Lactobacillus gasseri*), para *Candida* (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, y *Candida dubliniensis*) o *Candida glabrata* o *Candida Krusei* y para tricomoniasis (ADN molecular de protozoos) son altamente específicas y sensibles ¹².

A pesar de la disponibilidad de pruebas NAT y de su alta sensibilidad y especificidad, hay que recordar que los métodos tradicionales (los criterios de Amsel, la puntuación de Nugent) siguen siendo útiles, debido a su bajo costo y capacidad de brindar un diagnóstico rápido.

La prueba de papanicolaou para la detección del cáncer de cuello uterino también puede servir como una herramienta de detección eficaz para diagnosticar la VB en países con bajos recursos. Sin embargo, los estudios de su utilidad son contradictorios. El estudio realizado en la India demuestra la utilidad del Pap-Test para diagnóstico de VB ¹³, sin embargo, otros autores restan valor a esta prueba ^{14,15}.

Aunque no está recomendado el cultivo para diagnóstico de VB, pues un montaje en fresco, tinción de Gram directa y los criterios de Amsel son apropiados para su diagnóstico ¹⁶ muchos laboratorios realizan el cultivo en Agar selectivo para *Gardnerella* con sangre humana al 5% (BD™ Becton Dickinson GmbH) debido a que esta bacteria anaerobia, puede además de causar VB, ser responsable de otras enfermedades tales como partos prematuros, corioamnionitis, infecciones urinarias, infecciones neonatales y septicemia.

Tricomoniasis

Consideraciones diagnósticas

El diagnóstico de tricomoniasis en pacientes femeninas se realiza con frecuencia mediante el examen de una "preparación húmeda" o "fresco" de exudados vaginales o cervicales en busca de parásitos móviles bajo el microscopio. Este método es muy sencillo de realizar, rápido y rentable, en comparación con opciones de diagnóstico alternativas, incluidos los métodos de cultivo o moleculares¹⁷. A pesar de estas ventajas, la evaluación microscópica no se considera el método de detección óptimo, debido a la baja sensibilidad que ofrece esta técnica. Se ha demostrado que la microscopía tiene una sensibilidad de alrededor del 60%, en comparación con los métodos basados en PCR¹⁸ y de un 44 a 68% en comparación con el cultivo¹⁹.

Además, es poco probable que la microscopía detecte infecciones de bajo nivel, en las que la carga de organismos en la muestra puede estar por debajo de 10^4 células / ml y por lo tanto, potencialmente no se incluirán en los campos examinados en el portaobjetos²⁰. Otra gran limitación de las preparaciones en fresco es que la sensibilidad de este método disminuye rápidamente si hay demora entre la toma de la muestra y la realización del examen. De acuerdo con Kingston y cols²¹. Por cada hora de retraso en la observación de la muestra hay una reducción en la sensibilidad del 20%. La visualización al fresco debe ser inmediato. Debido a esto, se ha sugerido que cualquier servicio de diagnóstico que no pueda garantizar la capacidad de analizar muestras dentro de una hora después de la adquisición debería utilizar métodos alternativos²². Esto es de particular interés para las clínicas que no operan un servicio de microscopía en el lugar y dependen del transporte de muestras a laboratorios centralizados remotos para su examen. Esta pérdida de sensibilidad se produce debido a la reducción de la motilidad del parásito, lo que dificulta la identificación de las tricomonas. Debido a su tamaño y forma similares, las células de *T. vaginalis* cuando han perdido su motilidad pueden ser difíciles de diferenciar entre leucocitos u otras células²⁰. El tamaño de *T. vaginalis* es aproximadamente el mismo que el de un linfocito (10 μm a 20 μm) o un neutrófilo pequeño.

Cuando esta prueba es negativa se recomienda realizar al mismo tiempo la recolección para una prueba NAT para *T. vaginalis*, que detecta tanto en pacientes sintomáticas como a las asintomáticas. Las muestras pueden ser: hisopados endocervicales, vaginales, muestra de orina y muestras de frotis recogidas en solución PreservCyt (Hologic). Estos ensayos detectan el ARN, no muestran diferencias entre las muestras recogidas con el hisopo y las muestras de orina (concordancia 100%), pero no ha sido aprobada por la FDA para su uso en hombres, aunque se utilizado, previa la validación interna en los laboratorios de acuerdo a las regulaciones de Enmiendas de mejora de Laboratorio Clínico (CLIA por sus siglas en inglés Clinical Laboratory Improvement Amendments)²³.

La prueba Max CTGCTV2 (Becton Dickinson) está aprobado por la FDA para muestras vaginales, así como también en muestra de orina tanto en hombres como mujeres con

una sensibilidad y especificidad del 96,2% al 100 % y del 99,1% al 100%, respectivamente, según el tipo de muestra ²⁴.

La detección de ácido nucleicos de *Trichomonas* se realiza con el GeneXpert TV (Cepheid) (aprobado por la FDA para muestras de hisopados endocervicales, vaginales y orina tanto para hombre como para mujeres) tiene una sensibilidad y especificidad del 99,5% al 100 y 99,4 % al 99,9%, respectivamente, comparado con el fresco y cultivo.

Dentro de las pruebas POC se encuentran:

- La prueba Osom Trichomonas (Sekisui Diagnostics) ²⁵ que detecta el antígeno de *Trichomonas* mediante *inmunocromatografía* (prueba rápida) en muestras vaginales, tiene una sensibilidad del 82 al 95% y especificidad del 97% al 100% al comparar con el fresco y cultivo. Esta prueba no es recomendable en varones por su baja sensibilidad (38%).
- La prueba de Solana (Quidel Corporation (NASDAQ: QDEL) ²⁶, es una prueba rápida cualitativa para la detección del DNA de *T. vaginalis* en muestras de orina y vaginales de mujeres sintomáticas y asintomáticas.
- La prueba AmpliVue tricomonas (Quidel) ²⁷ es una prueba rápida cualitativa que detecta *T. vaginalis* en muestras vaginales de mujeres sintomáticas y asintomáticas.

El cultivo de *T. vaginalis* a partir de muestras clínicas se ha considerado durante mucho tiempo como el estándar de oro para el diagnóstico de este organismo ¹⁷. Los cultivos se mantienen típicamente en un medio de caldo y se inoculan con muestras de hisopo tomadas del canal vaginal o del cuello uterino de pacientes femeninas, o secreciones uretrales de pacientes masculinos. Los cultivos también pueden inocularse a partir de muestras de orina, aunque este no es el método de muestreo óptimo y reduce la sensibilidad. El crecimiento puede ser evidente en tan solo 48 h, pero los cultivos deben incubarse durante al menos 7 días para permitir la detección de inóculos bajos ²⁰. Los medios usados más comúnmente son variantes del medio Diamonds (TYM) ²⁸, que originalmente contenía digestión de tripticasa, extracto de levadura, maltosa, cisteína, ácido ascórbico y suero de oveja. Posiblemente, la variante utilizada con más frecuencia es el medio Diamonds TYI-S-33, que también contiene una fuente de hierro, suero fetal bovino en lugar de suero de oveja y una mezcla de vitamina 107-Tween 80 ²⁹. El cultivo en caldo para diagnosticar la infección por *T. vaginalis* tiene una mayor sensibilidad de diagnóstico que la microscopía de montaje en húmedo. Un estudio de 337 muestras, incluidas 97 muestras positivas, encontró que la microscopía y el cultivo tenían sensibilidades de 52 y 78%, respectivamente ³⁰. La incubación de una semana requerida significa que el cultivo es la opción de diagnóstico con el mayor tiempo entre la adquisición de la muestra y el resultado. El cultivo es menos sensible que los métodos moleculares, como la PCR. El uso de medios sólidos para cultivar *T. vaginalis* se ha informado en la literatura ³¹ aunque rara vez se usa en un entorno de diagnóstico clínico. Un estudio encontró que un medio de agar Columbia modificado sólido era más

sensible (98,4%) que el medio *Trichomonas InPouch* disponible comercialmente (92,1%)³¹.

Una prueba de diagnóstico basada en cultivo disponible comercialmente es el sistema de cultivo InPouch (Biomed Diagnostics, White City, OR). Este sistema combina cultivo y microscopía para proporcionar una solución de diagnóstico que ofrece las ventajas de ambos métodos³². Consiste en una bolsa de plástico transparente que contiene dos cámaras unidas llenas de medio, una de las cuales se inocula mediante un hisopo. Se ha demostrado que este método es más sensible que la microscopía de montaje en húmedo solo^{32, 33} y también elimina la necesidad de un medio de transporte de pre-cultivo, ya que la bolsa se inocula directamente del paciente, lo que mejora la probabilidad de un cultivo exitoso³⁴. El hecho de que la evaluación microscópica del cultivo pueda llevarse a cabo sin ninguna manipulación de fluidos elimina la posibilidad de contaminación y reduce el tiempo necesario durante el examen. Este método es más caro que los métodos basados en microscopía o cultivo estándar³³.

InPouch TV es un sistema de recuperación y detección de *T. vaginalis* a partir de muestras vaginales y de orina (tanto en hombres como mujeres), cuya sensibilidad es del 44% al 94%. La ventaja es el tiempo de respuesta de 48 horas, a diferencia de los cultivos convencionales que se demoran entre 7 a 30 días. Levi y cols³⁵. Al realizar un estudio comparativo entre el uso del medio modificado de Diamond con el InPouch para el cultivo de *Trichomonas vaginalis* a partir de secreciones vaginales agrupadas. La sensibilidad de InPouch fue del 82,4% (61/74) frente al 87,8% (65/74) del medio modificado de Diamond. No hubo diferencias significativas en la sensibilidad y el valor predictivo negativo de InPouch en comparación con el medio modificado de Diamond.

El cultivo no se realiza de rutina y está enfocado a pacientes que tienen una infección persistente para que se puedan realizar las pruebas de susceptibilidad para *nitroimidazol*³⁶. La presencia de *T. vaginalis* en la prueba de Papanicolaou tanto convencional como la de base líquida no es considerada como prueba diagnóstica y su presencia se debe volver a probar con otras pruebas diagnósticas³⁷.

Herpes vulvar

El diagnóstico clínico de herpes genital debe ser confirmado por pruebas virológicas específicas, mediante detección de ácido nucleicos por PCR en muestras de úlceras genitales o lesiones mucocutáneas o mediante el cultivo. Esta última es el método de elección cuando las lesiones están en fase ampollosa y se puede obtener el líquido de las vesículas. Sin embargo, esta prueba tiene una sensibilidad baja, especialmente en lesiones recurrentes y disminuye a medida que las lesiones comienzan a curar^{38,39}. Esto es una limitación debido a que la mayoría de los pacientes consultan en fases tardías cuando ya están presentes úlceras o costras. El cultivo se lleva a cabo en pocos países de América Latina como una prueba de rutina.

Dentro de los ensayos moleculares comerciales que están disponibles y aprobados por la FDA, están: 1. *Aptima /Panther* (Hologic, San Diego, CA), ARIES. 2. (*Luminex*

Corporation, Austin, TX) y 3. Cobas 4800 (Roche Molecular Systems Inc, Pleasanton, CA). Estas plataformas realizan la detección cualitativa de HSV-1/2 en muestras clínicas con una sensibilidad del 90,9% al 100%, y se consideran altamente específicas. Los tres sistemas comerciales pueden realizar todas las funciones actuales en una sola plataforma, mejorando así el flujo de trabajo y reduciendo potencialmente los errores asociados con el procesamiento manual de muestras ⁴⁰.

La prueba comercial *AmpliVue* HSV 1 + 2 (Quidel), se basa en la amplificación dependiente de helicasa (HDA) para la detección simultánea de HSV-1 y HSV-2. Teo y cols, ⁴¹ ensayaron esta prueba en 307 muestras clínicas (genital, oral y dérmica) y la compararon con el cultivo del virus y la tipificación por inmunofluorescencia del VHS; los valores de concordancia porcentual positiva y de concordancia negativa fueron 98,2% y 90,9%, respectivamente, con lo que demostraron un excelente rendimiento de esta prueba.

El ensayo de PCR directa *Simplexa* HSV 1 y 2 es otra alternativa para diagnóstico de herpes genital. Gitman y cols ⁴². Compararon esta técnica con el cultivo celular convencional, un anticuerpo fluorescente directo mejorado con *citospina* (DFA) y una PCR *TaqMan* en tiempo real (LDT HSV PCR) desarrollada en laboratorio que utiliza ácido nucleico extraído para la detección de herpes *virus simplex* (HSV) en muestras dérmicas, genitales, bucales, oculares y otras muestras de hisopos. La PCR directa *Simplexa* HSV 1 y 2, detectó más positivos que DFA y el cultivo, pero las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, a pesar que la PCR directa *Simplexa* HSV 1 y 2 fue la más costosa, requirió el menor entrenamiento y el tiempo de respuesta fue rápido (75 minutos, versus 3 horas por LDT HSV PCR, y además proporcionó el tipo de HSV.

Hay que recordar que un PCR negativo no excluye una infección por HSV y que no se debe solicitar este tipo de prueba en sangre para diagnosticar infección genital, la muestra correcta es la toma de la lesión ampollosa genital. Quedando la muestra de sangre para casos de una infección diseminada o afectación al sistema nervioso central.

Las pruebas serológicas específicas se pueden utilizar para ayudar en el diagnóstico de la infección por HSV en ausencia de lesiones genitales. Es importante diferenciar si es HSV tipo 1 o 2 debido a: - las recurrencias y la diseminación subclínica son mucho más frecuentes para infección por herpes genital por HSV-2 que por herpes genital por HSV-1, - infección por herpes genital HSV-2 aumenta el riesgo de contraer el VIH de dos a tres veces, - la mayoría los casos de herpes genital recurrente, así como su diseminación subclínica son causados por HSV-2, - las infecciones anogenitales también son atribuibles al HSV-1 predominantemente en mujeres jóvenes, - la mayoría de las infecciones por HSV-2 son sexualmente adquirido, la presencia de anticuerpo HSV-2 específico de tipo implica infección anogenital, - sujetos con anticuerpos contra el VHS-1 a menudo han adquirido una infección por VHS oral durante la infancia, que puede ser asintomática, pero actualmente la infección genital por HSV-1 está aumentando y el herpes genital HVS-1 también puede ser asintomático. Un ensayo negativo no excluye infección por HSV.

Las pruebas serológicas específicas: Los anticuerpos con VHS aparecen durante las

primeras semanas después de la infección y persisten indefinidamente. Se debe identificar la glicoproteína G1 para HSV-1 y la glicoproteína G2 para HSV-2, por lo que se debe solicitar los tipos específicos en las pruebas serológicas ⁴³. Pero por lo general, las pruebas realizadas por ELISA disponibles comercialmente tienen una especificidad del 60% ⁴⁴.

La especificidad de estas pruebas varía del 80 al 90%, hay falsos positivos en las primeras etapas de la infección, por lo que se sugiere realizar entre las 10 a 12 semanas después del inicio de la infección ⁴⁵. Por lo que es necesario una prueba confirmatoria mediante inmunotransferencia o Western blot ⁴⁶. En relación con los anticuerpos IgM contra HSV puede ser positivo en episodios recurrentes de herpes genital u oral, es un indicador de infección reciente solo en sujetos que carecen de la IgG detectable, por lo que es importante observar seroconversión. Por último, las pruebas IgM no son específicas del tipo de HSV.

Si hay sospecha de resistencia al aciclovir (en pacientes con lesiones persistentes o reaparición frecuente que reciben antivirales), se sugiere realizar cultivo para la prueba de sensibilidad fenotípica; no se dispone de pruebas moleculares de resistencia al *Aciclovir* ⁴⁷. Los cambios celulares asociados a la infección por HVS en la citología es insensible e inespecífico, así como la inmunofluorescencia directa y la prueba de *Tzanck* ⁴⁸.

La prueba de *Tzanck* que consiste en una tinción *MayGrunwald Giemsa* del contenido de las ampollas, presenta iguales limitaciones que el cultivo. Es útil solo en caso de tomar la muestra frotando la base de las ampollas sobre un portaobjetos. Pierde utilidad cuando las lesiones ya han pasado a la fase de úlceras y costras. Las células gigantes multinucleadas pueden ser observadas y detectadas con facilidad. El frotis de *Tzanck* es confiable, económico y fácil y rápido de realizar; es adecuado para el diagnóstico en consultorio porque no requiere un laboratorio especializado ⁴⁹.

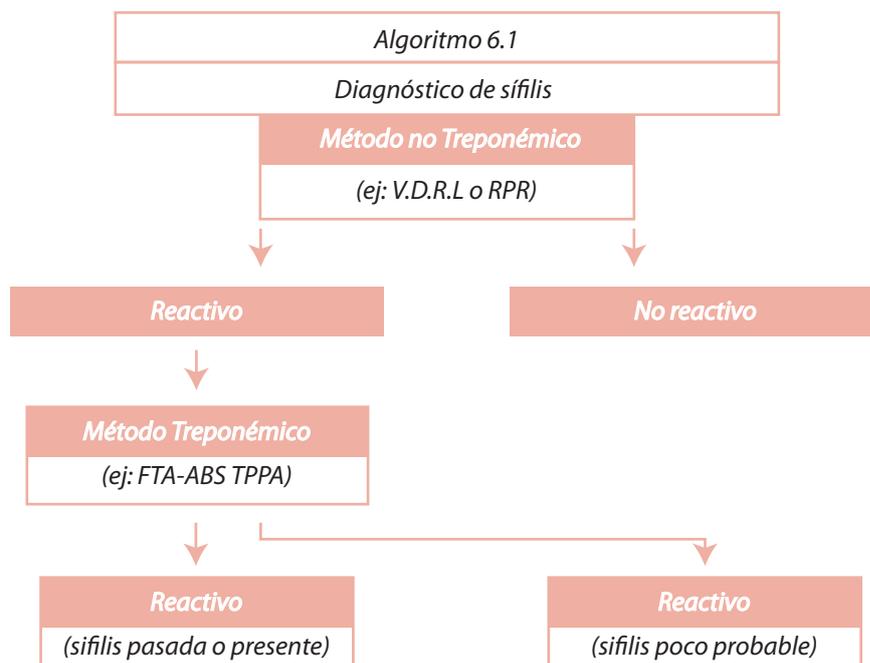
Sífilis

En sífilis precoz tiene utilidad la prueba de campo oscuro y pruebas moleculares (aunque estas no están disponibles comercialmente, pero ciertos laboratorios han desarrollado pruebas "in house") para la detección del *T. pallidum* en muestra de exudado o tejido de la lesión ⁵⁰. Un diagnóstico presuntivo de Sífilis requiere de dos pruebas serológicas: una no treponémica y otra treponémica (Tabla 6.1). No existe una prueba de laboratorio capaz de diagnosticar por si sola y con exactitud la infección de sífilis.

Por lo general, las pruebas no treponémicas (p. ej., RPR, VDRL) miden la presencia de un anticuerpo no específico contra la infección treponémica y se utilizan para el tamizaje. Una prueba reactiva puede ser indicativa de una infección reciente, aunque también podría deberse a otras enfermedades no relacionadas. Las pruebas treponémicas (p. ej., TPPA, TPHA, MHATP, FTA-ABS, ELISA) detectan anticuerpos contra la sífilis y por lo tanto pueden identificar la exposición a enfermedades treponémicas, pero no pueden

Tabla 6.1
Pruebas no treponémicas y treponémicas para diagnóstico de sífilis

Pruebas no treponémicas	VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)	Pruebas treponémicas	TPPA Treponema pallidum Particle Agglutination
"	RPR prueba rápida de reagina plasmática	"	TPHA Treponema Pallidum Haemagglutination
"	"	"	MHATP Microhemaglutinación para T pallidum
"	"	"	FTA-Abs Fluorescent treponemal antibody absorption
"	"	"	ELISA Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay IgG e IgM
"	"	"	CLIA (Quimioiluminiscencia) IgG e IgM
"	"	"	Pruebas rápidas inmunocromatográficas (flujo lateral)



distinguir la infección venérea (sífilis) de las treponematosis no venéreas (por ejemplo: frambesia, pinta, bejel) ⁵¹.

El uso de una sola prueba serológica es insuficiente para el diagnóstico y puede fallar en el diagnóstico de la sífilis primaria y dar falsos positivos entre pacientes sin sífilis o sífilis previamente tratada. En este sentido, se ha observado que resultados falsos positivos en pruebas no treponémicas se observan en múltiples condiciones médicas y factores no relacionados con la sífilis (enfermedades autoinmunes, infecciones, vacunas, embarazo, uso de drogas, vejez, entre otras) ⁵².

La titulación de anticuerpos de pruebas no treponémicas se correlaciona con la actividad de la enfermedad y se utiliza para realizar el seguimiento a la respuesta al tratamiento. La titulación suele disminuir después de tratamiento y volverse no reactivo, en ciertos pacientes pueden persistir durante un periodo prolongado. Las pruebas repetidas o de seguimiento para un paciente se debe realizar utilizando el mismo método de prueba (VDRL o RPR), preferiblemente por el mismo laboratorio. El VDRL y la RPR son pruebas igualmente válidas, pero los resultados semi-cuantitativos no se pueden comparar directamente entre sí porque los métodos son diferentes y los títulos de RPR son ligeramente más altos que los títulos de VDRL.

Las pruebas treponémicas reactivas serán positivas por el resto de la vida, independientemente de tratamiento adecuado o actividad de la enfermedad; alrededor del 20% de pacientes tratados en la etapa primaria se negativizan después de 2-3 años y en sujetos que han sido tratados previamente disminuyen lentamente su titulación ⁵³. La titulación de estas pruebas treponémicas no sirve para el seguimiento al tratamiento.

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de las pruebas treponémicas actualmente aprobadas por la FDA para el diagnóstico de sífilis por etapas? Existen un sin número de ensayos hoy en día. Park y cols. ⁵⁴ evaluaron 16 ensayos treponémicos: 13 inmunoensayos y 3 ensayos manuales (FTA-ABS, MHA-TP y TPPA). FTA-ABS fueron menos sensibles en sífilis primaria y secundaria que TPPA; TPPA es el ensayo treponémico manual más específico. No hay pruebas suficientes para recomendar un inmunoensayo treponémico en particular (p. Ej., Inmunoensayos enzimáticos, inmunoensayos de quimioluminiscencia, inmunoensayos de microperlas) sobre otro, basados en los datos publicados hasta el momento.

Chancroide

El cultivo de *H. ducreyi* no están ampliamente disponible y su sensibilidad no alcanza al 80% ⁵⁵. No existen por el momento pruebas para detección de ácidos nucleicos (NAT) aprobadas por la FDA, sin embargo, se utiliza pruebas realizadas "in house", previa la validación interna en los laboratorios de acuerdo a las regulaciones del CLIA. Para fines clínicos como para la vigilancia epidemiológica, un diagnóstico probable de chancroide puede ocurrir si se cumplen los cuatro criterios siguientes: - el paciente tiene una o más úlceras genitales dolorosas; - la presentación clínica (aparición de úlceras genitales y, si está presente, las linfadenopatías regionales son típicas del chancroide); - el paciente no tiene evidencia de infección por *T. pallidum* por campo oscuro examen o mediante

pruebas serológicas para sífilis realizadas al menos entre 7 y 14 días después de la aparición de úlceras; y detección de ácido nucleicos de HSV-1 o HSV-2 y los cultivos realizados sobre el exudado o el líquido de la úlcera son negativos.

Linfogranuloma venéreo

El diagnóstico se basa en prueba molecular para la genotipificación por PCR, en el sitio anatómico sintomático, junto con exclusión de otras etiologías de proctocolitis, inguinal, linfadenopatía o úlceras genitales, orales o rectales, así como el aspirado del bubón ⁵⁶.

Está disponible un panel comercial mediante PCR multiplex que identifica los siguientes microorganismos, incluido *C. trachomatis* (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*) y los resultados están disponibles en las 24 horas, además, se prefiere realizar la detección por PCR que el cultivo, porque el PCR detecta cepas de LGV y cepas de *C. trachomatis* no LGV ⁵⁷.

La serología (fijación del complemento o microinmunofluorescencia) no se debe utilizar de forma rutinaria, debido a que la sensibilidad es relativamente baja, aunque los ELISAs han mejorado en algo.

Granuloma inguinal

La donovanosis es causada por *Klebsiella granulomatis*, (anteriormente conocida como *Calymmatobacterium granulomatis*), una afección esporádica que se encuentra con mayor frecuencia en países con climas tropicales y subtropicales. Asociado a la transmisión sexual, tiene baja transmisibilidad y sus mecanismos de transmisión no son bien conocidos ⁵⁸.

Se utilizan pruebas para la detección del ADN de *K. granulomatis* realizadas "in house", previa la validación interna en los laboratorios de acuerdo con las regulaciones del CLIA, útiles para identificar el agente causal.

El diagnóstico se establece mediante la identificación de los cuerpos de Donovan en la microscopía de frotis de fragmentos de tejido o su estudio anatomopatológico, teñidos por los métodos de *Giemsa*, *Leishman*, *Wright* o *Rapi-Diff*.

Es un microorganismo de difícil cultivo y las NAT están disponibles, en las instituciones de investigación ⁵⁹. No hay pruebas moleculares aprobadas por la FDA para la detección del ADN de *K. granulomatis*.

Candidiasis vaginal

De acuerdo a las guías, la evaluación en el consultorio ginecológico consiste en frotar las paredes vaginales con un hisopo para evaluar el pH vaginal y realizar una microscopía ⁶⁰. Sin embargo, esta práctica no es común en Latinoamérica. El pH vaginal en mujeres con infección por *Candida* es típicamente normal (4 a 4,5), lo que distingue la candidiasis de la tricomoniasis o la vaginosis bacteriana.

En el laboratorio, un montaje para hongos con KOH al 10% (hidróxido de potasio) puede facilitar el diagnóstico al observar *Candida*. Sin embargo, la microscopía es negativa hasta en el 50% de las pacientes con CVV confirmada por cultivo ⁶¹.

La microscopía también es importante para buscar células clave o tricomonas móviles, que indican vaginosis bacteriana y tricomoniasis, respectivamente, como diagnósticos alternativos, sobre todo para coinfección o vaginitis mixta.

El cultivo no está recomendado en todas las pacientes sobre todo en aquellas en las cuales la microscopía muestra con seguridad hongos en mujeres con CVV no complicada.

El cultivo debe solicitarse en:

- Mujeres con características clínicas de CVV, en las cuales el pH vaginal es normal y no se observaron patógenos (levaduras, células clave, tricomonas) al microscopio (KOH, fresco o tinción de Gram). Un cultivo positivo en estos pacientes confirma el diagnóstico y revela la especie de *Candida*, evitando así una terapia empírica, no indicada o incorrecta.
- Mujeres con síntomas persistentes o recurrentes porque muchas de estas mujeres tienen infecciones por *Candida* no albicans y/o infecciones que son resistentes a los azoles. *Candida glabrata* no se reconoce fácilmente en el microscopio porque no forma hifas o *pseudohifas* ⁶².

Para realizar un cultivo, se obtiene una muestra vaginal de la pared lateral con un hisopo con punta de algodón y se inocula en agar Sabouraud, medio Nickerson o medio específico para levaduras; muchos medios funcionan igualmente bien ⁶³. Incluso los agares para bacterias como agar sangre y agar chocolate.

El cultivo de *Candida* no requiere la cuantificación del recuento de colonias in vitro. La identificación de la especie de *Candida* no es esencial para las pruebas de diagnóstico primarias, ya que la mayoría de los aislamientos son *Candida albicans*; sin embargo, la identificación de especies es esencial en enfermedades refractarias y recurrentes.

Se puede esperar que las especies de *Candida* aparezcan en cultivo en uno o dos días en la mayoría de los casos. *Candida glabrata* es una excepción; pueden tardar varios días en crecer.

La identificación definitiva de los aislados de levadura tradicionalmente se ha basado en una combinación de características morfológicas y pruebas fisiológicas. Además, un medio de cultivo de agar cromogénico (CHROMagar) permite la presunta identificación fenotípica de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei*, y una fórmula modificada puede distinguir también *C. dubliniensis*⁶⁴ basados en los colores de las colonias. *C. albicans* aparecerá como colonias verdes, *C. tropicalis* como azules y *C. krusei* de color rosado.

Si bien muchos laboratorios clínicos continúan utilizando métodos fenotípicos tradicionales para la identificación de levaduras, las nuevas herramientas están ganando aceptación. Estos incluyen espectrometría de masas de tiempo de vuelo de ionización / desorción láser asistida por matriz, que ofrece la capacidad de identificar con precisión cepas de levadura, incluida *C. auris*⁶⁵⁻⁶⁷.

Una prueba de sonda de ADN realizada en un laboratorio centralizado ofrece resultados comparables a cultivo con resultados disponibles en varias horas, pero sin especiación (Affirm VPIII). Los métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tienen una alta sensibilidad y especificidad y un tiempo de respuesta más corto que el cultivo⁶⁸⁻⁷⁰, pero son costosos y no ofrecen ningún beneficio clínico comprobado sobre el cultivo en mujeres sintomáticas⁷¹.

Neisseria gonorrhoeae

N. gonorrhoeae se puede identificar mediante varias modalidades de diagnóstico. La sensibilidad y especificidad de estas técnicas varía ampliamente. En general, la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) es la más precisa y, por lo tanto, la prueba de diagnóstico preferida para las infecciones genitales y extragenitales. Existen otras pruebas como el cultivo, microscopía y otras pruebas basadas en ácidos nucleicos (p. Ej., Hibridación de sondas).

En comparación con el cultivo, la NAAT disponible comercialmente ofrece resultados rápidos (en horas) y una mayor sensibilidad. Además, la capacidad de utilizar NAAT para muestras auto-recolectadas⁷² o muestras de orina representa una mejora importante en comparación con los métodos convencionales como el cultivo, que requieren un examen pélvico en las mujeres o un hisopo uretral en los hombres. El principal inconveniente de la metodología NAAT es que no permite la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos, que es fundamental si se sospecha una infección con una cepa resistente de *N. gonorrhoeae*.

La NAAT se puede realizar en una amplia variedad de muestras urogenitales, incluidas muestras endocervicales y vaginales, muestras de orina (de hombres y mujeres) y muestras de uretra (solo de hombres). Las muestras preferidas son la primera orina del día para los hombres y un hisopado vaginal para las mujeres⁷³.

La prueba NAAT en hisopos vaginales funciona tan bien como en hisopos cervicales⁷². Las pruebas NAAT también pueden utilizarse para diagnosticar *N. gonorrhoeae* en sitios extragenitales como la orolaringe y el recto.

Tinción de Gram (microscopía): la función principal de la microscopía es el diagnóstico de uretritis en un hombre sintomático. Debido a su alta especificidad, una tinción de Gram de una muestra de uretra masculina que muestra leucocitos polimorfonucleares con diplococos gramnegativos intracelulares puede considerarse diagnóstica para infección por *N. gonorrhoeae* en hombres. En un estudio, una tinción de Gram diagnosticó el 94 % de los casos en hombres sintomáticos; la sensibilidad se redujo al 81 % en sujetos asintomáticos ⁷⁴.

La tinción de Gram es sensible, específica y rentable en hombres sintomáticos. Sin embargo, si la tinción de Gram es negativa en un hombre asintomático, se deben realizar pruebas adicionales si se sospecha gonorrea debido a factores de riesgo.

Una tinción de Gram tiene baja especificidad en mujeres en comparación con los hombres debido a la posible presencia de otros diplococos gramnegativos no patógenos en las secreciones cervicales ⁷⁵; por tanto, en las mujeres se prefieren otros métodos de diagnóstico.

La tinción de Gram no se puede utilizar de forma fiable para las infecciones extragenitales, ya que pueden estar presentes otros diplococos gramnegativos no patógenos.

Con relación al cultivo su principal ventaja es evaluar la sensibilidad a los antibióticos, que es de particular importancia cuando se sospecha una infección por una cepa resistente. La resistencia del gonococo a varias clases de antibióticos y la aparición de resistencia gonocócica a las clases de antibióticos actualmente recomendadas (cefalosporinas y macrólidos) ha puesto de relieve la importancia de mantener la capacidad de cultivo.

La sensibilidad informada del cultivo varía del 72% al 95%, según el ensayo de comparación, el sitio muestreado y la población de pacientes. La principal desventaja del cultivo es que los resultados no suelen estar disponibles hasta las 48 horas, y la sensibilidad del cultivo disminuye en la infección asintomática a sólo un 65 a un 85% ⁷⁶.

Los cultivos de *N. gonorrhoeae* se procesan en agar Thayer-Martin, que evita el crecimiento excesivo de otra flora endógena. Pueden surgir problemas con el cultivo debido a la naturaleza exigente del organismo. La muestra debe inocularse inmediatamente en el medio apropiado y transportarse rápidamente al laboratorio de microbiología. El organismo debe incubarse entre 35 y 37 oC en un ambiente enriquecido con CO₂.

REFERENCIAS

1. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach DA, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983; 74: 14-222.
2. Nugent R P, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29:297-301.
3. Drain, Paul K et al. Diagnostic point-of-care tests in resource-limited settings. *Lancet Infectious Diseases.* 2014;14: 239-249.
4. Kettler H, White K, Hawkes S. WHO/TDR, Mapping the landscape of diagnostics for sexually transmitted infections. 2004.
5. Peeling, RW and Mabey, D. Point-of-care tests for diagnosing infections in the developing world. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1062-1069.
6. Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, Horvath LB, Kuzevska I, Fairley CK. Evaluation of a point-of-care test, BVBlue, and clinical and laboratory criteria for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1304-8.
7. West B, Morison L, Schim van der Loeff M, et al. Evaluation of a new rapid diagnostic kit (FemExam) for bacterial vaginosis in patients with vaginal discharge syndrome in The Gambia. *Sex Transm Dis.* 2003;30:483-9.
8. D.N. Fredricks, T.L. Fiedler, J.M. Marrazo. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 899-911.
9. K. Chaijareenont, K. Sirimai, D. Boriboonhirunsarn, O. Kiriwat. Accuracy of Nugent's score and each Amsel's criteria in the diagnosis of bacterial vaginosis. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87:1270-1274
10. Cartwright CP, Lembke BD, Ramachandran K, et al. Development and validation of a semiquantitative, multitarget PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2321-9.,
11. Hilbert DW, Smith WL, Chadwick SG, et al. Development and validation of a highly accurate quantitative real-time PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2016;54:1017-24. Erratum in: *J Clin Microbiol.* 2016;54:1930.
12. Gaydos CA, Beqaj S, Schwebke JR, et al. Clinical validation of a test for the diagnosis of vaginitis. *Obstet Gynecol.* 2017;130:181-9.
13. Anand, K. V., Pimple, S. A., Mishra, G. A., Sahare, R. V., Pathuthara, S., Deodhar, K. K., & Shastri, S. S. Reliability of conventional Papanicolaou smear in diagnosing bacterial vaginosis among women with clinical genital infection. *South Asian journal of cancer.* 2020; 9(1), 13-16. https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_421_18
14. Karani A, De Vuyst H, Luchters S, Othigo J, Mandaliya K, Chersich MF, et al. The pap smear for detection of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98:20-3.
15. Tokyol, C., Aktepe, O. C., Cevrioğlu, A. S., Altındış, M., & Dilek, F. H. Bacterial vaginosis: comparison of Pap smear and microbiological test results. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2020; 17(7), 857-860. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800132>.
16. Ison, C. A., Dawson, S. G., Hilton, J., Csonka, G. W., & Easmon, C. S. Comparison of culture and microscopy in the diagnosis of *Gardnerella vaginalis* infection. *Journal of clinical pathology.* 1982; 35(5), 550-554.
17. Bachmann LH, Hobbs MM, Seña AC, Sobel JD, Schwebke JR, Krieger JN, et al. *Trichomonas vaginalis* genital infections: progress and challenges. *Clin Infect Dis.* 2011 Dec;53 Suppl 3:S160-72.
18. Patil, M. J., Nagamoti, J. M., & Metgud, S. C. Diagnosis of *Trichomonas Vaginalis* from Vaginal Specimens by Wet Mount Microscopy, In Pouch TV Culture System, and PCR. *Journal of global infectious diseases.* 2012; 4(1), 22-25. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.93756>
- 19 Hobbs MM, Seña AC. Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. *Sex Transm Infect* 2013;89:434-8. PMID:23633669 <https://doi.org/10.1136/sextrans-2013-0510571087>).
20. Garber G. E. The laboratory diagnosis of *Trichomonas vaginalis*. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale.* 2005; 16(1), 35-38. <https://doi.org/10.1155/2005/373920>.
21. Kingston MA, Bansal D, Carlin EM. 'Shelf life' of *Trichomonas vaginalis*. *Int J STD AIDS* 2003;14:28-9.
22. Stoner, K. A., Rabe, L. K., Meyn, L. A., & Hillier, S. L. Survival of *Trichomonas vaginalis* in wet preparation and on wet mount. *Sexually transmitted infections.* 2013; 89(6), 485-488. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2012-05100>.
23. Schwebke JR, Hobbs MM, Taylor SN, et al. Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: results from a prospective U.S. clinical trial. *J Clin Microbiol.* 2011;49:4106-11.
24. Van Der Pol B, Williams JA, Fuller D, Taylor SN, Hook EW 3rd Combined testing for chlamydia, gonorrhea, and trichomonas by use of the BD Max CT/GC/TV assay with genitourinary specimen types. *J Clin Microbiol.* 2016;55:155-64.
25. Campbell L, Woods V, Lloyd T, Elsayed S, Church DL Evaluation of the OSOM *Trichomonas* rapid test versus wet preparation examination for detection of *Trichomonas vaginalis* vaginitis in specimens from women with a low prevalence of infection. *J Clin Microbiol.* 2008; 46:3467-9.

26. Gaydos CA, Schwebke J, Dombrowski J, et al. Clinical performance of the Solana Point-of-Care Trichomonas Assay from clinician-collected vaginal swabs and urine specimens from symptomatic and asymptomatic women. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17:303–6.
27. Hobbs M, Marrazzo J, et al. Rapid diagnosis of Trichomonas vaginalis by testing vaginal swabs in an isothermal helicase-dependent AmpliVue Assay. *Sex Transm Dis.* 2016;43:369–73.
28. Diamond L. The establishment of various trichomonads of animals and man in axenic cultures. *J Parasitol.* 1957; 43: 488–90.
29. Diamond, L. S., Clark, C. G., & Cunnick, C. C. YI-S, a casein-free medium for axenic cultivation of Entamoeba histolytica, related Entamoeba, Giardia intestinalis and Trichomonas vaginalis. *The Journal of eukaryotic microbiology.* 1995; 42(3), 277–278. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1995.tb01579.x>
30. Wendel, K. A., Erbeling, E. J., Gaydos, C. A., & Rompalo, A. M. Trichomonas vaginalis polymerase chain reaction compared with standard diagnostic and therapeutic protocols for detection and treatment of vaginal trichomoniasis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2002; 35(5), 576–580. <https://doi.org/10.1086/342060>
31. Sary, A., Kuchinka-Koch, A., & Teodorowicz, L. Detection of Trichomonas vaginalis on modified Columbia agar in the routine laboratory. *Journal of clinical microbiology.* 2002; 40(9), 3277–3280. Sood, S., Mohanty, S., Kapil, A., Tolosa, J., & Mittal, S. InPouch TV culture for detection of Trichomonas vaginalis. *The Indian journal of medical research.* 2007;125(4), 567–571.
33. Draper, D., Parker, R., Patterson, E., Jones, W., Beutz, M., French, J., Borchardt, K., & McGregor, J. Detection of Trichomonas vaginalis in pregnant women with the InPouch TV culture system. *Journal of clinical microbiology.* 1993; 31(4), 1016–1018. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.4.1016-1018.1993>
34. Schwebke, J. R., Venglarik, M. F., & Morgan, S. C. Delayed versus immediate bedside inoculation of culture media for diagnosis of vaginal trichomonosis. *Journal of clinical microbiology.* 1999; 37(7), 2369–2370. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.7.2369-2370.1999>
35. Levi, M. H., Torres, J., Piña, C., & Klein, R. S. Comparison of the InPouch TV culture system and Diamond's modified medium for detection of Trichomonas vaginalis. *Journal of clinical microbiology.* 1997; 35(12), 3308–3310.
36. DPDx – Laboratory identification of Parasites Of Public Health Concern <https://www.cdc.gov/dpdx/diagnosticprocedures/> Acceso: Noviembre 2021
37. Loo SK Tang WY, Lo KK Clinical significance of Trichomonas vaginalis detected in Papanicolaou smear: a survey in female Social Hygiene Clinic Hong Kong *Med J* 2009;15:90–3. PMID:19342733.
38. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, Paulose-Ram R. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14–49: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief* 2018;304:1–8..
39. Wald A, Huang ML, Carrell D, Selke S, Corey L. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003;188:1345–51.
40. Binnicker MJ, Espy MJ, Duresko B, Irish C, Mandrekar J. Automated processing, extraction and detection of herpes simplex virus types 1 and 2: a comparative evaluation of three commercial platforms using clinical specimens. *J Clin Virol.* 2017;89:30–3.
41. Teo JW, Chiang D, Jureen R, Lin RT. Clinical evaluation of a helicase-dependant amplification (HDA)-based commercial assay for the simultaneous detection of HSV-1 and HSV-2. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;83:261–2.
42. Gitman MR, Ferguson D, Landry ML. Comparison of Simplexa HSV 1 & 2 PCR with culture, immunofluorescence, and laboratory developed TaqMan PCR for detection of herpes simplex virus in swab specimens. *J Clin Microbiol.* 2013;51:3765–9.
43. Whittington WL, Celum CL, Cent A, Ashley RL. Use of a glycoprotein G-based type-specific assay to detect antibodies to herpes simplex virus type 2 among persons attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis.* 2001;28:99–104.
44. Eing BR, Lippelt L, Lorentzen EU, et al. Evaluation of confirmatory strategies for detection of type-specific antibodies against herpes simplex virus type 2. *J Clin Microbiol.* 2002;40:407–13.
45. Agyemang E, Le QA, Warren T, et al. Performance of commercial enzyme-linked immunoassays for diagnosis of herpes simplex virus-1 and herpes simplex virus-2 infection in a clinical setting. *Sex Transm Dis.* 2017;44:763–7.
46. Morrow R, Friedrich D. Performance of a novel test for IgM and IgG antibodies in subjects with culture-documented genital herpes simplex virus-1 or -2 infection. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:463–9.
47. Reyes M, Shaik NS, Graber JM, et al.; Task Force on Herpes Simplex Virus Resistance. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med.* 2003;163:76–80.
48. Caviness AC, Oelze LL, Saz UE, Greer JM, Demmler-Harrison GJ. Direct immunofluorescence assay compared to cell culture for the diagnosis of mucocutaneous herpes simplex virus infections in children. *J Clin Virol.* 2010;49:58–60.

49. Folkers, E., Oranje, AP, Duivenvoorden, JN, van der Veen, JP, Rijlaarsdam, JU y Emsbroek, JA. Frotis de Tzanck en el diagnóstico de herpes genital. *Medicina genitourinaria*. 1998;64 (4), 249-254. <https://doi.org/10.1136/sti.64.4.249>
50. Theel ES, Katz SS, Pillay A. Molecular and direct detection tests for *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*: a review of the literature, 1964–2017. *Clin Infect Dis* 2020;71(Suppl 1):S4–12.
51. Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis laboratory guidelines: performance characteristics of nontreponemal antibody tests. *Clin Infect Dis* 2020;71(Suppl 1):S21–42. PMID:32578862 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa306>.
52. Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. *Int J STD AIDS* 1995;6:241–8.
53. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 1991;114:1005–9.
54. Park, I. U., Tran, A., Pereira, L., & Fakile, Y. Sensitivity and Specificity of Treponemal-specific Tests for the Diagnosis of Syphilis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020; 71(Suppl 1), S13–S20.
55. Lockett AE, Dance DA, Mabey DC, Drasar BS. Serum-free media for isolation of *Haemophilus ducreyi*. *Lancet* 1991;338:326
56. Ilyas S, Richmond D, Burns G, et al. Orolabial lymphogranuloma venereum, Michigan, USA. *Emerg Infect Dis* 2019;25:2112–4. PMID:31625852
57. CDC. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*—2014. *MMWR Recomm Rep* 2014;63(No. RR-2). PMID:24622331.
58. O'Farrell N, Moi H. 2016 directriz europea sobre donovanosis; *Int J STD AIDS*. 2016 Feb; 27 (8): 605–607.
59. Workowski KA. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades - Pautas de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual de los CDC; *Clin Infect Dis*. 2015 61 (Supl. 8): S759 – S762.
60. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e1.
61. Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:924.
62. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
63. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369:1961.
64. Sahand IH, Moragues MD, Eraso E, et al. Supplementation of CHROMagar *Candida* medium with Pal's medium for rapid identification of *Candida dubliniensis*. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5768.
65. Hamprecht A, Christ S, Oestreicher T, et al. Performance of two MALDI-TOF MS systems for the identification of yeasts isolated from bloodstream infections and cerebrospinal fluids using a time-saving direct transfer protocol. *Med Microbiol Immunol* 2014; 203:93.
66. Spanu T, Posteraro B, Fiori B, et al. Direct maldi-tof mass spectrometry assay of blood culture broths for rapid identification of *Candida* species causing bloodstream infections: an observational study in two large microbiology laboratories. *J Clin Microbiol*. 2012; 50:176.
67. Vlek A, Kolecka A, Khayhan K, et al. Interlaboratory comparison of sample preparation methods, database expansions, and cutoff values for identification of yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry using a yeast test panel. *J Clin Microbiol*. 2014; 52:3023.
68. Wickes BL, Romanelli AM. Diagnostic Mycology: Xtreme Challenges. *J Clin Microbiol* 2020; 58. 69. Tabrizi SN, Pirota MV, Rudland E, Garland SM. Detection of *Candida* species by PCR in self-collected vaginal swabs of women after taking antibiotics. *Mycoses*. 2006; 49:523.
70. Diba K, Namaki A, Ayatollahi H, Hanifian H. Rapid identification of drug resistant *Candida* species causing recurrent vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol J*. 2012; 53:193.
71. Mahmoudi Rad M, Zafarghandi A, Amel Zabihi M, Tavallaee M, Mirdamadi Y. Identification of *Candida* Species Associated with Vulvovaginal Candidiasis by Multiplex PCR. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2012;2012:1-5.
72. KNOX J, TABRIZI S, MILLER P, PETOUMENOS K, LAW M, CHEN S et al. Evaluation of Self-Collected Samples in Contrast to Practitioner-Collected Samples for Detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* by Polymerase Chain Reaction Among Women Living in Remote Areas. *Sexually Transmitted Diseases*. 2002;29(11):647-654.
73. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. 2014. *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-02):1-19.
74. Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. *Sexually Transmitted Infections*. 1996;72(6):422-426.
75. Taylor S, DiCarlo R, Martin D. Comparison of Methylene Blue/Gentian Violet Stain to Gram's Stain for the Rapid Diagnosis of Gonococcal Urethritis in Men. *Sexually Transmitted Diseases*. 2011;38(11):995-996.
76. Schink JC, Keith LG. Problems in the culture diagnosis of gonorrhoea. *J Reprod Med*. 1985;30(3):244-9.

CAPITULO 7

DERMATOSIS VULVARES FRECUENTES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Francisco López / Ligia Saltos / Victoria Argote / Teresita Audisio

Dermatitis de contacto

La dermatitis de contacto es la causante del 50% de prurito vulvovaginal en mujeres adultas¹. Tiene dos grandes clasificaciones, la dermatitis irritativa y la dermatitis alérgica. Siendo la irritativa la más común².

La dermatitis irritativa

Ocurre por contacto con sustancias externas que son citotóxicas y destruyen los queratinocitos, causando daño a las membranas celulares y desnaturalización de las proteínas sin necesidad de un proceso de sensibilización previo². El cuadro clínico ocurre horas después de exposición al agente tóxico. El síntoma cardinal es el ardor en la zona genital, la vulva se aprecia eritematosa y edematizada, se pueden observar vesículas que con el tiempo se ulceran. Las pacientes comúnmente se quejan de prurito y dolor quemante. Ocasionalmente, las lesiones progresan hasta generar dermatitis severas con úlceras de bordes elevados e indurados (dermatitis erosiva del pañal, mucho más común en niñas) o placas eritematosas y verrugosas con nódulos³.



Figura 7.1 *Dermatitis de contacto. Zonas eritematosas erosivas por pañal.*
Foto cortesía: Dra. Claudia Marchitelli

Diagnóstico

Se realiza a través de una detallada historia clínica tomando en cuenta los factores irritativos más comunes como son secreciones vaginales anormales, heces, semen, sudor, orina, duchas vaginales, cremas depiladoras, lubricantes, protectores diarios y toallas sanitarias. Algunos agentes químicos que causan dermatitis irritativa son cremas que contienen alcohol, 5FU, podofilina, imiquimod, spermicidas, ácido tricloroacético, fenoles y jabones de limpieza⁴. Una exhaustiva observación de la vulva y utilizar la prueba del parche con la que se identifican 40 alérgenos, el parche se coloca en la espalda limpia y seca. Si la prueba es NEGATIVA, se confirma el diagnóstico de una dermatitis irritativa; si es POSITIVA se trata de una dermatitis alérgica.

La dermatitis alérgica de contacto

Es una reacción de hipersensibilidad tipo IV, que consiste en una reacción exagerada de linfocitos T previamente sensibilizados al alérgeno². Estas células liberan citoquinas que

Llevan a la activación de macrófagos y destrucción de tejidos. Las manifestaciones clínicas ocurren entre 3-5 días posteriores al contacto con el alérgeno. El síntoma cardinal es el prurito, en la vulva se aprecian lesiones vesiculares coalescentes que forman úlceras. Las lesiones adoptan un forma lineal o geométrica dependiendo del lugar de contacto con el alérgeno ⁵. La dermatitis crónica puede provocar cambios de coloración de la piel con hiperpigmentación y placas liquenificadas. Existen más de 4000 alérgenos, dentro de los más comunes se incluyen antibióticos tópicos (neomicina, bacitracina, polimixina, sulfas), analgésicos (benzocaína, procaína, tetracaína), fragancias vaginales y antisépticos, preservativos y níquel ⁵. Se presenta en una forma aguda con eritema, edema, vesículas, secreción. La forma subaguda con eritema, escorraciones y descamación y la forma crónica en donde se observa sequedad, descamación, hiperqueratosis y liquenificación.



Figura 7.2 Placas liquenificadas, hiperpigmentadas.

Diagnóstico

Los antecedentes de la paciente son muy importantes para determinar el contacto que haya tenido con alérgenos previamente. El estándar de oro es la prueba del parche que será POSITIVA en el caso de una dermatitis alérgica ⁶. También se debe realizar un fresco de secreción y análisis de pH.

Dentro de los diagnósticos diferenciales más importantes se encuentran infección por herpes, desórdenes inmunes como pénfigo bulloso y vulgaris, candidiasis, tinea cruris, liquen plano erosivo, psoriasis, lichen escleroso, enfermedad de Paget y neoplasia intraepitelial vulvar ^{2,3}.

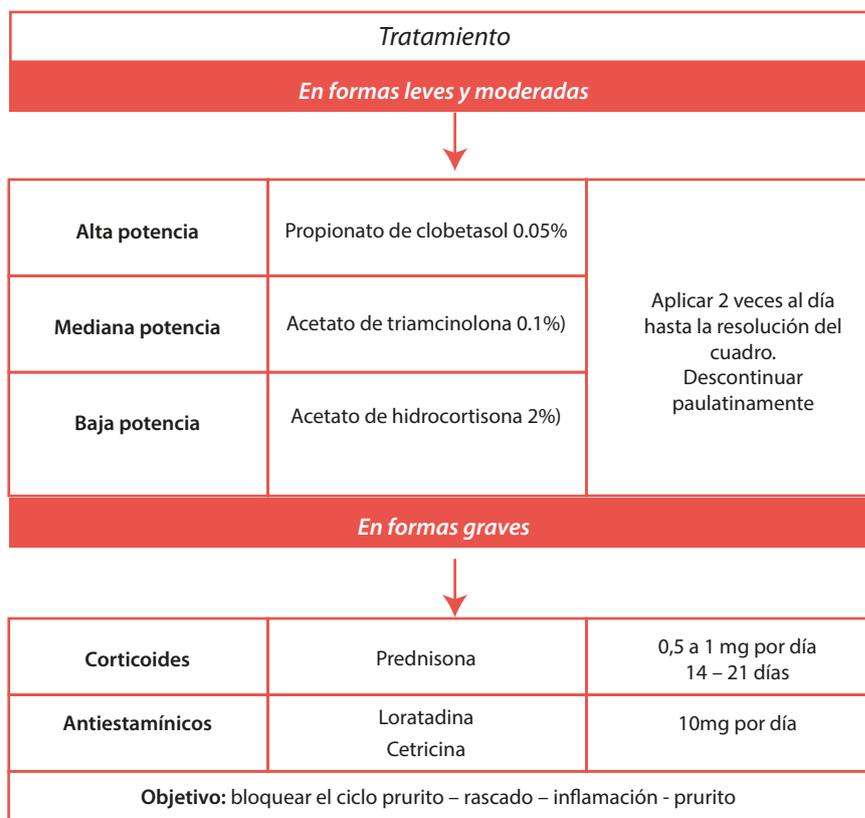
Abordaje terapéutico:

- a. Evitar el alérgeno
- b. Fortalecer la barrera cutánea con humectantes suaves y cremas emolientes. (ceramidas, urea, glicerina, vaselina)
- c. Limpieza con sustitutos del jabón con pH entre 5-6, baños de asiento 5-10 minutos al día.
- d. Eliminar el uso de toallas vaginales
- e. Educación: ropa interior de algodón, holgada, no utilizar tangas o hilos, no protectores diarios.
- f. Baños de asiento
Antihistamínicos orales como loratadina, cetirizina para control de los síntomas como el prurito.
- g. Evitar el uso diario de la bicicleta o motos por concentran humedad e irritación.

Los pilares del tratamiento son ^{3,5,7}:

Tratamiento

Corticoides: importantes para la remisión de las lesiones. Las opciones incluyen corticoide de alta potencia (propionato de clobetasol 0.05%), mediana potencia (acetato de triamcinolona 0.1%) y baja potencia (acetato de hidrocortisona 2%), aplicados 2 veces al día con discontinuación paulatina. En casos graves se puede dar prednisona oral 0.5-1 mg diario/kilo por máximo de 7 días.



REFERENCIAS

- Lambert J. Pruritus in female patients. Biomed Res Int. 2014;2014:541867. doi: 10.1155/2014/541867. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24711996; PMCID: PMC3966341.
- Schlosser BJ. Contact dermatitis of the vulva. Dermatol Clin. 2010 Oct;28(4):697-706. doi: 10.1016/j.det.2010.08.006. PMID: 20883913.
- Barchino-Ortiz L, Suárez-Fernández R, Lázaro-Ochaita P. Dermatitis inflamatorias vulvares [Vulvar inflammatory dermatoses]. Actas Dermosifiliogr. 2012 May;103(4):260-75. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2011.08.001. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22176862.
- Margesson LJ. Vulvar disease pearls. Dermatol Clin. 2006 Apr;24(2):145-55, v. doi: 10.1016/j.det.2006.01.007. PMID: 16677963.
- Margesson LJ. Contact dermatitis of the vulva. Dermatol Ther. 2004;17(1):20-7. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04003.x. PMID: 14756887.
- Al-Niimi F, Felton S, Williams J. Patch testing for vulval symptoms: our experience with 282 patients. Clin Exp Dermatol. 2014 Jun;39(4):439-42. doi: 10.1111/ced.12330. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24758600.
- Johnson NR, Scheinman PL, Watson AJ. Vulvar Dermatitis. In: Post TW (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 2020.

Dermatosis vulvares con patron liquenoide

Liquen escleroso

Etiopatogenia

La etiopatogenia autoinmune del líquen escleroso y el líquen plano es la más aceptada. El líquen escleroso afeta a la piel de la vulva y el líquen plano a piel y a mucosas.

La prevalencia de esta dermatosis inflamatoria es desconocida, pero está aumentando en la actualidad. Tiene dos picos importantes de incidencia: en pacientes pre-púberes y principalmente en pacientes peri o postmenopáusicas. En 2-5% de pacientes puede haber transformación maligna a carcinoma de células escamosas ¹.

Factores de riesgo

El liquen escleroso vulvar es una enfermedad multifactorial. Se ha visto ciertos patrones genéticos con grupos familiares (madres, hijas, hermanas) afectados ². Cualquier tipo de trauma a la zona genital puede desencadenar la enfermedad en pacientes susceptibles con la piel previamente intacta (fenómeno de Koebner) ³.

Alteraciones inmunológicas también contribuyen al desarrollo de la enfermedad, que se asocia con otras enfermedades autoinmunes como vitíligo, hipotiroidismo y diabetes. Se han encontrado anticuerpos contra la matriz extracelular en 74% de los pacientes ⁴. Los estados hormonales deficientes de estrógeno y ciertas infecciones (Borrelia, HPV) pueden inducir el desarrollo de esta dermatosis ⁵.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por prurito crónico e intenso y dispareunia. El primero se debe probablemente a las alteraciones tróficas de las terminaciones nerviosas sensitivas, afectadas por la esclerosis dérmica; además, suele ser común la infección concomitante. La dispareunia es consecuencia de la fibrosis, retracción y pérdida de la elasticidad de los tejidos del introito con alteración de la anatomía normal y pérdida de las formas vulvares ¹.

El hallazgo más común es una macula de bordes definidos, liquenoide, blanquecina, esclerótica, que puede observarse aislada o en grupos, pero generalmente confluye afectando labios mayores, labios menores, clítoris, periné y zona perianal



Figura 7.3 Alteración de la anatomía vulvar; piel papel arrugado

Foto cortesía: Dra. Claudia Marchitelli

formando la típica figura en ocho ⁶. La piel aparece adelgazada perdiendo su trama-
do, lisa, brillante, placas blancas nacaradas, plegable a la tracción, como papel de
cigarrillo arrugado y con surcos interlabiales marcados.

En casos severos, las pacientes pueden presentar escoriaciones por rascado, lesiones
hemorrágicas y ulceradas con fisuras en la horquilla vulvar, hiperpigmentación post-
inflamatoria, sinequias y fusión del capuchón del clítoris y los labios mayores ⁷. (pér-
dida de las formas vulvares). En ocasiones, la uretra se ocluye por la fusión de los
labios menores provocando disuria y retención urinaria ⁵. El liquen escleroso afecta
solamente a la piel no a mucosa vaginal, cérvix, ni monte de venus.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, se recomienda realizar una biopsia en pacientes con sospe-
cha de atipia y malignidad o liquen incipiente sin cambios anatómicos, que puede
poner en duda el diagnóstico. De lo contrario el examen clínico y la vulvosco-
pia son suficientes para el diagnóstico ⁸. Se debe estar alerta a la presencia de infecciones
concomitantes y otras enfermedades autoinmunes.

El diagnóstico es clínico

¿Cuándo se recomienda hacer una biopsia?

- 1. Cuando el médico no tiene suficiente experiencia y tiene dudas en el diagnóstico*
- 2. Si no hay posibilidades de seguimiento*
- 3. Cuando sobre el líquen escleroso hay placas sobreelevadas, úlceras o nodulaciones*

Tratamiento

Se debe recomendar medidas higiénicas como uso de sustitutos del jabón, interiores
de algodón y emolientes ¹. El tratamiento de primera elección son los corticoides
como propionato de clobetasol, se inicia con una dosis de carga por 3 meses, colo-
cando 1 vez en la noche por 1 mes, luego pasando un día durante el segundo mes y
finalmente 2-3 veces por semana el tercer mes. El tratamiento de mantenimiento es
1-2 veces por semana de por vida ⁹.

En pacientes resistentes al tratamiento, se puede usar otros ungüentos tópicos inmu-
nomoduladores como ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus o metotrexate ³.

Existen nuevas terapias con retinoides tópicos ¹⁰ y fototerapia ¹¹ pero se necesita más
investigación para definir su utilidad y efectos adversos.

<i>Tabla 7. 1</i>	
<i>Tratamiento de líquen escleroso</i>	
<i>Primera línea de tratamiento</i>	
Propionato de clobetazol	Primer mes dos veces al día Segundo mes una vez al día Tercer mes tres veces por semana Dosis de mantenimiento 1 o 2 veces por semana
<i>Primera línea de tratamiento</i>	
Tracolumus 0,1%	Una o dos veces por día no más de un año
Pimecrilimus 1%	Tres veces por semana durante 3 meses

Liquen plano vulv

Esta es una dermatosis autoinmune con una destrucción de los queratinocitos basales por linfocitos T CD8+. Ocurre generalmente entre los 50-60 años ¹². La característica cardinal es la afectación de piel, uñas y mucosas, a diferencia del líquen escleroso que afecta mucosas en casos excepcionales ².

Manifestaciones clínicas

Las pacientes frecuentemente se quejan de dolor vulvar, ardor, prurito y dispareunia. Como hay afectación de la mucosa vaginal, es común que las pacientes tengan una historia de secreción vaginal amarillenta y recurrente que no cede con tratamiento normal para vaginitis. La cronicidad de la enfermedad lleva a una alteración completa de la anatomía vaginal ³.

El líquen plano tiene varios subtipos de presentación:

- **Liquen plano erosivo:** es el subtipo más común. En la vulva, se aprecian placas bien delimitadas, eritematosas y brillantes con características descamativas, con erosiones y estrías blancas conocidas como estrías de Wickham. El 70% de las pacientes van a tener compromiso vaginal ¹³. Comúnmente, la mucosa afectada es muy friable y las pacientes presentan sangrado coital o con el espéculo. En casos severos, se pueden encontrar sinequias y adherencias que obliteran el canal vaginal. Las pacientes pueden tener lesiones en otras partes del cuerpo, incluyendo la mucosa bucal (síndrome vulvo-vaginal-gingival), surcos inframamarios, cuero cabelludo y uñas ³. Aunque la relación entre líquen plano y el riesgo de malignidad no está bien establecida. Algunos estudios han demostrado aumento de riesgo de progresión a carcinoma escamo-celular entre el 2-3% ^{14,15}.

- Liquen plano hipertrófico: son lesiones hiperqueratóticas, localizadas en periné y región perianal. Este tipo de liquen tiene mayor riesgo de progresión a cáncer ¹⁶.
- Liquen plano papuloescamoso: se presenta con pápulas violáceas y pruríticas con hiperpigmentación postinflamatoria ⁵.

Diagnóstico

Es importante tomar en cuenta todas las características clínicas para realizar un diagnóstico adecuado. El diagnóstico final es histológico. Cuando se sospecha liquen plano hipertrófico, la biopsia es mandatoria para descartar posible carcinoma ¹⁷.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, aparte de las otras dermatosis vulvares inflamatorias, la Vulvitis de células plasmáticas o vulvitis de Zoon es el más importante. Esta enfermedad también tiene placas eritematosas, generalmente periuretrales, en vestíbulo y labios menores. La principal diferencia es que las pacientes no presentan prurito, sin ardor y vulvodinia ¹⁸.

El diagnóstico es clínico

¿Cuándo se recomienda hacer una biopsia?

- 1. Cuando el médico no tiene suficiente experiencia y tiene dudas en el*
- 2. Cuando sobre el líquen plano hay riesgo de atipia – ViN diferenciado (placas planas sobreelevadas, úlceras o nodulaciones)*

Tratamiento

Las recomendaciones para medidas higiénicas de la vulva incluyen uso de interiores de algodón, evitar uso de vestimenta apretada. Utilizar jabones con pH neutral y sin fragancias. Mantener la vulva seca, sin uso de protectores diarios o toallas femeninas. La terapia de elección de primera línea son los corticoides tópicos, se recomienda tratamiento con dosis de carga seguido de dosis mantenimiento ³. El propionato de clobetasol 0.05% se debe colocar con el mismo régimen que liquen escleroso. Para alivio de los síntomas en la mucosa vaginal, se puede usar hidrocortisona 25 mg en supositorios 1-2 veces al día por dos meses. Si las pacientes no responden al tratamiento, se recomiendan corticoides orales, intramusculares o fármacos inmunomoduladores ². Para liberar las adherencias, se hace una cirugía para debridar y se puede utilizar dilatores vaginales para restaurar la cavidad normal ¹.

Tabla 7.2	
Tratamiento de líquen plano	
<i>Primera línea de tratamiento en vulva</i>	
Propionato de clobetazol	Primer mes dos veces al día Segundo mes una vez al día Tercer mes tres veces por semana Dosis de mantenimiento una o dos veces por semana
<i>Segunda línea de tratamiento en vulva</i>	
Tracolimus 0,03%	Tres veces por semana durante tres meses
Tracolimus 0,1%	
Pimecrilimus 1%	
<i>Tratamiento en vagina</i>	
Hidrocortizona 25mg vaginal	Una o dos veces por día durante dos meses

Liquen simple crónico

Esta dermatosis es una condición completamente distinta a los otros tipos de líquen. No tiene un componente autoinmune, sino que se asocia directamente al rascado crónico ¹⁹. Tiene un patrón acantótico en vez de liquenoide, similar a la psoriasis. Es común en pacientes atópicos (primario) o secundario a otras patologías vulvares que provocan prurito intenso (Candidiasis, Tinea cruris, líquen escleroso, etc) ³.

Manifestaciones clínicas

El rascado crónico causa liquenificación, es decir aumento en el espesor de la piel con irritación y susceptibilidad a sustancias exógenas y sobreinfecciones ²⁰. Se observan placas engrosadas con pliegues cutáneos marcados. La piel se vuelve opaca y grisácea con aumento del tramado y frecuentemente se observan excoriaciones y hasta úlceras por rascado. Estas lesiones se ubican en zonas pilosas y generalmente respetan las mucosas ²¹.



Figura 7.4 Áreas de liquenificación, pliegues cutáneos marcados

Diagnóstico

El diagnóstico es netamente clínico. Se debe biopsiar cuando hay duda en el diagnóstico y sospecha de otra enfermedad subyacente. Se observa hiperplasia del epitelio con patrón acantótico ²⁰.

Tratamiento

Lo más importante en el tratamiento es detener el ciclo de prurito-rascado, es necesario eliminar los posibles irritantes y mantener una higiene vulvar adecuada. Se pueden usar antihistamínicos orales, corticoides tópicos potentes, lubricantes y emolientes ²².

<i>Tabla 7.3</i>	
<i>Tratamiento de líquen simple crónico</i>	
<i>Romper el círculo prurito, rascado</i>	
Eliminar factores desencadenantes	Evitar lavados excesivos, no uso de protectores diarios, mantener una buena aireación, no uso de perfumes o desodorantes.
Uso de cremas humectantes (vaselina, cacao, úrea, etc)	Todos los días
Antiinflamatorios	Clobetazol 2 veces por día de quince días a un mes. Luego ir bajando gradualmente
Antiestamínicos y sedantes	Control del círculo rascado - prurito

Tabla 7. 4

Diagnóstico diferencial de líquenes

	<i>Líquen escleroso</i>	<i>Líquen simple crónico</i>	<i>Líquen plano</i>
<i>Etiopatogenia</i>	Autoinmune	Autoinmune	Rascado crónico
<i>Zona afectada</i>	Piel de la vulva. Altera las formas vulvares	Piel y mucosas altera las formas vulvares (vulva y vagina)	Piel de la vulva. Sin alterar la anatomía de la vulva
<i>Diagnóstico</i>	Clínico y/o biopsia	Clínico y/o biopsia	Clínico
<i>Tratamiento de primera línea</i>	Clobetazol	Clobetazol vulva Hidrocortizona vaginal	Romper ciclo prurito - rascado - prurito
<i>Riesgo de progresión</i>	2-5% de pacientes	Menor al 2%	No hay riesgo
<i>Evolución</i>	Crónica	Crónica	Temporal mientras existan factores irritantes y rascado

REFERENCIAS

1. Simonetta C, Burns EK, Guo MA. Vulvar Dermatoses: A Review and Update. *Mo Med*. 2015 Jul-Aug;112(4):301-7. PMID: 26455062; PMCID: PMC6170060.
2. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol*. 2001 May;44(5):803-6. doi: 10.1067/m-jd.2001.113474. PMID: 11312428.
3. Barchino-Ortiz L, Suárez-Fernández R, Lázaro-Ochaita P. Dermatitis inflamatorias vulvares [Vulvar inflammatory dermatoses]. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 May;103(4):260-75. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2011.08.001. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22176862.
4. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):118-23. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13863-9. PMID: 12867112.
5. Cooper, SM. & Arnold, SJ. Vulvar lichen sclerosus. In: Post TW (Ed), *Uptodate*, Waltham, MA, 2020.
6. Funaro D. Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):28-37. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04004.x. PMID: 14756888.
7. Moyal-Barracco M, Wendling J. Vulvar dermatosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;28(7):946-58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.005. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25132276.
8. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, Kreuter A, Rall KK, Aberer W, Riechardt S, Casabona F, Powell J, Brackenbury F, Erdmann R, Lazzeri M, Barbagli G, Wojnarowska F. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):e1-43. doi: 10.1111/j-dv.13136. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26202852.
9. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):672-82. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09997.x. PMID: 20854400.
10. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, Baudin M, Vähä-Eskeli K, Vartiainen J, Vuopala S. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Feb;30(2 Pt 1):225-31. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70021-4. PMID: 8288782.
11. Terras S, Gambichler T, Moritz RK, Stücker M, Kreuter A. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2014 Jun;150(6):621-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.7733. PMID: 24696010.
12. Kennedy CM, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: retrospective review of characteristics and outcomes in 113 patients seen in a vulvar specialty clinic. *J Reprod Med*. 2007 Jan;52(1):43-7. PMID: 17286068.
13. Zendell K, Edwards L. Lichen sclerosus with vaginal involvement: report of 2 cases and review of the literature. *JAMA Dermatol*. 2013 Oct;149(10):1199-202. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.4885. PMID: 23925660.
14. Regauer S, Reich O, Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4):698-707. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.057. Epub 2014 Jul 4. PMID: 24999271.
15. Lewis FM. Vulval lichen planus. *Br J Dermatol*. 1998 Apr;138(4):569-75. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02164.x. PMID: 9640359.
16. Ball SB, Wojnarowska F. Vulvar dermatoses: lichen sclerosus, lichen planus, and vulval dermatitis/lichen simplex chronicus. *Semin Cutan Med Surg*. 1998 Sep;17(3):182-8. doi: 10.1016/s1085-5629(98)80012-6. PMID: 9759675.
17. Cooper, SM., & Arnold SJ. Vulvar lichen planus. In: Post TW (Ed), *Uptodate*, Waltham, MA, 2020.
18. Virgili A, Levratti A, Marzola A, Corazza M. Retrospective histopathologic reevaluation of 18 cases of plasma cell vulvitis. *J Reprod Med*. 2005 Jan;50(1):3-7. PMID: 15730165.
19. Lynch PJ. Vulvar pruritus and lichen simplex chronicus. En: Black M, Ambros-Rudolph C, Edwards L, Lynch P, editores. *Obstetric and Gynecologic Dermatology*. 3rd ed. Mosby Elsevier;2008. p. 157--66.
20. Thorstensen KA, Birenbaum DL. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus. *J Midwifery Womens Health*. 2012 May-Jun;57(3):260-75. doi: 10.1111/j.1542-2011.2012.00175.x. PMID: 22594865.
21. Chibnall R. Vulvar Pruritus and Lichen Simplex Chronicus. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017 Sep;44(3):379-388. doi: 10.1016/j.ogc.2017.04.003. PMID: 28778638.
22. Stewart KM. Clinical care of vulvar pruritus, with emphasis on one common cause, lichen simplex chronicus. *Dermatol Clin*. 2010 Oct;28(4):669-80. doi: 10.1016/j.det.2010.08.004. PMID: 20883911.

Psoriasis

Epidemiología

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica. La prevalencia varía entre 0.5-11.4%, con una distribución bimodal entre los 30-39 años y 50-70 años ^{1,2}. La psoriasis que se manifiesta en los pliegues inguinales, área genital, interglútea y perineal se denomina psoriasis inversa o intertriginosa. Afecta al 3-7% de pacientes con psoriasis, y específicamente a un 5% de mujeres con síntomas vulvares ³.

Existen factores genéticos e inmunológicos que predisponen a la enfermedad, así como también exposición a tabaco, alcohol, ciertos medicamentos (b-bloqueantes, litio, IECAS, AINEs), deficiencia de vitamina D, situaciones de estrés, trauma físico y químico, infecciones bacterianas o virales ⁴.

Manifestaciones clínicas

Se presenta como una placa eritematosa bien delimitada con escamas adherentes de color blanco en la superficie. Comúnmente, las placas presentes en área genital se asocian con otras lesiones en las superficies extensoras (rodillas y codos) y cuero cabelludo ⁴.

Varios tipos de psoriasis pueden afectar el área genital. En la vulva, la psoriasis vulgar es simétrica y afecta el monte de venus y los labios mayores. La psoriasis inversa es la que se encuentra en los pliegues inguinales, superficie interna de los muslos y región anal, generalmente no tiene escamas y presenta complicaciones significativas como fisuras interglúteas y perianales. La psoriasis pustulosa es una forma grave, poco común, que genera pústulas estériles ⁵.



Figura 7.5 Placas simétricas en labios mayores. Afecta a áreas pilosas

<i>Psoriasis</i>	
Psoriasis vulgar	Placas eritemo escamosas en pubis y labios mayores, simétricas, predilección en áreas pilosas
Psoriasis inversa	Placas eritematosas, rojas sin escamas en pliegues y lesión ano genital. Las fisuras dolorosas pueden ser una complicación frecuente
<i>Factores desencadenantes</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones virales y no virales • Trauma físico o químico • Medicamentos • Estrés 	

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico sin embargo se puede realizar una biopsia en psoriasis recurrente que no responde al tratamiento y cuando hay dudas entre los diagnósticos diferenciales ⁶.

Tratamiento

Para la enfermedad leve, pueden utilizarse ungüentos de esteroides tópicos en dosis bajas y de forma intermitente. También puede alternarse con ungüentos tópicos de derivados de vitamina D (calcipotriol) ⁷. En psoriasis resistentes y muy extensas se han probado tratamientos con metotrexato, acitetrina, hidroxiurea o ciclosporina ⁵.

Se recomienda dar una dosis de ataque con corticoides de mediana a alta potencia (propionato de clobetasol o furoato de mometasona) y luego dosis de mantenimiento con corticoides de baja potencia (acetato de hidrocortisona) y calcipotriol. Los corticoides deben ser suspendidos de manera paulatina para evitar rebrotes más severos ⁸.

El objetivo del tratamiento es evitar los brotes y remisiones, controlar la sintomatología, tratar de eliminar el fenómeno de koebnerización.

<i>Tratamiento</i>	
<i>Tópico Psoriasis leve</i>	Corticoides, inmunomoduladores, análogos de la vitamina D
<i>Sistémico Psoriasis moderada y severa</i>	Agentes biológicos, metotrexato, ciclosporina, acitretin

REFERENCIAS

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb;31(2):205-212. doi: 10.1111/jdv.13854. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27573025.
2. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):377-85. doi: 10.1038/jid.2012.339. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23014338.
3. Selim MA, Hoang MP. A histologic review of vulvar inflammatory dermatoses and intraepithelial neoplasm. *Dermatol Clin*. 2010 Oct;28(4):649-67. doi: 10.1016/j.det.2010.07.005. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20883910
4. Feldman SR, Psoriasis, clinical manifestations, and diagnosis. . In: Post TW (Ed), *Uptodate*, Waltham, MA, 2020.
5. Guglielmetti A, Conlledo R, Bedoya J, Ianiszewski F, Correa J. Inverse psoriasis involving genital skin folds: successful therapy with dapson. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012 Dec;2(1):15. doi: 10.1007/s13555-012-0015-5. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23205337; PMCID: PMC3510394.
6. Barchino-Ortiz L, Suárez-Fernández R, Lázaro-Ochaita P. Dermatitis inflamatorias vulvares [Vulvar inflammatory dermatoses]. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 May;103(4):260-75. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2011.08.001. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22176862.
7. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000 Apr 8;320(7240):963-7. doi: 10.1136/bmj.320.7240.963. PMID: 10753146; PMCID: PMC27334.
8. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol*. 2013 May;168(5):954-67. doi: 10.1111/bjd.12276. PMID: 23413913.

Hidradenitis supurativa

Es una dermatosis inflamatoria no infecciosa. La patogénesis de esta enfermedad no está bien definida, se pensaba que era una condición que afecta las glándulas sudoríparas, sin embargo, estudios recientes la han definido como una afectación del folículo pilo sebáceo ¹. Se conoce también como "acné inverso" y comienza con una proliferación exagerada de queratinocitos que causa hiperqueratosis y ocluye el folículo piloso. El material córneo, generado por los queratinocitos, se acumula en la base del folículo, este se inflama causando perifoliculitis y eventualmente se rompe liberando el material ², produciéndose la formación de nódulos dolorosos, abscesos, fístulas y cicatrices, creando un gran impacto en la vida del paciente.



Figura 7.6 Hidradenitis
Foto cortesía: Dra. Claudia Marchitelli

Epidemiología

La prevalencia estimada va del 1-4% ^{3,4}. Es una afectación más común en las mujeres de raza negra y los síntomas se presentan en la pubertad hasta los 30-40 años ⁵. Notable predominio femenino-masculino 3:1 ⁶.

Factores de riesgo

Es una enfermedad multifactorial con diferentes factores que predisponen a su desarrollo y progresión, dentro de los más importantes se incluyen ⁷:

- **Predisposición genética:** Parece tener una predisposición autosómica dominante, con varios grupos de personas afectadas en una misma familia.
- **Factores hormonales:** Se cree que las pacientes con hidradenitis suppurativa tienen mayor sensibilidad local a los andrógenos. No se encontraron niveles más altos de andrógenos en sangre, pero algunas pacientes mejoraron con tratamiento con finasterida ⁸.
- **Irritación mecánica:** El uso de rasuradora, la fricción de la ropa, uso de cinturones provocan irritación en la piel que contribuye a la ruptura del folículo y maceración de las lesiones.
- **Medidas inadecuadas de higiene:** Uso de protectores diarios, mala higiene, rasuración frecuente.
- **Obesidad:** Los cambios hormonales asociados con la obesidad predisponen al desarrollo de esta enfermedad, igualmente, las zonas intertriginosas, en pacientes obesas, están expuestas a acumulación de sudor, irritación de la piel y disrupción de la barrera cutánea.

- **Tabaco:** La nicotina promueve el taponamiento folicular, entre 70 al 90% de pacientes con hidradenitis supurativa son fumadores. El tabaquismo aumentaría 2 a 12 veces el riesgo de desarrollar hidradenitis supurativa ⁵.
- **Bacterias:** No es una causa de la enfermedad, sino que se presenta como una colonización secundaria, cuando se rompen los folículos. Las bacterias provocan más inflamación, agravan la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

Es una condición crónica y dolorosa que afecta las zonas intertriginosas como las axilas, surco submamario, y la zona inguinal. Se caracteriza por pápulas inflamadas y nódulos en los labios mayores, monte de venus, zona perianal y pliegues inguinales que se acompaña de edema vulvar y prurito ⁷. Estos nódulos forman abscesos y también canales fistulosos en la dermis que drenan material retenido hacia el exterior y posteriormente, causan cicatrices extensas y profundas. Se clasifican de acuerdo con los estadios de Hurley ⁸:

- **Estadio 1 leve:** Presencia de uno o más abscesos aislados sin tractos fistulosos ni cicatrización.
- **Estadio 2 moderada:** Abscesos recurrentes con tractos fistulosos y cicatrización.
- **Estadio 3 severa:** Múltiples abscesos conectados entre sí por trayectos fistulosos distribuidos de manera difusa en toda la zona genital.

Es importante analizar antecedentes familiares con la misma sintomatología, síntomas asociados con hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina. Se debe incluir en el examen físico un examen mucocutáneo de todo el cuerpo, orofaringe, áreas genitales, ganglios linfáticos y articulaciones, inspeccionar la axila, pecho, pliegues inguinales, vulva perineo, piel perianal, glúteos la presencia de pápulas, pústulas acneiformes, nódulos inflamatorios, úlceras, erosiones, drenaje, tejido de granulación, induración, edema, linfedema, liquenificación, despigmentación, cicatrices. Se recomienda documentar el número, tipo, tamaño y distribución de las lesiones, así como la presencia o ausencia de adenopatías y cualquier hallazgo asociado como acné y quistes pilonidales ⁹.



Figura 7.7 Hidradenitis
Foto cortesía: Dra.
Claudia Marchitelli

Diagnóstico

Para el diagnóstico, se debe cumplir tres características clínicas importantes incluyendo las características típicas de las lesiones, la localización en zonas pilo sebáceas y el patrón de recurrencia y cronicidad. Se puede realizar una biopsia cuando la clínica no sea clara y se sospeche un carcinoma escamoso vulvar, el mismo que puede presentarse como una lesión nodular, firme y ulcerada. El ultrasonido es útil para definir la extensión de la lesión y el tratamiento más adecuado ⁶.

Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento son reducir la inflamación de las lesiones, minimizar las lesiones y prevenir la progresión de la enfermedad. El tratamiento es prolongado, depende del estadio de la enfermedad y se detalla en el siguiente algoritmo ^{10,11}.

Algoritmo 7.2				
Diagnóstico y manejo: Hidradenitis supurativa				
MEDIDAS GENERALES	MANEJO METABOLICO	MANEJO DE LA INFLAMACIÓN	ANTIBIÓTICO	MANEJO QUIRÚRGICO
Dejar de fumar NO irritantes NO cremas irritantes vaginales ni perfume NO rasurado NO ropa ajustada Apoyo psicologico	Antiandrógenos Metformina	Antiinflamatorios Corticoides intralesionales o sistémicos en casos severos Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa: Infiximab Adalimumab	Rifampicina + clindamicina oral, 600 mg/600 mg cada 24 h durante 10-12 semanas; ertapenem (intramuscular), 1 g/día durante 7 días; Rifampicina 600 mg Mofloxacino 400 mg cada 24 h durante seis semanas; metronidazol, 500 mg cada 8 h durante seis semanas ¹² .	Destechamiento de lesiones Escisión quirúrgica

Tabla 7.2
Tratamiento según estadio de Hurley

Estadio de la enfermedad	Primera línea	Segunda línea	Tratamiento quirúrgico
↓	↓	↓	↓
Hurley I (leve)	Clindamicina tópica loción al 1% (dos veces/día por 3-4 meses) o tetraciclina oral (100 mg de doxiciclina 1-2/día por 3 meses)	Resorcinol tópico, terapia hormonal o corticoides intralesionales	No indicado
Hurley II (Moderado)	Clindamicina tópica o tetraciclina oral Clindamicina (300mg cada 8 horas + rifampicina (300mg 2 BID) por 10-12 semanas.	Resorcinol tópico, terapia hormonal o corticoides intralesionales	Lesiones refractarias a tratamiento. Destechamiento de lesiones con curetaje.
Hurley III (Severo)	Retinoides orales, agentes inmunosupresivos o biológicos: inhibidores de TNFα: adalimumab (40mg 1 vez/semana por 60 semanas), infliximab	-	Excisión quirúrgica en lesiones refractarias. Destechamiento de lesiones con curetaje. Se recomienda el cierre con injertos de piel en resecciones extensas.

Existen medidas generales que deben recomendarse en todos los estadios. Es fundamental suspender el tabaco, control de peso y adecuada higiene vulvar (no rasurarse, no usar ropa ajustada, no uso de fragancias, perfumes y jabones vaginales). Se pueden utilizar anticonceptivos con actividad anti androgénica ¹⁰.

Otras dermatosis

Dentro de la clasificación de la ISSVD (Sociedad internacional para el estudio de enfermedades vulvovaginales) se deben tomar en cuenta otras dermatosis, en el diagnóstico diferencial de las patologías anteriormente expuestas ¹³. Aunque son enfermedades menos comunes, es importante incluirlas en la evaluación de toda paciente con lesiones dermatológicas a nivel vulvar:

Enfermedad de Behçet: Es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por una triada de úlceras aftosas genitales que se presentan en un 70% ¹⁴, orales y afectación ocular (iritis, uveitis). Se acompaña también de artritis, alteraciones gastrointestinales y del sistema nervioso. En las mujeres, las úlceras son indoloras y se localizan en el cérvix. El diagnóstico está respaldado por criterios clínicos y requiere la exclusión de otros diagnósticos basados en su presentación clínica. Es una rara enfermedad que conduce a ceguera y afectación sistémica, las principales causas de muerte incluyen enfermedad de los vasos principales y afectación del sistema nervioso central ^{15,16}.

El tratamiento de elección es la colchicina (0.5 a 2 mg / día, por vía oral) sola o asociada a penicilina G benzatínica 2'400.000 UI intra muscular. La patogenia exacta de la úlcera genital no esta clara, una hipótesis sugiere que la úlcera es la manifestación clínica de

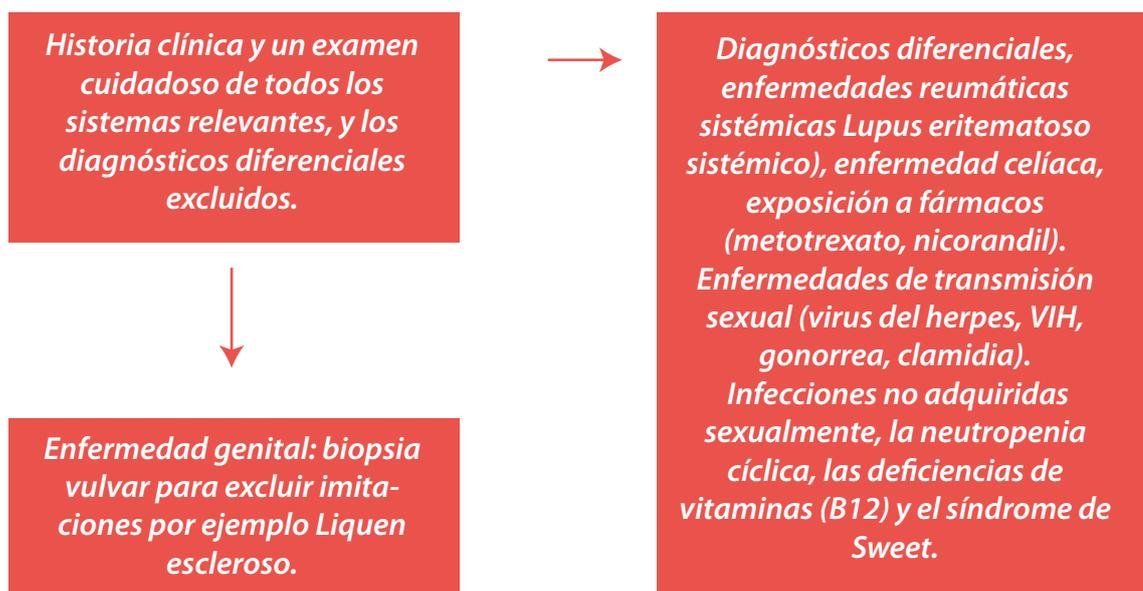
una reacción de hipersensibilidad a una infección viral o bacteriana, con depósito de inmunocomplejos en los vasos dérmicos, activación del complemento y microtrombosis y posterior necrosis del tejido ¹⁷.

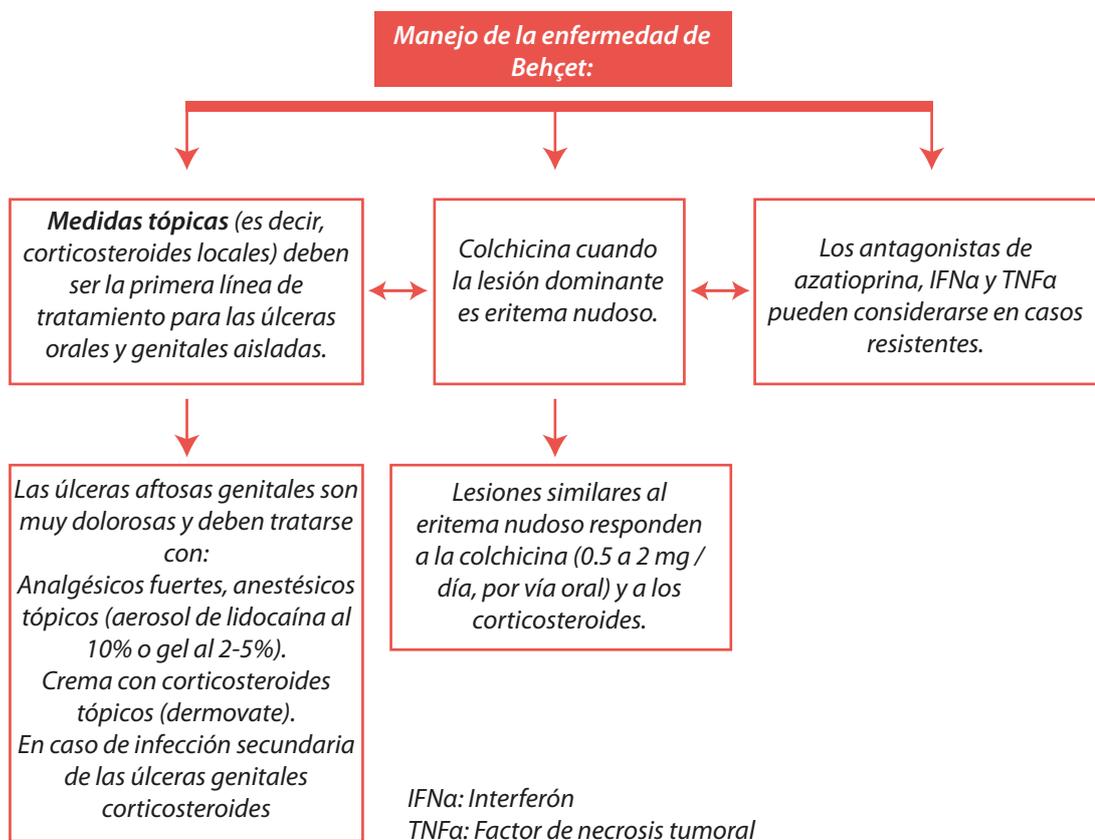
Las úlceras aftosas genitales son muy dolorosas y deben tratarse con analgésicos fuertes, anestésicos tópicos (aerosol de lidocaína al 10% o gel al 2-5%), crema con corticosteroides tópicos.

En caso de infección secundaria de las úlceras genitales corticosteroides.

<i>Tabla 7.3</i>	
<i>Signos y Síntomas de la enfermedad de Behçet</i>	
<i>Síntomas</i>	<i>Signos</i>
<p>Aftas o úlceras orales y o genitales.</p> <p>Eritemas nudosos.</p> <p>Lesiones acneiformes y pseudo foliculares.</p>	<p>Lesiones oculares, uveítis anterior y o posterior.</p> <p>En menor porcentaje, manifestaciones neurológicas, vasculares, cardiorrespiratorias, digestivas, renales y psicológicas.</p>

<i>Algoritmo 7.3</i>
<i>Diagnóstico y manejo de Enfermedad de Behçet</i>





Enfermedad de Hailey-Hailey: Es una disqueratosis que se presenta con vesículas que se rompen y progresan a placas rojizas y erosiones pruriginosas. Cuando hay hiperqueratosis, la lesión aparece macerada y de color blanco. Es una enfermedad autosómica dominante que se presenta comúnmente en adolescentes. Se acompaña de lesiones en otras partes del cuerpo como pecho, espalda y axilas. Los corticoides, antibióticos o tacrolimus son los tratamientos de elección ¹⁸.

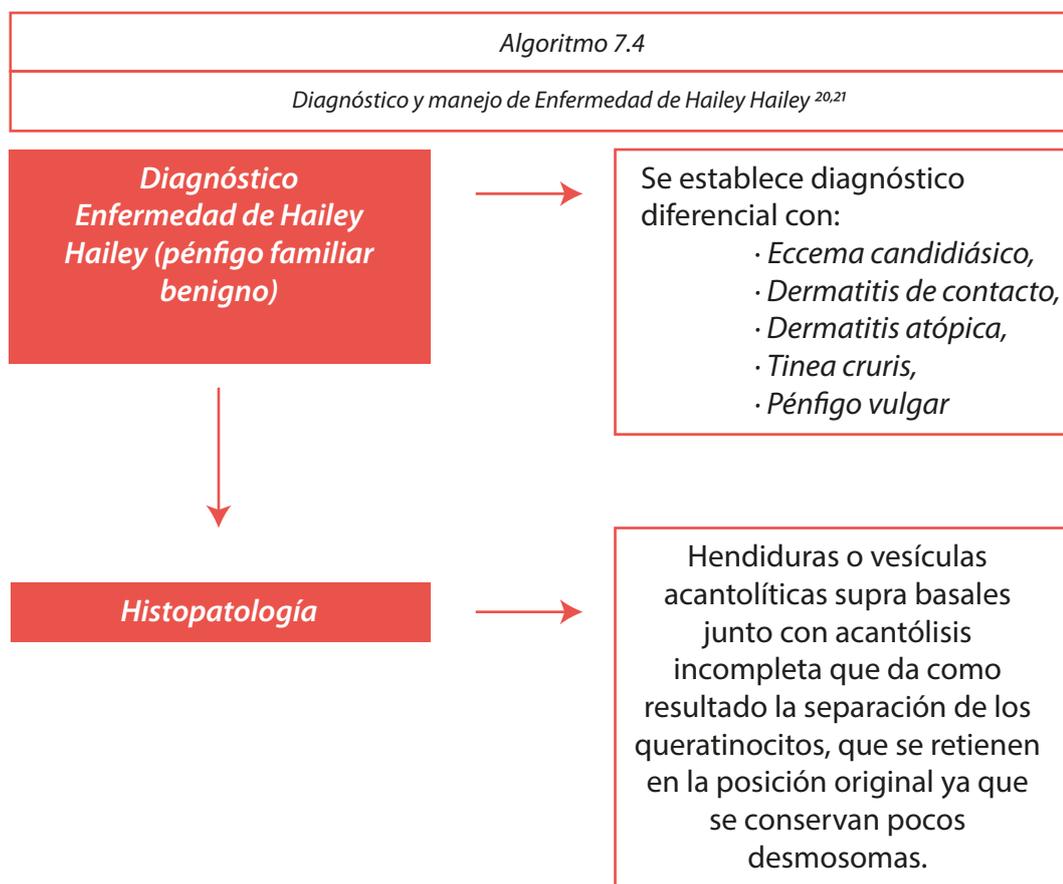


Figura 7.8 Enf de Hailey-Hailey Pnefigo fliar benigno
Foto cortesía: Dra. Claudia Marchitelli



Figura 7.9 Misma paciente lesiones en tronco
Foto cortesía: Dra. Claudia Marchitelli

Tabla 7.4	
Signos y Síntomas de la Enfermedad de Hailey-Hailey ¹⁹	
Síntomas	Signos
<p>Ardor vulvar.</p> <p>Prurito vulvar.</p> <p>Se manifiesta en zonas de fricción o sudoración como inglés y axilas, empeorando en meses de verano.</p> <p>Puede localizarse en pliegues del cuello y submamaros, como así también en cuero cabelludo (similar a dermatitis seborreica) y en mucosas.</p> <p>En la pubertad suele debutar la enfermedad.</p>	<p>Placas eritematosas dolorosas y pruriginosas con vesículas y las ampollas flácidas son reemplazadas por múltiples erosiones que puede formar costras en los pliegues femorales y la vulva.</p> <p>El signo de Nicolsky es positivo en las zonas afectadas.</p>



Enfermedad de Darier: Es una enfermedad autosómica dominante con una mutación que afecta la ATPasa de Calcio (SERCA2). Afecta a mujeres entre los 20 y 30 años, se pueden observar placas hiperqueratósicas en las zonas seboreicas e intertriginosas. Son pápulas amarillentas o marrones, costrosas de apariencia grasa y verrucosa. Las áreas involucradas son pecho, abdomen y espalda. Cuando afectan los pliegues inguinales, se presentan maceradas y con malolientes. El diagnóstico se basa en la histopatología. La patogenia exacta no está clara, sin embargo es común la sobreinfección bacteriana.

El tratamiento es con medidas adecuadas de higiene, corticoides o tretinoína tópica u oral y en el caso de sobreinfección bacteriana la asociación de antibióticos es pertinente.

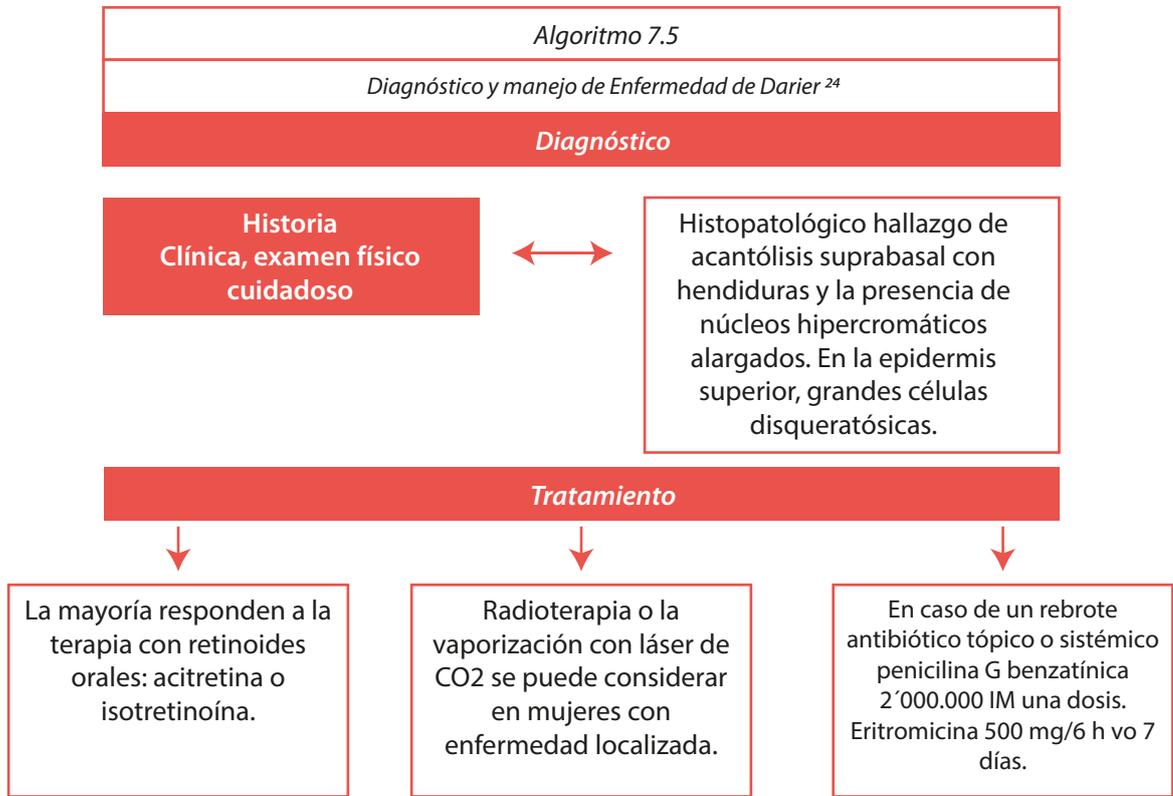
Tabla 7.5

Signos y síntomas de la enfermedad de Darier

Síntomas	Signos
Las lesiones cutáneas presentan mal olor, lo cual es una fuente de angustia considerable para los pacientes y puede conducir al aislamiento social ²² .	En las mucosas se observan pequeñas pápulas y nódulos blancos, formando lesiones granulares y papilares, estos síntomas pueden extenderse en las membranas mucosas orales, anales o vulvares ²³ .

SEGÚN HALLAZGOS

TRATAMIENTO TÓPICO	TRATAMIENTO SISTÉMICO	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	TRATAMIENTO FÍSICO	TOXINA BOTULÍNICA
Asociación de corticoides más antibióticos y/o antifúngicos. También se utilizan los análogos de la vitamina D3 (tacalcitol y calcipotriol).	Uso de inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus). Retinoides, como el tretinoína o la isotretinoína, han dado resultados variables. Artículos recientes sobre el uso de alitretinoína han presentado buena respuesta. La ciclosporina también ha sido reportada exitosamente. La talidomida es una alternativa eficaz. Nuevos fármacos, tanto etanercept como alefacept se presentan como buenas opciones en los casos recalcitrantes.	La escisión seguida de autoinjerto de piel, la criocirugía, la dermoabrasión y los láseres de CO2 y Erbio-YAG.	Se han utilizado ante la falta de respuesta: la radioterapia superficial y la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulinico	Eficaz y segura en casos aislados de enfermedad localizada en axilas, ya que reduce la sudoración, la cual es un factor agravante y desencadenante de esta patología.

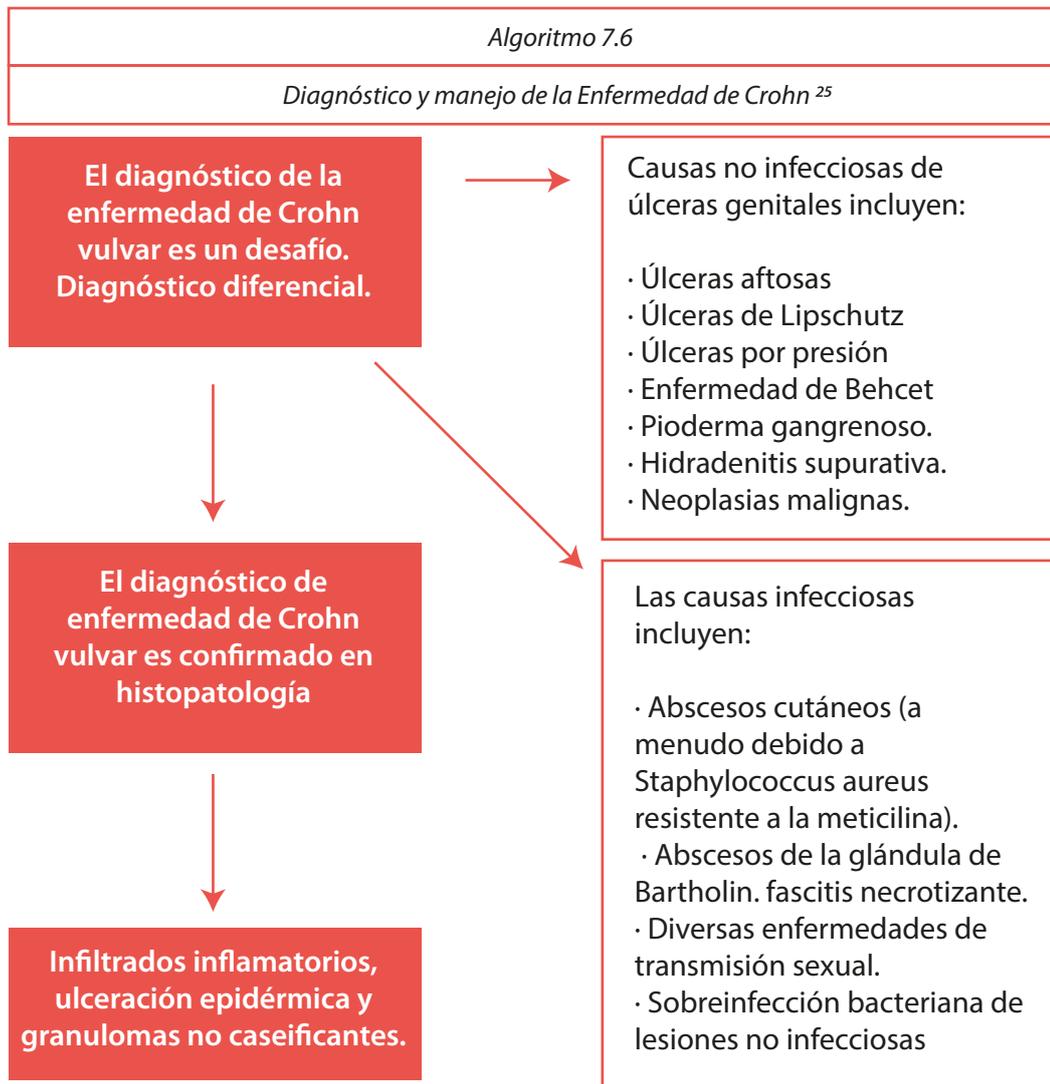


Enfermedad de Crohn: Es una enfermedad granulomatosa del intestino. Entre el 20 y el 36% de los pacientes con enfermedad de Crohn vulvar no presentarán ningún síntoma gastrointestinal, la enfermedad de Crohn vulvar puede ser la primera manifestación de una enfermedad autoinmune subyacente ²⁵. Se presenta con eritema y edema asimétrico de los labios mayores y menores, erosiones en la horquilla vulvar, úlceras lineales, fístulas, abscesos y tejido cicatricial. También es común la presencia de trayectos fistulosos recto vaginales. El tratamiento consiste en metronidazol oral más ciprofloxacina para cubrir anaerobios y en casos resistentes infliximab ²⁶.



Figura 7.10 Úlcera cortadas con cuchillo

<i>Tabla 7.6</i>	
<i>Signos y Síntomas de la enfermedad de Crohn</i>	
Síntomas	Signos
<p>Eritema</p> <p>Edema</p> <p>Dolor</p> <p>Prurito de la vulva</p>	<p>Abscesos vulvares o úlceras "cortadas con cuchillo" que son muy específicas para enfermedad de Crohn extraintestinal.</p>



Penfigoide: Es un grupo de enfermedades autoinmunes con afectación de piel y mucosas. Los tres tipos principales incluyen *pénfigo vulgaris*, *pénfigo ampolloso*, y *pénfigo cicatricial*. Todos se caracterizan por la formación de vesículas y ampollas que se rompen dejando erosiones o ulceraciones. En casos severos provocan fibrosis y tejido cicatricial con alteración de la anatomía vulvar y estenosis del introito. El tratamiento es con corticoides tópicos u orales, fármacos inmunomoduladores como dapsona, metotrexate, ciclosporina, ciclofosfamida, etc.²⁶.



Figura 7.11 Penfigoide
Foto cortesía: Dra. Claudia Marchitelli

Tabla 7.7

Signos y Síntomas del Penfigoide

Síntomas	Signos
Dolor	Ampollas flácidas que se rompen con facilidad. Erosiones dolorosas.

Algoritmo 7.7.

Diagnóstico y manejo de Penfigoide ²⁷

Diagnóstico Pénfigo



Piel para su estudio microscópico con hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa

Tratamiento Pénfigo



La dosis inicial de glucocorticoides sistémico basándose en la experiencia clínica, suele ajustarse a la gravedad del cuadro y puede variar entre 0,5 y 2 mg/kg/día. El metotrexato, la azatioprina, el mofetil micofenolato y el rituximab, como fármacos ahorradores aumentan la eficacia, disminuyendo el requerimiento y previniendo los potenciales efectos adversos de los glucocorticoides sistémicos.

Tabla 7.8 Diagnóstico diferencial de las dermatosis vulvares más frecuentes

	<i>Dermatitis de contacto</i>	<i>Psoriasis</i>	<i>Liquen Simple Crónico</i>	<i>Liquen Escleroso</i>	<i>Liquen plano</i>
Epidemiología	50% de las mujeres adultas. Todas las edades.	Afectación bimodal: 30 años y 50-70 años	Mujeres en edad adulta media y tardía. Todas las edades	Afectación bimodal: niñas prepúberes y pacientes peri y postmenopáusicas	Mujeres peri menopáusicas y menopáusicas (50-60 años)
Presentación clínica	Irritativa (horas): Ardor genital, edema, eritema. Alérgica (días): Prurito.	Prurito crónico. Antecedentes de tratamiento crónico para candidiasis o tinea cruris, sin curación	Prurito intenso y crónico	Irritación crónica por prurito. Dispareunia.	Dolor vulvar, ardor, prurito y dispareunia. Secreción vaginal recurrente.
Características de la lesión	Irritativa: vesículas que progresan hasta ulcerarse. Poco demarcada. Alérgica: Lesiones vesiculares coalescentes de forma geométrica. hiperpigmentación y liquenificación.	Placa eritematosa bien delimitada con escamas adherentes blanquecinas. Lesiones en las superficies extensoras y cuero cabelludo	Eritema y descamación variables. Placas liquenificadas con excoriaciones por rascado. Piel opaca y grisácea.	Mácula de bordes definidos, liquenoide, blanquecina, esclerótica coalescente (figura en 8). Piel como papel arrugado con surcos Inter labiales marcados. Úlceras en la horquilla vulvar. Alteración de la anatomía vulvar.	Liquen plano erosivo, aprecian placas bien delimitadas, eritematosas y brillantes con estrías blanquecina (Wickham) -Liquen plano hipertrófico: Son lesiones hiperqueratóticas. -Liquen plano papuloescamoso: pápulas violáceas y pruríticas con hiperpigmentación.
Afectación de mucosas	No	No	No	No	Si, mucosa afectada friable (sangrado postcoital)
Biopsia	Solo si diagnóstico clínico es incierto.	Psoriasis recurrente que no responde al tratamiento	Sospecha de lesiones coexistentes	Recomendada en liquen incipiente sin características claras o sospecha de malignidad.	Biopsia es mandataria para determinar tipo y pronóstico
Histopatología	Patrón espongi-forme. Necrosis de células epidérmicas e infiltración de neutrófilos	Acantosis regular con paraqueratosis. Elongación y edema de la dermis papilar con adelgazamiento de las papilas. Colección intraepidérmica de neutrófilos (Microabscesos de Munro)	Hiperqueratosis, acantosis e infiltrado perivasculares.	Patrón inflamatorio liquenoide, hiperqueratosis, adelgazamiento de la dermis con pérdida de crestas Inter papilares.	Patrón liquenoide con infiltrado linfocítico en la unión dermoepidérmica. Hiperplasia epidérmica irregular.
Tratamiento	Evitar el alérgeno. Fortalecer la barrera cutánea con humectantes. Medidas generales. Corticoides, en casos severos Antihistamínicos.	Corticoides tópicos de baja a alta potencia. Calcipotriol.	Eliminar posibles irritantes. Higiene vulvar adecuada. Reducir ciclo prurito-rascado (antihistamínicos o esteroides)	Esteroides tópicos, terapia aguda y de mantenimiento de por vida	Medidas de higiene vulvar. Corticoides tópicos, dosis de carga y mantenimiento.

REFERENCIAS

1. Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: Viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol* [Internet]. 2012 [cited 2021 Oct 20];21(10):735–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882284/>
2. Von Laert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: Bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Oct 20];164(2):367–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20831631/>
3. Zimman S, Comparatore MV, Vulcano AF, Absi ML, Mazzuocollo LD. Hidradenitis Suppurativa: Estimated Prevalence, Clinical Features, Concomitant Conditions, and Diagnostic Delay in a University Teaching Hospital in Buenos Aires, Argentina. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Oct 20];110(4):297–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30885385/>
4. McMillan K. Hidradenitis suppurativa: Number of diagnosed patients, demographic characteristics, and treatment patterns in the United States. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2014 Jun 15 [cited 2021 Oct 20];179(12):1477–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812161/>
5. Garg A, Lavian J, Lin G, Strunk A, Alloo A. Incidence of hidradenitis suppurativa in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Oct 20];77(1):118–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285782/>
6. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jan 12 [cited 2021 Oct 20];366(2):158–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236226/>
7. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Oct 20];28(7):1013–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214437/>
8. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Oct 20];81(1):76–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872156/>
9. Stewart KMA. Challenging Ulcerative Vulvar Conditions: Hidradenitis Suppurativa, Crohn Disease, and Aphthous Ulcers [Internet]. Vol. 44, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 2017 [cited 2021 Oct 20]. p. 453–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28778643/>
10. Lee EY, Alhusayen R, Lansang P, Shear N, Yeung J. Qu'est-ce que l'hidradénite suppurée? [Internet]. Vol. 63, *Canadian Family Physician*. *Can Fam Physician*; 2017 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209676/>
11. John R Ingram M. Hidradenitis suppurativa: Management [Internet]. *UpToDate*. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/hidradenitis-suppurativa-management?search=Hidradenitis suppurativa: Management&source=search_result&selectedTitle=1~64&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hidradenitis-suppurativa-management?search=Hidradenitis%20suppurativa:Management&source=search_result&selectedTitle=1~64&usage_type=default&display_rank=1)
12. Mexican consensus on the clinical management of hidradenitis suppurativa. Lorena Estrada-Aguilar, *Medicina Interna de México* 2019 julio agosto;35(4)
13. Lynch PJ. 2006 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease classification of vulvar dermatoses: A synopsis. Vol. 11, *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2007. p. 1–2.
14. Síndrome de Behçet: Enfermedad de la ruta de la seda Behçet syndrome: Disease of the silk route Fair Clavijo Tinoco1, Alcides Herrera Alvarado2, Harol Herrera Villalba3, Jorge Fernández Franco4, Oscar Díaz Alcendra5, Lourdes Varela6, Olivia Silva. *Revista Biociencias* •Vol.16 • No. 1• Enero -Junio de 2021 • ISSN: 0124-0110
15. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options [Internet]. Vol. 17, *Autoimmunity Reviews*. *Autoimmun Rev*; 2018 [cited 2021 Oct 20]. p. 567–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631062/>
16. Nair JR, Moots RJ. Behçet's disease. *Clin Med J R Coll Physicians London* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Oct 20];17(1):71–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28148585/>
17. Haidari G, MacMahon E, Tong CY, White JA. Genital ulcers: it is not always simplex *Int J STD AIDS* 2015; 26:72.
18. Dean Morrell M. Hailey-Hailey disease (benign familial pemphigus) [Internet]. *UpToDate*. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/hailey-hailey-disease-benign-familial-pemphigus?search=5.%09Morell D, Hailey-Hailey disease \(benign familial pemphigus\). In: Post TW \(Ed\), Uptodate, Waltham, MA, 2020&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=de](https://www.uptodate.com/contents/hailey-hailey-disease-benign-familial-pemphigus?search=5.%09Morell%20D,Hailey-Hailey%20disease%20(benign%20familial%20pemphigus).In:Post%20TW%20(Ed),Uptodate,Waltham,MA,2020&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=de)
19. Freedberg I, Eisen A, Wol K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, et al. *Dermatología en medicina general. Médica Panamericana*. Panamericana; 1991. 705–708 p.
20. Sand FL, Thomsen SF. Skin diseases of the vulva: inflammatory, erosive-ulcerating and apocrine gland diseases, zinc and vitamin deficiency, vulvodynia and vestibulodynia

[Internet]. Vol. 38, Journal of Obstetrics and Gynaecology. J Obstet Gynaecol; 2018 [cited 2021 Oct 20]. p. 149–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28764581/>

21. Hurd DS, Johnston C, Bevins A. A case report of Hailey-Hailey disease treated with alefacept (Amevive®). Br J Dermatol [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Oct 20];158(2):399–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17941942/>

22. Okada E, Nagai Y, Motegi SI, Tamura A, Ishikawa O. Fatal case of Darier's disease with recurrent severe infections [Internet]. Vol. 89, Acta Dermato-Venereologica. Acta Derm Venereol; 2009 [cited 2021 Oct 20]. p. 408–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19688156/>

23. Moreyra-Vargas M, Solís-Reyes A, Mercedes-Espinoza S, Chian-García CA. Enfermedad de Darier lineal. dermatol Perú. 2020;30(3):239–42.

24. Dittmer CJ, Hornemann A, Rose C, Diedrich K, Thill M. Successful laser therapy of a papular acantholytic dyskeratosis of the vulva: Case report and review of literature. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Oct 20];281(4):723–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20012979/>

25. Zhang AJ, Zhan SH, Chang H, Gao YQ, Li YQ. Crohn disease of the vulva without gastrointestinal manifestations in a 16-year-old girl. J Cutan Med Surg [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Oct 20];19(1):81–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775670/>

26. Daniel Hohl. Darier disease [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/darier-disease?search=Hohl D, Darier disease.&source=search_result&selectedTitle=1~43&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/darier-disease?search=Hohl%20D%2C%20Darier%20disease.&source=search_result&selectedTitle=1~43&usage_type=default&display_rank=1)

27. Sinha AA, Ho man MB, Janicke EC. Pemphigus vulgaris: Approach to treatment [Internet]. Vol. 25, European Journal of Dermatology. Eur J Dermatol; 2015 [cited 2021 Oct 20]. p. 103–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547117/>

CAPITULO 8

ÚLCERAS VULVARES

Francisco López / Ligia Saltos / Samanda Romero

Las úlceras son lesiones cutáneas que afectan a la epidermis, la dermis, y al tejido celular subcutáneo. Aunque la etiología más frecuente de las úlceras vulvares es la infecciosa ¹, existen algunas úlceras que son secundarias a patologías benignas no infecciosas y otras de naturaleza autoinmune ².

Dentro del diagnóstico diferencial deben incluirse otras lesiones elementales, como vesículas, pústulas, y ampollas destechadas en proceso de curación, dermatosis, erupciones medicamentosas, traumatismos, y trastornos sistémicos ³. Siempre se debe descartar patología infecciosa y solicitar un perfil para infecciones de transmisión sexual (ITS) ⁴. El herpes genital es la causa más frecuente de úlceras genitales, seguido por la sífilis ¹. También, es importante descartar la presencia de una neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) o neoplasia vulvar ⁵, úlceras agudas e idiopáticas, otras de etiología autoinmune no infecciosa, toxicodermia ⁶ para así, enfocar el diagnóstico y tratamiento adecuado.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial incluye una amplia cantidad de patologías, por lo cual es muy importante preguntar sobre los hábitos sexuales de las pacientes, encuentros sexuales de riesgo, viajes recientes, uso de medicación nueva, uso de sustancias vaginales irritativas.

Se debe tomar en cuenta las manifestaciones clínicas específicas como el número de las lesiones, si son dolorosas o no, si se acompañan de adenopatías, sangrado, síntomas sistémicos, si existen lesiones en otras partes del cuerpo y el tiempo de evolución.

Muchas veces el diagnóstico de las úlceras es clínico y por exclusión. En las úlceras agudas es importante solicitar laboratorio de ITS, VIH, VDRL y cultivo. En el VIN, cáncer, Paget, para confirmar y aclarar el diagnóstico, es necesario hacer una biopsia, de igual manera en las úlceras de etiología autoinmune que, además para su diagnóstico, puede solicitarse pruebas moleculares. En el pénfigo, a más de la biopsia, solicitar un examen de inmunofluorescencia.

Si se descartan las úlceras agudas idiopáticas y las úlceras agudas infecciosas, hay que pensar en lesiones intraepiteliales de la vulva como el VIN, cáncer y Paget. También hay que tener presente las no infecciosas de origen autoinmune como las ampollares (bechet, Pénfigo vulgar, Pénfigo familiar benigno), enfermedad de Crohn, aftas idiopáticas, liquen plano erosivo.

También hay que tomar en cuenta las úlceras por toxicodermia y las traumáticas. Algunas de estas úlceras se han estudiado en capítulos anteriores, por lo que no vamos a detallarlas nuevamente.

Tabla 8.1

Clasificación de las úlceras vulvares

<i>INFECCIOSAS AGUDAS</i>	<i>NO INFECCIOSAS</i>
Herpes Sífilis Chancroide Linfogfanuloma venéreo HIV	Ampollares (Pénfigo vulgar, Pénfigo fliar benigno) Enfermedades Aftosas: Enfermedad de Behcet y vulvitis de zoon Enf de Crohn. Idiopática: Lipschutz
<i>REACCIONES MEDICAMENTOSAS</i>	<i>MISCELÁNEAS</i>
Dermatitis irritativa o de contacto Antiinflamatorios no esteroideos	Traumáticas Toxicodermias

La enfermedad de Crohn y la enfermedad de Behcet, clasificadas dentro de las dermatosis inflamatorias de la ISSVD, también deben incluirse en el diagnóstico diferencial de lesiones vulvares ulceradas.

Enfermedad de Behçet: es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por una triada de úlceras aftosas genitales, orales y afectación ocular (iritis, uveítis). Se acompaña también de artritis, alteraciones gastrointestinales y del sistema nervioso. En las mujeres, las úlceras son indoloras y se localizan en el cérvix. El tratamiento de elección es la colchicina sola o asociada a penicilina G benzatínica.

Enfermedad de Crohn: es una enfermedad granulomatosa del intestino. La lesiones vulvares aparecen en 2% de pacientes. Frecuentemente, se presenta con eritema y edema asimétrico de los labios mayores y menores, erosiones en la horquilla vulvar, úlceras lineales, fístulas, abscesos y tejido cicatricial. También es común la presencia de trayectos fistulosos rectovaginales. El tratamiento consiste en metronidazol oral, ciprofloxacina y en casos resistentes infliximab. (Dar click más información)

Úlcera aguda idiopática no infecciosa

Las úlceras idiopáticas agudas son de etiología desconocida, actualmente se relaciona con infecciones de Epstein Barr, citomegalovirus, virus de la influenza, adenovirus, citomegalovirus (CMG); se presentan con síndrome febril, cuadro gripal. Su diagnóstico es clínico sin antecedentes de relaciones sexuales y se presentan principalmente en adolescentes y mujeres jóvenes. La enfermedad tiende a ser autolimitada y curan espontáneamente, entre dos a tres semanas.

Es importante hacer el diagnóstico diferencial entre úlceras idiopáticas agudas y úlceras agudas de tipo infeccioso.

Úlcera de Lipschutz: No es una enfermedad de transmisión sexual, se conoce también como úlcera idiopática aguda. Es una condición rara y su incidencia es difícil de estimar, debido a que muchas veces son infradiagnosticadas y se sobrediagnostican como úlceras secundarias a enfermedades infecciosas ⁶. Se presentan repentinamente como vesículas eritemato-violáceas que evolucionan a una úlcera de bordes irregulares con fondo necrótico, cubierto por un exudado grisáceo, comúnmente son bilaterales y se describen como "imagen en beso" ⁷ (Figura 8.1).



Figura 8.1 Úlcera de Lipschutz
Foto cortesía: Dra. Claudia Marchitelli

No se conoce su etiología, pero podría estar asociada con infecciones por citomegalovirus, influenza, toxoplasma, micoplasma o virus de Epstein Barr ^{6,8}. Sus mecanismos fisiopatológicos aún no se establecen completamente. Las úlceras son autolimitadas y se resuelven en 1-2 semanas.

Es importante considerar que es una patología por exclusión, es decir, que debemos descartar otras posibles causas de úlceras vulvares, por ende, se debe realizar una serología completa, además Herpes simple siempre con cultivo o PCR, virus de Epstein Barr, sífilis, etc; es importante contar con estos resultados de estos exámenes para afinar más el diagnóstico. No se recomienda realizar biopsia a no ser que la forma de presentación clínica nos haga pensar en algún tipo de patología inmunológica. (Figura 8.2, 8.3, 8.4)

Para el control del dolor se recomienda tratamiento analgésico tópicos y orales. Las lesiones muy extensas se pueden tratar con un ciclo de corticoides, además el manejo debe ser multidisciplinario dependiendo de la clínica de la paciente ⁷.



Figura 8.2 Úlcera de Lipschutz fase aguda



Figura 8.3 Úlcera de Lipschutz evolución espontánea



Figura 8.4 Úlcera de Lipschutz evolución espontánea

Úlceras agudas infecciosas

De este grupo de úlceras agudas infecciosas, la más frecuente es el herpes genital, seguido de la sífilis. Son infecciones de transmisión sexual que muchas veces pueden ser asintomáticas y pasar desapercibidas. Si no son diagnosticadas y tratadas oportunamente, ocasionan importantes complicaciones clínicas. Es necesario descartar las coinfecciones, para lo cual se debe realizar un panel completo de exámenes para ITS y descartar patologías comunes como Sífilis, VIH, etc.



Figura 8.5 Nódulo ulcerado
Foto cortesía:
Dra.Claudia Marchitelli

Algoritmo 8.1			
Manejo de úlceras vulvares agudas infecciosas			
HERPES GENITAL	SÍFILIS	LINFOGRANULOMA VENEREO (LGV)	CHANCROIDE
SÍNTOMAS/SIGNOS	SÍNTOMAS/SIGNOS	SÍNTOMAS/SIGNOS	SÍNTOMAS/SIGNOS
Ardor, dolor, edema, eritema, inflamación. Presencia de prodromos en la primo infección. En ocasiones asintomática. Autolimitada, dura entre 7 y 21 días. Vesículas transparentes múltiples Adenopatía inguinal	Sífilis Primaria: Úlcera en presentación única, indolora e infiltrada. Sífilis Secundaria: Rash cutáneo, lesiones mucocutáneas y linfadenopatía Sífilis terciaria: Implicación cardíaca, gomas sífilíticas, tabes dorsal, parecias Sífilis Latente: Seroreactividad sin otra manifestación clínica de Sífilis primaria, secundaria o terciaria	Tres estadios: Lesión indolora, transitoria o ausente Ganglios inguinales que se fistulizan, abscesos, estenosis vulvar. Cicatrices, proctolitis.	Pequeñas pápulas múltiples dolorosas que pueden ulcerarse. Adenopatías dolorosas
EXAMENES	EXAMENES	EXAMENES	EXAMENES
De elección ADN x PCR Serología IGG – IGM específica para HSV	Test serológicos: No treponémicos VDRL, RPR Treponémicos: FTAABS TT-PA EIAs CIAs	Sospecha clínica Hisopado rectal o punción de adenopatía regional. Genotipificación basada en PCR para ADN bacteriano y serología	Cultivo, aunque es diagnóstico de exclusión
TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	TRATAMIENTO
Aciclovir 400 mg VO / 8 horas de 7 a 10 días Valaciclovir 1 gr / 12 horas de 7 a 10 días Famciclovir 250mg VO / 8h por 7-10 días	Sífilis Primaria y Secundaria Penicilina benzatínica 2,400,000 IM única dosis Sífilis terciaria y/o Sífilis Latente: Penicilina Benzatínica 7,2 millones en total administrada en 3 dosis de 2,4 millones IM con una semana de intervalo	Tratamiento recomendado: Doxiciclina 100mg cada 12 horas por 21 días Tratamiento alternativo: Azitromicina 1gr VO a la semana por 3 semanas Eritromicina 500mg cada 6 horas por 21 días	Azitromicina 1 gr oral única dosis Ceftriaxona 250mg IM única dosis Ciprofloxacina 500mg VO cada 12 horas por 3 días Eritromicina 500mg VO cada 8 horas por 7 días

Úlceras no infecciosas autoinmunes

Pénfigo vulgar: Es una patología rara con una incidencia entre 0.1-0.5 por 100.000 habitantes, se presenta en personas de 40-60 años ². Es una enfermedad autoinmune, en la que anticuerpos IgG atacan a la desmogleina (glucoproteínas transmembrana de adhesión en el epitelio cutáneo). Puede ser secundario a ciertas drogas, en especial antibióticos (penicilinas, cefalosporinas), enalapril, rifampicina e incluso AINEs ³.

Todos los pacientes desarrollan ampollas flácidas que se rompen fácilmente en la mucosa bucal, y también puede afectar a cualquier superficie mucosa incluyendo conjuntiva, nariz, vulva, vagina, cérvix y ano ⁴. Se diagnostica con biopsia y análisis histológico más inmunofluorescencia directa en la que se observa los anticuerpos IgG intraepiteliales. El tratamiento de primera elección son los glucocorticoides sistémicos ⁵. El diagnóstico diferencial más importante es con el pénfigo familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey) ya descrita en un capítulo anterior. Es importante considerar, también, a todas las dermatosis vesículo-ampollosas, debido a que durante la evolución de la enfermedad las ampollas se rompen y dejan una zona ulcerada. Dentro de estas patologías se encuentran el pénfigoide ampollosa, la enfermedad IgA lineal, y las toxicodermias ampollosas como el eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, las cuales son comunes como reacción de hipersensibilidad a fármacos. (Figura 8.6, 8.7)



Figura 8.6 Pénfigo perianal
Foto cortesía: Dra.Claudia Marchitelli



Figura 8.7 Pénfigo perianal
Foto cortesía: Dra.Claudia Marchitelli

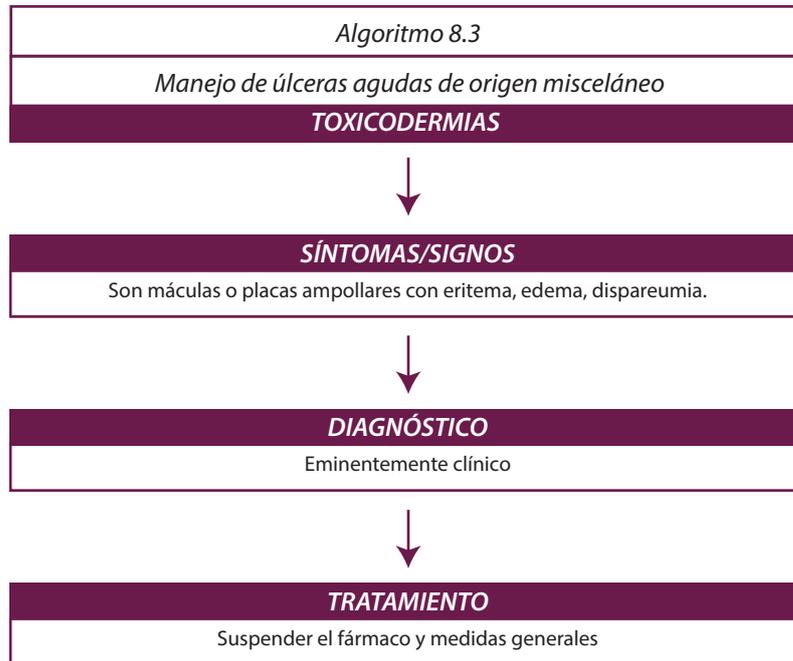
TOXICODERMIA

Toxicodermias: Se presenta después de la administración sistémica de un fármaco. Los más frecuentes son la penicilina y derivados, sulfamidas, cefalosporinas, antiepilépticos, alopurinol, sales de oro, AINEs, Nitrofurantoína. (Figura 8.8)



Figura 8.8 Toxicodermia
Foto cortesía: Dra. Claudia Marchitelli

Algoritmo 8.2		
Diagnóstico y manejo de úlceras vulvares no infecciosas autoinmunes		
PENFIGO VULGAR	PENFIGO FAMILIAR BENIGNO/ Enf. De Hailey-Hailey	PENFIGIODE DE LAS MUCOSAS
↓	↓	↓
SÍNTOMAS/SIGNOS	SÍNTOMAS/SIGNOS	SÍNTOMAS/SIGNOS
Lesiones ampollosas frágiles que se rompen y dejan erosiones, pueden presentarse en boca, conjuntiva, ano, labios vulvares. Sin prurito	Lesiones ampollosas intradérmicas que dejan costra, se localizan simétricamente en axila, vulva. Es rara la afectación de la mucosa y la vulva	Afecta las conjuntivas, las mucosas orales, nasales, zona faríngea, en la vulva produce ardor, dolor, fusión de las partes vulvares, dispareumia
↓	↓	↓
DIAGNÓSTICO	DIAGNÓSTICO	DIAGNÓSTICO
Por citología y biopsia (en formol para histopatología y solución fisiológica para Inmunofluorescencia directa)	Por Histopatología	Clínico y/o por exclusión y por inmunofluorescencia directa. La histopatología aporta muy poco.
↓	↓	↓
TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	TRATAMIENTO
Corticoides tópicos Corticoides orales: 0,5mg-1mg/kg día descenso gradual	Medidas generales, baños de asiento en agua fría, evitar el roce y la humedad Aplicar corticoides tópicos de alta potencia, asociados a antibióticos La combinación más usada es betametazona mas gentamicina	En la vulva: medidas generales, antisépticos, anestésicos y corticoes-teroides tópicos. Tacrolimus



REFERENCIAS

1. Susan Tuddenham ST. Approach to the patient with genital ulcers [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-genital-ulcers?search=Approach to the patient with genital ulcers&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-genital-ulcers?search=Approach%20to%20the%20patient%20with%20genital%20ulcers&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
2. Kneisel A, Hertl M. Blasenbildende Autoimmundermatosen. Teil 1: Klinik. JDDG - J Ger Soc Dermatology [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Oct 20];9(10):844–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21955378/>.
3. Michael Hertl M, Cassian Sitaru M. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of Pemphigus. UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 20];83(1):81–92. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pemphigus?search=Pathogenesis , clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus&source=search_result&selectedTitle=1~90&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pemphigus?search=Pathogenesis%20clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20pemphigus&source=search_result&selectedTitle=1~90&usage_type=default&display_rank=1).
4. Kavala M, Demir FT, Zindanci I, Can B, Turko lu Z, Zemheri E, et al. Genital involvement in pemphigus vulgaris (PV): Correlation with clinical and cervicovaginal Pap smear findings. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Oct 20];73(4):655–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194705/>.
5. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. Br J Dermatol [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Oct 20];177(5):1170–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29192996/>.
6. Delgado-García S, Palacios-Marqués A, Martínez-Escoriza JC, Martín-Bayón TA. Acute genital ulcers. BMJ Case Rep [Internet]. 2014 Jan 28 [cited 2021 Oct 20];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473429/>.
7. Mourinha V, Costa S, Urzal C, Guerreiro F. Lipschütz ulcers: Uncommon diagnosis of vulvar ulcerations [Internet]. Vol. 2016, BMJ Case Reports. BMJ Case Rep; 2016 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26880828/>.
8. Collazos AM, Sluga MC, Peremateu MS, Domenech MM, Marcos MF MC. Úlceras de Lipschutz: ¿Tiempo de Rever los Criterios Diagnósticos? Revisión de serie de 15 casos. FASGO [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 20];7. Available from: <http://fasgo.org.ar/index.php/enlaces/ministerio-de-salud/111-revista-fasgo/n-7-2020/2058-ulceras-de-lipschutz-tiempo-de-rever-los-criterios-diagnosticos-revision-de-serie-de-15-casos>.

CAPITULO 9

ALTERACIONES DE LA PIGMENTACIÓN

Ligia Saltos / Victoria Argote / Karla Andrade

Nevo melanocítico

Son lesiones muy comunes. El 90% son benignos y se presentan como máculas o pápulas café, simétricas, de bordes bien definidos y color homogéneo, se localizan principalmente en los labios menores y capuchón del clítoris (Figura 9.1). Se dividen en nevus compuestos, de la unión dermo-epidérmica, e intradérmicos. Conforme el nevo se adentra hacia la dermis, va perdiendo color y se vuelve más pedunculado¹.

Queratosis Seborréica es una patología benigna muy frecuente, se presenta como máculas hiperpigmentadas, tiene un aspecto cerebroide, se distribuyen en las zonas pilosas de la vulva.



Figura 9.1 Nevo Melanocítico. Mácula o pápula pigmentada de bordes regulares.



Figura 9.2 Queratosis Seborreica. Pápulas hiperpigmentadas en zonas pilosas de aspecto cerebroide

Angioqueratomas

Son tumores vasculares con vasos sanguíneos en la superficie, se localizan en los labios mayores y se presentan como pápulas firmes, rojizas y violáceas (Figura 9.2) que miden 2-8 mm Usualmente son lesiones únicas que ocurren en mujeres entre 20-50 años. No requiere tratamiento, pero pueden ser extirpados con electrocauterio o láser².



Figura 9.3 Angioqueratosis. Pápulas rojizas y violáceas

Acantosis nigricans

Es una hiperpigmentación que puede afectar la vulva, el periné, y la región anal. Puede deberse a causas hormonales (resistencia a insulina y obesidad), medicamentosas o secundaria a procesos tumorales. La acantosis afecta el ombligo, palma de las manos, planta de los pies, los pezones, las uñas. En la zona genital se presenta como placas aterciopeladas de color castaño borroso (Figura 9.3) ³.



Figura 9.4 Acantosis nigricans en cara interna de labio mayor derecho

Lentigo simple

Es una lesión hiperpigmentada vulvar que se presenta como una mácula plana de color marrón-negro. Usualmente mide entre 2-8 mm. Típicamente esta lesión ocurre en labios menores, pero también puede afectar la mucosa vaginal. Pueden tener bordes irregulares y ser asimétricas, pero no requieren ningún tipo de tratamiento ⁴.

Melanosis vulvar

Se conoce también como lentiginosis vulvar, es el conjunto de varios lentigos simples que forman una placa extensa (Figura 9.4) que puede afectar todos los labios mayores, labios menores y el introito vaginal. La lesión suele tener borde irregular y mal demarcado, tiene un curso benigno, sin potencial para malignización y no requiere tratamiento. Cuando son lesiones muy pigmentadas y con bordes engrosados se recomienda realizar biopsia ⁵.



Figura 9.5 Melanosis en cara interna de labio menor derecho

Pigmentación post-inflamatoria

Ocurre cuando hay historia de patología vulvar como liquen escleroso, liquen plano o liquen simple crónico. Puede haber hiperpigmentación o hipopigmentación secundaria a un daño en la membrana basal. En general es un cambio solamente en el color, sin alteraciones en el grosor de la piel ⁶.

Otra manifestación del mismo tipo es la leucodermia, una despigmentación cutánea localizada, producida generalmente por úlceras herpéticas o sifilíticas, sífilis secundaria, piodermatitis, traumatismos. Puede permanecer por un tiempo indefinido o adquirir nueva pigmentación de manera espontánea.

Vitíligo

Puede afectar solo a la vulva o puede presentarse también en otras zonas del cuerpo. La piel vulvar, perivulvar y perianal es el sitio de preferencia donde se encuentra las placas leucodérmicas lisas, mórbidas bien delimitadas que pueden tener un borde hiperpigmentado. (Figura 9.5).

Es excepcional que el vitíligo este limitado estrictamente a la zona vulvar y perianal ⁶.

Melanoma

El melanoma vulvar ocurre en 10% de pacientes, es más común en ancianas y puede afectar la piel y mucosa vaginal ⁷. El diagnóstico suele ser tardío con mal pronóstico y sobrevive a 5 años entre 27-60% ⁸. Se presenta como una pápula, mácula o nódulo asimétrico de bordes irregulares, con diámetro mayor a 5 mm (Figura 9.6). Es común encontrar las lesiones en los labios vaginales y el capuchón del clítoris ⁵. Muchas pacientes acuden por prurito como síntoma inicial.

En casos avanzados, se presenta como una lesión ulcerada que causa sangrado y dolor. Es importante valorar la lesión con dermatoscopia, siguiendo la regla ABCDE del melanoma ². El grado de invasión en la piel y la afectación de ganglios linfáticos determina el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Se debe realizar escisión de la lesión o vulvectomía y complementar con inmunoterapia (pembrolizumab, nivolumab, vemurafenib, ipilimumab) ². (Dar click en capítulo 13)

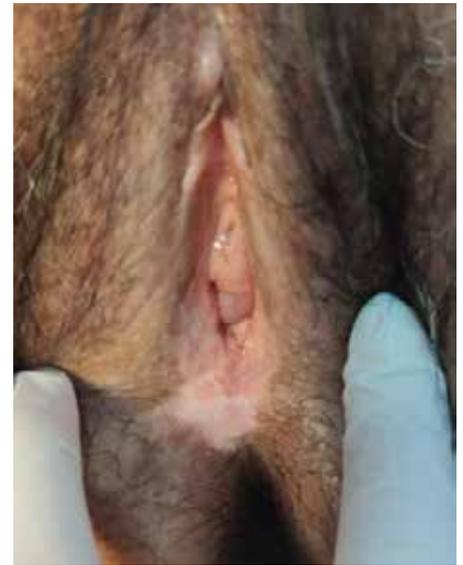


Figura 9.6 Vitíligo en horquilla vulvar



Figura 9.7 Lesión nodular ulcerada junto a mácula en labio mayor izquierdo

Tabla 9.1			
Alteraciones de la pigmentación			
Nevo melanocítico	Angioqueratomas	Acantosis nigricans	Lentigo simple
Epidemiología	Epidemiología	Epidemiología	Epidemiología
El 23% de lesiones pigmentadas en mujeres en edad reproductiva son nevo melanocítico. Los nevus congénitos suelen ser más grandes con mayor riesgo de malignidad.	Falta información epidemiológica para angioqueratomas a nivel genital. Puede estar asociado a la enfermedad de Anderson Fabry que es una mutación recesiva ligada al cromosoma X del gen de la galactosidasa A, la deficiencia de la enzima conduce a la acumulación progresiva de globotriaosilceramida relacionados con el glucoesfingolípidos e el plasma y lisosomas tisulares a través del cuerpo. Afecta de 1:40.000 a 1:60.000 hombres	Ocurre en pacientes menores de 40 años, se relaciona con obesidad, hipotiroidismo, acromegalia, enfermedad de ovario poliquístico, diabetes resistente a la insulina, enfermedades de Cushing y Addison. Puede relacionarse la acantosis nigricans con enfermedades raras como pinealoma, enfermedad de Cushing, hiperthecosis ovárica, luteoma estromal, quistes dermoides ováricos, síndrome de Prader-Willi, diabetes lipoatrófica, síndrome de hiperplasia pineal y síndrome de Alstrom. ¹⁰	El léntigo es una mácula pequeña e hiperpigmentada, la lentiginosis es un grupo circunscrito de máculas pequeñas pigmentas., son hallazgos infrecuentes del tracto genital inferior, en su mayoría se presentan a nivel de la vulva. El léntigo simple es la forma más común de léntigo no es inducida por la exposición del sol.
Presentación clínica	Presentación clínica	Presentación clínica	Presentación clínica
Son planos a abovedados, varían de color rosado a marrón oscuro, raro de color azul.	Son lesiones únicas que ocurren en mujeres entre 20-50 años. Las lesiones involucran los labios mayores rara vez el clítoris, el muslo y la parte inferior del abdomen. ¹²	Es una hiperpigmentación que puede afectar la vulva, el periné, y la región anal. Puede deberse a causas hormonales (resistencia a insulina y obesidad), medicamentosas o secundaria a procesos tumorales. La acantosis afecta el ombligo, palma de las manos, planta de los pies, los pezones, las uñas. ¹³	Es una lesión hiperpigmentada vulvar que se presenta como una mácula plana de color marrón-negro. Usualmente mide entre 2-8 mm. Típicamente esta lesión ocurre en labios menores, pero también puede afectar la mucosa vaginal.
Características de la lesión	Características de la lesión	Características de la lesión	Características de la lesión
Son simétricos nítidos y de bordes regulares, con uniformidad de color y de tamaño menor a 7 mm.	Son tumores vasculares con vasos sanguíneos en la superficie, se localizan en los labios mayores y se presentan como pápulas firmes, rojizas y violáceas que miden 2-8 mm. ¹²	En la zona genital se presenta como placas aterciopeladas de color castaño borroso.	Se presenta como una sola mácula o parche o como múltiples máculas asintomáticas o parches de diferentes tamaños de color marrón a negro asimétricos mal definidos.
Afectación de mucosas	Afectación de mucosas	Afectación de mucosas	Afectación de mucosas
Si	Si	NO	Si
Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia
Vulvoscopía y biopsia necesaria para diferenciar la lesión y llegar a un diagnóstico.	El diagnóstico es incierto y puede realizarse una biopsia. ¹²	La acantosis nigricans se diagnostica clínicamente y se confirma con una biopsia de piel. ¹⁵	Biopsia por escisión para confirmar la naturaleza benigna de la lesión.
Histopatología	Histopatología	Histopatología	Histopatología
Histológicamente similar al melanoma a pesar de ser de carácter benigno, confluencia de nidos de unión dentro de la piel inflamación linfocítica, pagetoide, con diseminación ascendente de los melanocitos. ¹³	El diagnóstico es incierto y puede realizarse una biopsia. ¹²	La acantosis nigricans se diagnostica clínicamente y se confirma con una biopsia de piel. ¹⁵	Biopsia por escisión para confirmar la naturaleza benigna de la lesión.
Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento
Escisión simple.	No requiere tratamiento, pero pueden ser extirpados con electrocauterio o láser.	No se puede tratar, puede desaparecer al tratar la causa resistencia a la insulina, control de la glucosa mediante el ejercicio y la dieta. Cremas de decoloración tópicas pueden aclarar la piel en casos menos graves. ¹⁸	Pueden tener bordes irregulares y ser asimétricas, pero no requieren ningún tipo de tratamiento.

<i>Alteraciones de la pigmentación</i>			
<i>Melanosis vulvar</i>	<i>Pigmentación</i>	<i>Vitiligo</i>	<i>Melanoma</i>
<i>Epidemiología</i>	<i>Epidemiología</i>	<i>Epidemiología</i>	<i>Epidemiología</i>
Se ha reportado en pacientes peri menopáusicas. En pacientes jóvenes se debe controlar la genodermatosis multisistémica Síndrome de Peutz Jeghers, complejo de Carney, síndrome de Noonan con lentigos múltiples, síndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba y la enfermedad de Dowling Degos que pueden asociarse con melanosis genital. ¹¹	La hipopigmentación post inflamatoria es más común en pacientes de piel oscura, no hay diferencia de género en la prevalencia ¹³ .	Alcanza una prevalencia entre 0,06% y el 2,28 % a nivel mundial. ⁸ El vitiligo se caracteriza por pérdida de la pigmentación de la piel, multifactorial, presenta máculas y parches acrómicos. ⁹	El melanoma vulvar ocurre en 10% de pacientes, es más común en ancianas y puede afectar la piel y mucosa vaginal.
<i>Presentación clínica</i>	<i>Presentación clínica</i>	<i>Presentación clínica</i>	<i>Presentación clínica</i>
La lesión suele tener bordes irregulares y mal demarcados, tiene un curso benigno, sin potencial para malignización. ¹¹	Hiperpigmentación o hipopigmentación secundaria a un daño en la membrana basal. En general es un cambio solamente en el color, sin alteraciones en el grosor de la piel. Otra manifestación del mismo tipo es la leucodermia, una despigmentación cutánea localizada producida generalmente por úlceras herpéticas o sifilíticas, sífilis secundaria, piodermitis, traumatismos. ¹³	La piel vulvar, perivulvar y perianal es el sitio de preferencia donde se encuentran las placas leucodérmicas lisas, mórbidas bien delimitadas que pueden tener un borde hiperpigmentado.	Se presenta como una pápula, mácula o nódulo asimétrico de bordes irregulares, con diámetro mayor a 5 mm. Es común encontrar las lesiones en los labios vaginales y el capuchón del clítoris.
<i>Características de la lesión</i>	<i>Características de la lesión</i>	<i>Características de la lesión</i>	<i>Características de la lesión</i>
Ubicación más común de la melanosis vulvar es en los labios menores, casi toda la vulva puede afectarse labios mayores, introito clítoris, vestíbulo y horquilla posterior. ¹¹	Máculas y parches de diferentes tonos de marrón, menos simétricos que la hiperpigmentación fisiológica, ocurren en lesiones previas o dermatosis. ¹³	Es asintomático, el cambio de color es la única patología, con el liquen escleroso hay atrofia, liquenificación y esclerosis. ¹⁴ .	En casos avanzados, se presenta como una lesión ulcerada que causa sangrado y dolor.
<i>Afectación de mucosas</i>	<i>Afectación de mucosas</i>	<i>Afectación de mucosas</i>	<i>Afectación de mucosas</i>
Si	NO	Si	Si
<i>Biopsia</i>	<i>Biopsia</i>	<i>Biopsia</i>	<i>Biopsia</i>
El diagnóstico es clínico. dermatoscópico e histopatológico. ¹¹	Si el patrón de hiperpigmentación es atípico, el diagnóstico debe ser confirmado por biopsia.	Una correcta historia clínica, examen físico suele ser suficiente para el diagnóstico, el examen se puede complementar con la lámpara de Wood, que ayuda a ver lesiones no visibles al ojo clínico, los casos dudosos merecen una confirmación histopatológica.	La biopsia es la confirmación diagnóstica, el 40% de los melanomas mucosos son amelanóticos, a diferencia del 10% de sus homólogos cutáneos, que necesitan técnicas inmunohistoquímicas especiales como la proteína S-100 que es muy sensible y el antígeno HMB45 muy específico. ¹⁶
<i>Histopatología</i>	<i>Histopatología</i>	<i>Histopatología</i>	<i>Histopatología</i>
Hay un aumento de la pigmentación confinado a lo queratinocitos y melanocitos basales dispuestos como células individuales en la unión dermoepidérmica sin evidencia de atipia citológica posterior. ¹¹	Hiperpigmentación o hipopigmentación secundaria a un daño en la membrana basal.	El estudio histopatológico presenta escasos infiltrados celulares con poco o ningún melanocito, la inmunohistoquímica son útiles para detectar melanocitos (HMB45, melan A y proteína S100). ¹⁷	-

Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento
<p>No requiere tratamiento.</p>	<p>El tratamiento de la infección activa el malestar lo minimiza en la paciente. Generalmente no es tratada, pero se puede utilizar la hidroquinona, pero elimina el pigmento epidérmico en lugar del pigmento dérmico y puede irritar la piel genital.¹³</p>	<p>El tratamiento es individualizado según la ubicación, presentación clínica y actividad de la enfermedad.¹⁴</p> <p>El efecto terapéutico de los corticosteroides en el vitiligo es la modulación e inhibición de la inflamación.¹⁹ Los corticosteroides tópicos, ya sean potentes (valerato de betametasona) o muy potentes (propionato de clobetasol), son de primera línea para el vitiligo. Las áreas expuestas al sol tienen una mejor respuesta al tratamiento, mientras que las regiones acrales generalmente exhiben una mala respuesta. Se recomiendan los corticoesteroides tópicos de alta potencia para tratar áreas pequeñas del cuerpo; en las áreas más susceptibles la cara, el cuello, los genitales o las regiones intertriginosas donde la absorción puede ser mayor y pueden presentarse más efectos secundarios, se prefieren los inhibidores tópicos de la calcine urina o los esteroides de menor potencia.¹⁵ Se recomienda la aplicación diaria de corticosteroides tópicos hasta por 3 meses. Luego se puede usar un régimen intermitente hasta por 6 meses, y si no hay respuesta después de 3-4 meses, se debe suspender la aplicación.</p>	<p>El grado de invasión en la piel y la afectación de ganglios linfáticos determina el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.</p> <p>Se debe realizar escisión de la lesión o vulvectomía y complementar con inmunoterapia (pembrolizumab, nivolumab, vemurafenib, ipilimumab)</p>

REFERENCIAS

- Cengiz FP, Emiroglu N, Wellenhof RH. Dermoscopic and clinical features of pigmented skin lesions of the genital area. *An Bras Dermatol*. 2015 Mar-Apr;90(2):178-83. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153294. PMID: 25830986; PMCID: PMC4371665.
- Sand FL, Thomsen SF. Clinician's Update on the Benign, Premalignant, and Malignant Skin Tumours of the Vulva: The Dermatologist's View. *Int Sch Res Notices*. 2017 Jul 25; 2017:2414569. doi: 10.1155/2017/2414569. PMID: 28812059; PMCID: PMC5547714.
Heller DS. Pigmented vulvar lesions--a pathology review of lesions that are not melanoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Jul;17(3):320-5. doi: 10.1097/LGT.0b013e31826a38f3. PMID: 23422641.
- Schaffer JV, Bologna JL, Hunt R. Benign pigmented skin lesions and other than melanocytic nevi (moles). In: Post TW (Ed), *Uptodate*, Waltham, MA, 2020.
- Edwards L. Pigmented vulvar lesions. *Dermatol Ther*. 2010 Sep-Oct;23(5):449-57. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01349.x. PMID: 20868400.
- Margesson, LJ. & Haefner, HK. Vulvar lesions: differential diagnosis based on morphology. In: Post TW (Ed), *Uptodate*, Waltham, MA, 2020.
- Moxley KM, Fader AN, Rose PG, Case AS, Mutch DG, Berry E, Schink JC, Kim CH, Chi DS, Moore KN. Malignant melanoma of the vulva: an extension of cutaneous melanoma? *Gynecol Oncol*. 2011 Sep;122(3):612-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.007. Epub 2011 May 14. PMID: 21570710.
- Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lanceta*. 2015; 386 : 74–84. doi: 10.1016 / S0140-6736 (14) 60763-7.
- Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, Said-Fernández SL, Sánchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, Martínez-Rodríguez HG, Vázquez-Martínez OT, Wollina U, Lotti T, Ocampo-Candiani J. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Aug;22(2):797. doi: 10.3892/etm.2021.10229. Epub 2021 May 25. PMID: 34093753; PMCID: PMC8170669.
- Brady MF, Rawla P. Acanthosis Nigricans. 2021 Mar 29. In: *Stat Pearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28613711.
- De Giorgi V, Gori A, Salvati L, Scarfi F, Maida P, Trane L, Silvestri F, Portelli F, Venturi F, Covarelli P, Massi D. Clinical and Dermoscopic Features of Vulvar Melanosis Over the Last 20 Years. *JAMA Dermatol*. 2020 Nov 1;156(11):1185-1191. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2528. PMID: 32785609; PMCID: PMC7658736.
- Vash-Margita A, Smith YR, Rabah R, Quint EH. Adolescent Vulvar Angiokeratoma Associated with Lichen Sclerosus. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019 Aug;32(4):440-442. doi: 10.1016/j.jpag.2019.04.004. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30974213.
- Venkatesan A. Pigmented lesions of the vulva. *Dermatol Clin*. 2010 Oct;28(4):795-805. doi: 10.1016/j.det.2010.08.007. PMID: 20883921.
- Abubucker S, Cohen B. Depigmented plaques on vulva. *J Fam Pract*. 2018 Mar;67(3):171-174. PMID: 29509822.
- Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Group VW. Tratamientos actuales y emergentes para el vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77 : 17-29. doi: 10.1016 / j.jaad.2016.11.010.
- Brasero Burgos J, Gómez de Vicente JM, Donis Canet FA, López-Fando Lavalle L, Jiménez Cidre MÁ, Arias Fúnez F, Lorca Álvaro J, Sánchez Gallego MD, Ruíz Hernández M, Burgos Revilla FJ. Recurrent vulvar melanoma invading urethra. Clinical case and literature review. *Urol Case Rep*. 2018 May 5;19:42-44. doi: 10.1016/j.eucr.2018.04.004. PMID: 29888188; PMCID: PMC5991307.
- Valbuena MC; Patino LA. Psoriasis lineal y vitiligo segmentario, manifestación sobrepuesta de dos enfermedades frecuentes [en línea]. *Rev Argent Dermatol* 2013;94(1). Disponible en :http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2013000100004&lng=es&nrm=iso [Consultado febrero 2018].
- Patel NU, Roach C, Alinia H, Huang WW, Feldman SR. Opciones de tratamiento actuales para la acantosis nigricans. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018; 11: 407-413.
- Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, Ezzedine K, Gauthier Y, Gawkrödger DJ, Jouary T, et al. Directrices para el tratamiento del vitiligo: consenso del foro europeo de dermatología. *Br J Dermatol*. 2013; 168 :5-19. doi: 10.1111 / j.1365-2133.2012.11197.x.
- Bleuel R, Eberlein B. Tratamiento terapéutico del vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018; 16: 1309-1313. doi: 10.1111 / ddg.13680.

CAPITULO 10

ENFERMEDAD DE PAGET

Francisco López / Elizabeth Erazo

La enfermedad de Paget es la presencia de células glandulares atípicas en el epitelio estratificado de la vulva.

Epidemiología

La enfermedad extramamaria de Paget se presenta en pacientes de edad avanzada y postmenopáusicas, con un pico de incidencia entre los 63-79 años ¹, en el epitelio escamoso de la vulva ².

Constituye del 1 al 2% de las lesiones malignas. Se origina en las glándulas apócrinas de la epidermis o en las células madre infundibulares de los folículos pilosos.

Clasificación

Se divide en enfermedad de *Paget primaria*, cuando es una lesión aislada que se origina del epitelio vulvar o *secundaria* cuando se asocia a otras neoplasias como tumores urológicos o gastrointestinales ².

La enfermedad de Paget primaria se divide en lesiones intraepiteliales preinvasores que representan más del 90% y el adenocarcinoma. El carcinoma micro invasor es cuando las células glandulares atípicas invaden <1 mm de la dermis y se considera que es un adenocarcinoma cuando invade >1 mm de la dermis.

Manifestaciones clínicas

El prurito es el síntoma más frecuente, acompañado de la sensación de quemazón e irritación de la zona vulvar. Al examen físico se observa eczema vulvar y placas eritematosas bien delimitadas con bordes sobrelevados ¹ (imagen de frutillas con crema). Se acompaña de una escama blanca delgada conocida como "escamas en glaseado de pastel" (Figura 10.1,10.2) Usualmente es multifocal y puede ocurrir en la vulva, monte de venus, área perianal e incluso parte interna de los muslos ².



Figura 10.1 Área eritemato-escamosa con zonas de hiperqueratosis

Diagnóstico

La enfermedad de Paget vulvar representa un desafío clínico, es la gran simuladora, ya que muchas otras enfermedades vulvares como la candidiasis, psoriasis, dermatitis alérgica o irritativa, dermatosis inflamatorias (liquen escleroso y liquen plano), neoplasia intraepitelial vulvar y la condilomatosis, tienen un cuadro clínico similar y si presentan con imágenes muy parecida; por lo que resulta un desafío diagnosticar esta patología.

En algunos casos los síntomas suelen estar presentes por dos años o más sin realizar un diagnóstico definitivo³.

Para el diagnóstico definitivo, el gold estándar, es la biopsia de las zonas afectadas previo a un detallado "mapeo vulvar" con la palpación que identifica nodulaciones o adenopatías inguinales. En el caso de enfermedad de Paget secundaria que proviene de un cáncer ano rectal o urológico, en el estudio de la inmunohistoquímica, las células expresan citoqueratina 20 y P63 positivo^{4,5}, estudio que permite hacer un diagnóstico diferencial entre Paget primario y secundario.



Figura 10.2 Área eritemato-escamosa con zonas de hiperqueratosis (imagen de frutilla con crema)

Tratamiento

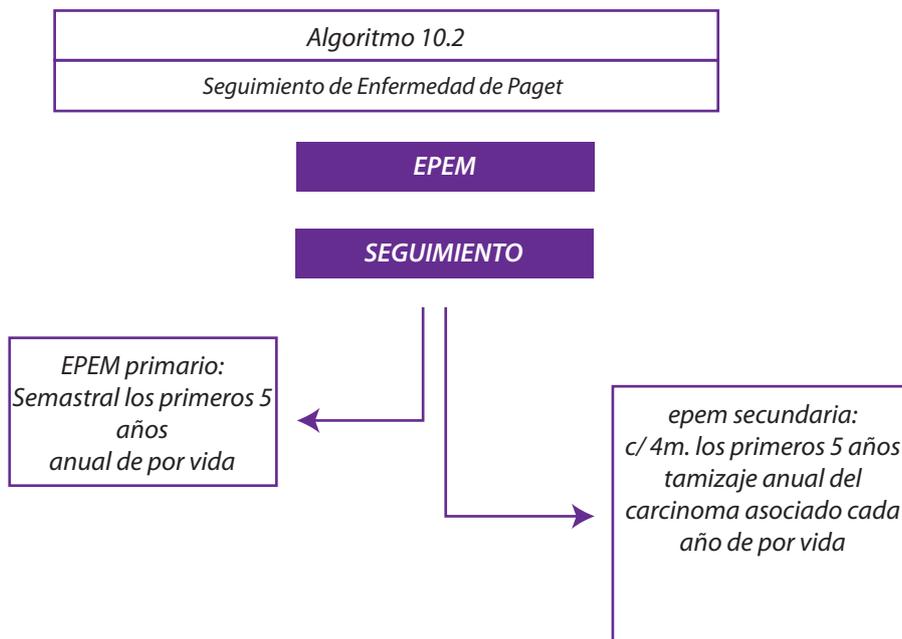
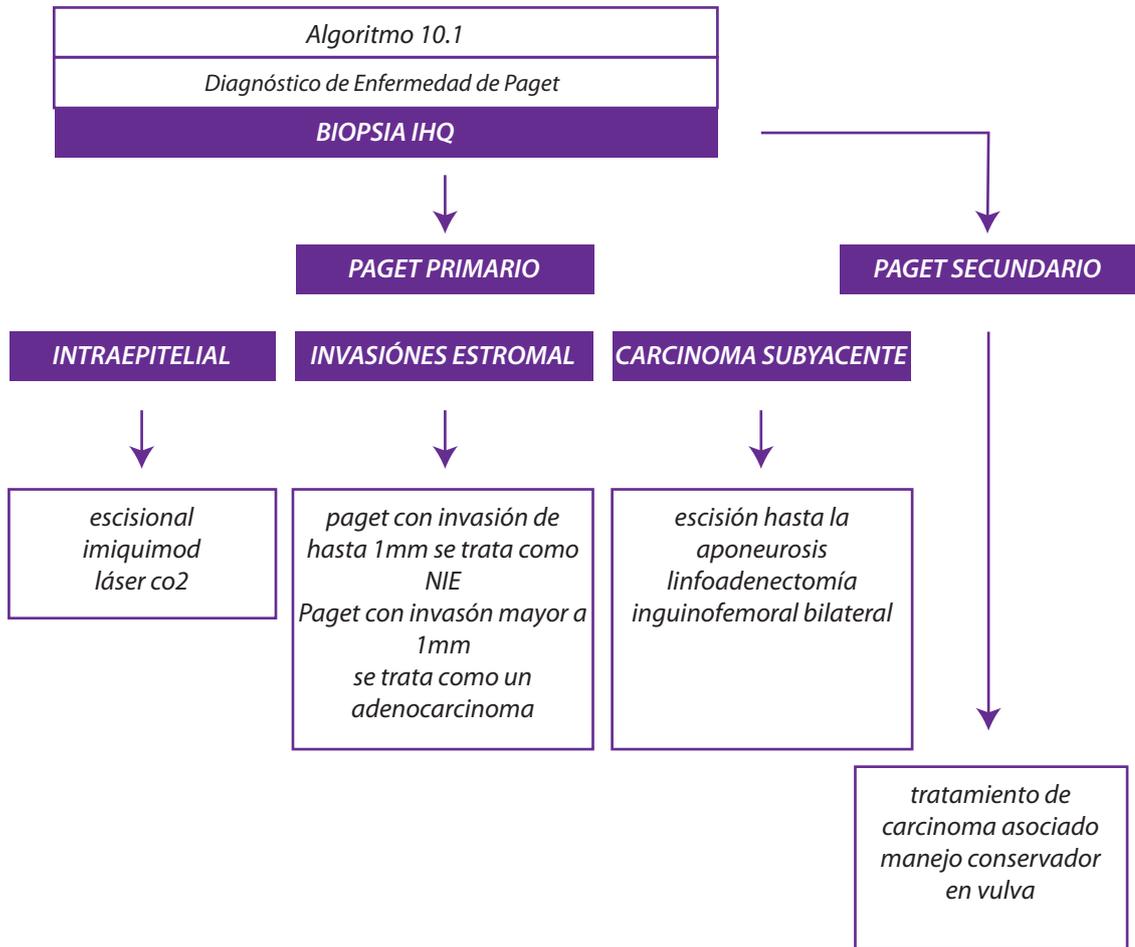
El tratamiento de la enfermedad vulvar de Paget puede ser quirúrgico o tópico. El quirúrgico es la escisión local de las lesiones con un margen de seguridad de dos cm, teniendo como objetivo preservar la funcionalidad anatómica y sexual, aunque no siempre es posible cuando las lesiones son muy extensas. Es necesario un trabajo multidisciplinario con cirugía plástica, cirugía general, en casos de que exista afectación ano rectal y acompañamiento psicológico.

El tratamiento tópico con aplicación de imiquimod al 5%, tres veces por semana o hasta resolución de la lesión (2-7 meses), con seguimientos hasta por 5 años⁶. Es el tratamiento más alentador al ser el menos destructivo, con resultados similares al tratamiento quirúrgico, pero con menor recidiva por los efectos antineoplásicos, antiangiogénicos, inmunomoduladores y también destructivos locales. Aunque este tratamiento no está aún avalado por la FDA, hay varios estudios que han demostrado su efectividad⁷, en casos de enfermedad invasiva, se puede utilizar radioterapia y quimioterapia².

Para el Paget secundario se trata el carcinoma asociado y en la vulva se realiza un tratamiento conservador.

Seguimiento

El seguimiento debe ser semestral durante los 5 primeros años y después anual, durante toda la vida. En el caso de enfermedad de Paget asociada a otro tipo de cáncer, se debe hacer seguimiento anual del carcinoma de por vida.



REFERENCIAS

1. Lopes Filho LL, Lopes IMRS, Lopes LRS, Enokihara MMSS, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease [Internet]. Vol. 90, Anais Brasileiros de Dermatologia. An Bras Dermatol; 2015 [cited 2021 Oct 20]. p. 219–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830993/>
2. van der Linden M, Meeuwis KAP, Bulten J, Bosse T, van Poelgeest MIE, de Hullu JA. Paget disease of the vulva [Internet]. Vol. 101, Critical Reviews in Oncology/Hematology. Crit Rev Oncol Hematol; 2016 [cited 2021 Oct 20]. p. 60–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26971063/>
3. De Magnis A, Checcucci V, Catalano C, Corazzesi A, Pieralli A, Taddei G, et al. Vulvar paget disease: A large single-centre experience on clinical presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. J Low Genit Tract Dis [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Oct 20];17(2):104–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23519285/>
4. Delpont ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature [Internet]. Vol. 54, Australasian Journal of Dermatology. Australas J Dermatol; 2013 [cited 2021 Oct 20]. p. 9–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22671146/>
5. Liao X, Mao W, Lin A. Perianal paget's disease co-associated with anorectal adenocarcinoma: Primary or secondary disease? Case Rep Gastroenterol [Internet]. 2014 Apr 16 [cited 2021 Oct 20];8(2):186–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24932167/>
6. Wang LC, Blanchard A, Judge DE, Lorincz AA, Medenica MM, Busbey S. Successful treatment of recurrent extramammary paget's disease of the vulva with topical imiquimod 5% cream [2]. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2021 Oct 20];49(4):769–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14512941/>
7. Marchitelli C, Peremateu MS, Sluga MC, Berasategui MT, Lopez DG, Wernicke A, et al. Treatment of primary vulvar paget disease with 5% imiquimod cream. J Low Genit Tract Dis [Internet]. 2014 Oct 10 [cited 2021 Oct 20];18(4):347–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25259595/>

CAPITULO 11

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE VULVA (VIN)

Francisco López / Irlanda Miño / Ligia Saltos / Victoria Argote / Carlos Altamirano / Elizabeth Erazo / Andrea Jaramillo

La neoplasia intraepitelial de la vulva (VIN) es la lesión precursora del carcinoma escamoso, representa más del 90% de los carcinomas de vulva (AEPCC, 2015), este porcentaje ha permanecido estable durante las tres últimas décadas, sin embargo, su precursor el VIN ha aumentado en el tiempo ¹.

Por la baja incidencia poblacional del cáncer de vulva, no se han establecido programas de cribado o screening. La recomendación es que, al hacer las pruebas de tamizaje cervical, se observe también la vulva al ojo al desnudo, sin aplicación de ácido acético, para realizar un diagnóstico temprano de las lesiones intraepiteliales.

Las lesiones pre cancerígenas de la vulva tienen una etiopatogenia dual y una clasificación dicotómica que la diferencia de las lesiones pre cancerígenas de cérvix, vagina y ano; por lo que el diagnóstico, manejo, tratamiento y seguimiento de estas lesiones es un desafío para los ginecólogos.

La Sociedad internacional para el estudio de enfermedades vulvares (ISSVD), actualizó la clasificación de la neoplasia intraepitelial vulvar en el 2015, como lesiones vulvares escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) y bajo grado (LSIL) ² y VIN diferenciado.

<i>Tabla 11.1</i>
<i>Clasificación de la Neoplasia Vulvar Intraepitelial según la ISSVD 2015</i>
<i>LSIL: VIN I usual no se lo debe tratar (VIN I - etiopatogenia HPV)</i>
<i>HSIL: VIN usual (VIN II y VIN III - etiopatogenia HPV)</i>
<i>VIN diferenciado relacionado con el liquen escleroso y el liquen plano</i>

El VIN usual o HSIL (VIN II y VIN III) tiene como etiología la infección por VPH, generalmente relacionada con el serotipo 16 (77.2%) VPH 33 (10.6%) y VPH 18 (2,6%) ³. Se presenta en mujeres jóvenes, es el más común, tiene menos probabilidades de progresión a carcinoma escamoso de vulva ⁴. Al VIN I se le considera una infección citopática viral transitoria por lo que se no se debe aplicar ningún tratamiento, el VIN usual o HSIL comprende únicamente al VIN II y VIN III.

El VIN diferenciado tiene como etiopatogenia las dermatosis, principalmente el liquen escleroso y en menor proporción el liquen plano que son los verdaderos precursores del carcinoma escamoso de la vulva y se presenta en pacientes de edad avanzada, generalmente más de 60 años ⁵.

Factores de riesgo

- Papiloma virus: el VPH es la principal causa de HSIL. Se puede asociar con una afectación sincrónica de cérvix y vagina ⁶.
- Las dermatosis vulvares, sobre todo el liquen escleroso en pacientes mayores de 60 años es el principal factor de riesgo para desarrollo de VINd no asociado a VPH ⁷.
- El tabaco se ha asociado con progresión de las lesiones vulvares y recurrencia de la enfermedad ⁸.
- Inmunodeficiencia: pacientes con HIV tienen mayor incidencia de HSIL ⁹.
- Otros factores de riesgo de lesiones vulvares incluyen edad mayor de 50 años, inicio temprano de las relaciones sexuales, antecedentes de vaginitis atrófica, bajo nivel educativo, liquen simple crónico, inmunosupresión ¹⁰.

Manifestaciones clínicas

El VIN usual y el VIN diferenciado son de la misma familia (VIN) pero tienen manifestaciones clínicas diferentes y un diferente comportamiento biológico.

El HSIL o VIN usual, se presenta con lesiones multicéntricas y multifocales, pueden ser de diferentes colores; blancas, rojas, grisáceas, color piel (Figura 11.1,11.2), es de tipo verrugoso, basaloide o mixto y se asocia a la infección por VPH, sobre todo en pacientes jóvenes ⁴.



Figura 11.1. Lesiones multifocales en la vulva
Foto cortesía:
Dra. Natalia Perez



Figura 11.2. Pápulas color gris multicéntricas. (No afecta la anatomía de la vulva)
Foto cortesía:
Dra. Claudia Marchitelli

En el VIN diferenciado las lesiones son únicas y sobreelevadas. Se asientan sobre el liquen escleroso. Son de un solo color, blancas, sobre elevadas. Es importante reconocer al examen físico la alteración de la anatomía vulvar producto del liquen escleroso. El síntoma más importante es el prurito vulvar y la dispareunia. (Figura 11.3)

Las úlceras, nodulaciones y escoriaciones, tanto en el VIN diferenciado como en el VIN usual, son signos de alarma de invasión superficial o de carcinoma escamoso de la vulva ^{11, 12}.



Figura 11.3 Lesión blanca sobreelevada que cubre el capuchón del clítoris
Foto cortesía: Dra. Claudia Marchitelli



Figura 11.4 Lesión blanca sobreelevada relacionada con vin diferenciado
Foto cortesía: Dra. Claudia Marchitelli

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se basa en los antecedentes de la paciente, incluyendo historia previa de verrugas genitales, neoplasia intraepitelial cervical o HSIL vulvar. Se recomienda hacer el examen vulvar con luz natural, al ojo al desnudo o con una lupa (no es necesario un colposcopio) sin utilizar ácido acético, ya que conlleva a sobre diagnósticos y sobre tratamientos.

Las lesiones unifocales, blancas y sobreelevadas sobre el liquen escleroso que se presentan en el VIN diferenciado, en mujeres mayores, son las que presentan mayor riesgo de desarrollar un cáncer de vulva. Las lesiones multifocales y multicéntricas que se presentan en el H-SIL, en mujeres jóvenes tienen menor riesgo de progresión a cáncer ⁴.

El diagnóstico definitivo es morfológico, con biopsia y análisis histopatológico. En el caso del VIN diferenciado (placas blancas sobre elevadas) la biopsia tiene que llegar hasta el tejido celular subcutáneo y se la debe hacer con un punch que abarque todas las capas ¹³. En el caso del VIN usual se puede hacer con una pinza de biopsia de cérvix (Pinza Tischler) o con una tijera.

El P16 es un biomarcador que se utiliza en presencia de simuladores, lesiones intermedias tipo VIN II y/o cuando NO hay una concordancia del diagnóstico clínico e histopatológico. No se lo debe realizar si es un LSIL ¹⁴ ya que al contrario de aclarar el diagnóstico puede crear confusión.

Las mutaciones del P53 suelen estar presentes en el carcinoma de vulva y en VIN diferenciado y sirven para determinar el pronóstico ¹⁵, aunque tiene limitaciones para reconocer el dVIN en condiciones liquenoides ³.

La prueba del DNA VPH de alto riesgo no tiene validez para el pronóstico del VIN usual ni el VIN diferenciado, por lo que no hay que solicitarla. En el HSIL o VIN usual, el diagnóstico histopatológico/morfológico, cuando se encuentran afectados 2/3 y 3/3 del epitelio estratificado, el diagnóstico es más sencillo, pero en el VIN diferenciado el diagnóstico es complejo, por lo que son necesarios patólogos entrenados en vulva para realizar este estudio.

A las mujeres con VIN usual HSIL que tienen antecedentes de verrugas perianales y con receptividad del coito anal, se debe realizar una anoscopia ¹⁶.

<i>Tabla 11.2</i>		
<i>Diferencias entre VIN usual y el VIN diferenciado</i>		
CLINICA	VIN USUAL	VIN DIFERENCIADO
EDAD	<i>Pacientes jóvenes</i>	<i>Carcinoma subyacente</i>
ETIOPATOGENIA	<i>VPH dependientes</i>	<i>Carcinoma subyacente</i>
INMUNODEPRESIÓN	<i>+</i>	<i>Carcinoma subyacente</i>
LESIÓN	<i>Multicéntrica</i>	<i>Carcinoma subyacente</i>
PRONOSTICO	<i>Bueno</i>	<i>Carcinoma subyacente</i>
EPIDEMIOLOGÍA	<i>Menores riesgo de progresión 3,5% más frecuentes</i>	<i>Mayor riesgo de proyección 32,8% menos frecuentes</i>
MARCADORES MOLECULARES	<i>P16</i>	<i>Mutación P53</i>

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es prevenir el desarrollo de carcinoma escamoso vulvar, disminuir la presencia de los síntomas, evitar las recidivas y preservar la anatomía y función vulvar ¹² Para elegir el tratamiento es primordial diferenciar el tipo de VIN entre el H-SIL y el VIN diferenciado ya que este último es el precursor más importante del cáncer de vulva ⁴. Las lesiones multifocales de VIN usual tienen mayor riesgo de recidiva y progresión, y plantean mayores dilemas terapéuticos que las lesiones unifocales.

En mujeres embarazadas con H-SIL la conducta es expectante siempre que se descarte enfermedad invasora, porque en el 80% la lesión desaparece luego del primer año postparto. Si la lesión persiste luego de este período de tiempo es necesario tratarla ¹².

El tratamiento de elección para el HSIL es lo más conservador posible. Se recomienda utilizar el Imiquimod tópico al 5%, tres veces por semana hasta que desaparezca la lesión. Es importante indicar a la paciente, que al día siguiente de la aplicación debe lavarse la zona tratada. La efectividad del Imiquimod varía del 35% al 81%, teniendo respuesta total hasta en el 58% de casos y respuesta parcial en el 25% de casos en fumadoras, inmunosuprimidas o por falta de adherencia al tratamiento. La eficacia de la crema tópica de Imiquimod al 5% es similar a la de la vaporización con láser de CO2 ¹⁷.

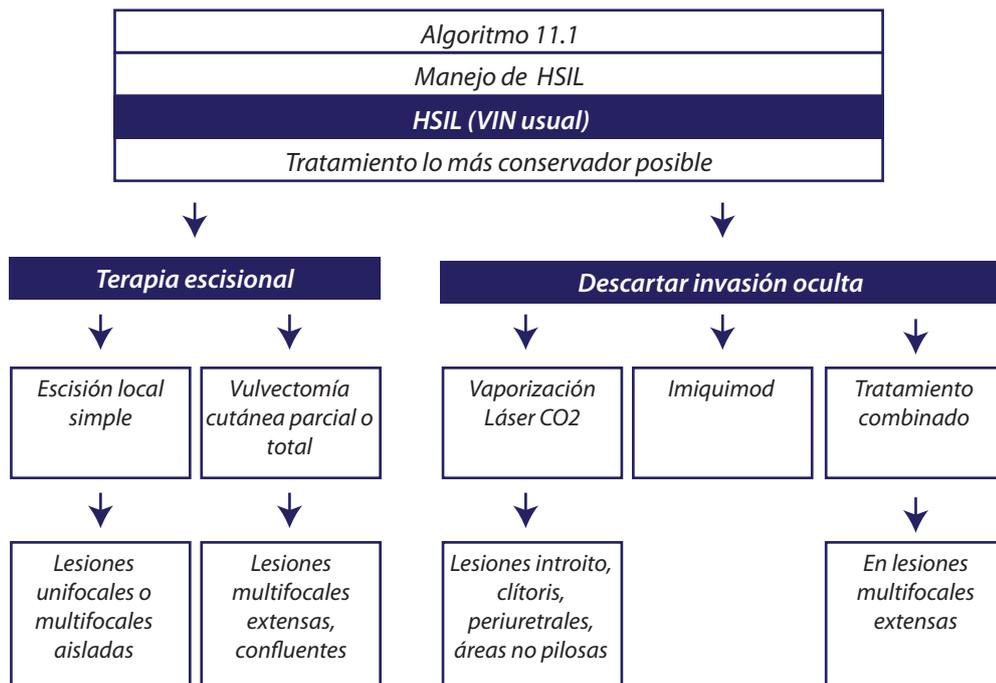
Otras posibilidades de tratamiento son: la vaporización o resección con láser CO₂, leep, bisturí, la utilización de fotodinámica y otras ^{2,12,18}.

La vaporización con láser de CO₂ en HSIL se utiliza una vez descartada la invasión, en áreas localizadas en introito o zonas no pilosas. Este procedimiento está recomendado cuando las lesiones son multifocales y extensas ¹⁹.

El tratamiento combinado para el H-SIL (VIN usual) (Escisión + láser CO₂ o escisión + imiquimod) está indicado en lesiones muy extensas o multifocales que involucran áreas lesionales mucocutáneas, áreas con riesgo de infiltración oculta o áreas pilosas en las que es más difícil el tratamiento destructivo ¹².

El leep, se utiliza en lesiones pequeñas y la profundidad de la resección, debe alcanzar hasta la dermis reticular con un margen de piel normal de 0,5 mm alrededor de la lesión ¹².

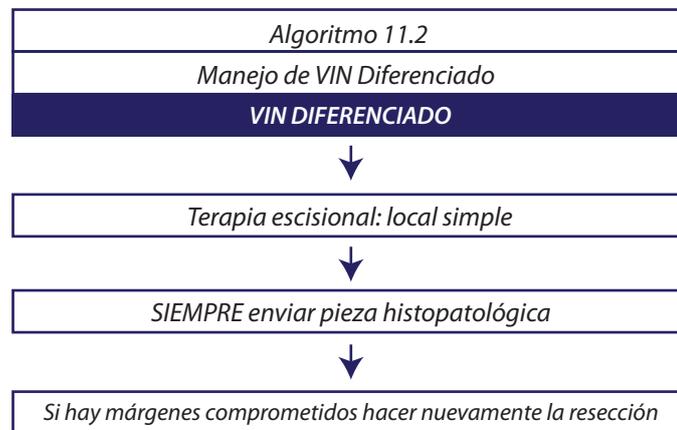
Si se sospecha de cáncer oculto a pesar de un diagnóstico en un VIN usual por biopsia, la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección ²⁰.



Modificado de Marchitelli 2018

En el VIN diferenciado el único tratamiento de elección es la escisión quirúrgica en todos los casos, con márgenes de seguridad incluyendo el tejido celular subcutáneo. Se debe enviar la muestra a histopatología para descartar invasión. No se debe tratar con tratamientos tópicos o terapia ablativa debido al alto riesgo de progresión a cáncer ¹⁰.

La terapia fotodinámica (TFD) con inyección de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico intralesional se ha usado para el tratamiento del H-SIL en lesiones unifocales, pero solo en el ámbito de la investigación por lo que su uso, en la práctica médica general, es limitado. Tratar las lesiones dermatológicas como el liquen escleroso con corticoides disminuye el riesgo de que estas patologías se conviertan en VIN diferenciado y progresen a cáncer de vulva ²¹.



Márgenes comprometidos

Si en la pieza quirúrgica, en el VIN diferenciado hay márgenes comprometidos, es necesario realizar nuevamente una escisión. En el HSIL, si el tratamiento fue con escisión y los márgenes en el estudio histopatológico son comprometidos, se realiza un examen vulvar de la lesión y si no se visualiza patología pasa a controles según el protocolo.

La tasa de recurrencia del VIN oscila entre el 20-50%, es decir, alrededor del 1/3 y, esta es independiente de la modalidad terapéutica utilizada ²².

Los factores que aumentan el riesgo de recurrencia son: ser fumadora, mayor de 50 años, tener lesiones extensas, márgenes positivos en la pieza de escisión, lesiones multifocales o multicéntricas y la inmunosupresión ¹².

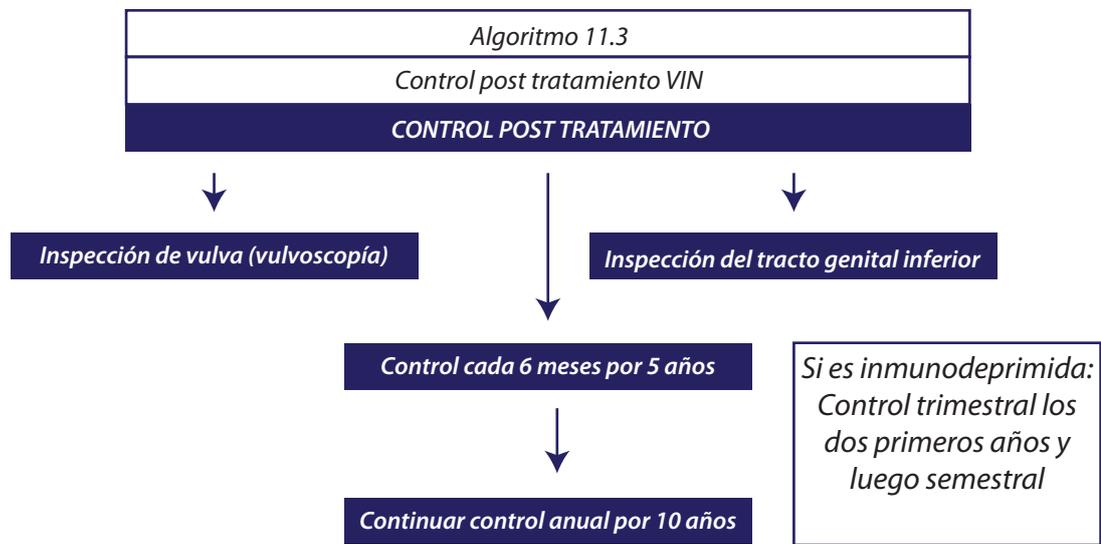
Manejo en pacientes inmunocomprometidas

La incidencia y la prevalencia de la infección por el VPH es mayor en las pacientes portadoras del VIH, ya que el virus favorece la penetración del VPH en la célula ²³. La efectividad de los resultados del tratamiento se miden de acuerdo con los años libres de enfermedad, a la recurrencia y a las tasas de fracaso, que varían de acuerdo con el estado inmunológico de la paciente ²⁴. Según un estudio de Elliot M. y colaboradores, en pacientes inmunodeprimidas el seguimiento debe ser trimestral en los dos primeros años y a partir del tercer año semestral ²⁵.

Seguimiento

La tasa de recurrencia post vulvectomía total por HSIL VIN3 es del 19%, post vulvectomía parcial es del 18%, post escisión local es del 22% y post vaporización con láser del 23%. La progresión al cáncer ocurre al menos un año después del tratamiento inicial en el 5,8% de las pacientes tratadas ²⁶.

Por la alta tasa de recurrencia y el riesgo de cáncer de vulva a lo largo de su vida, se recomienda seguimiento del VIN a largo plazo después del tratamiento (que incluye la inspección visual de la vulva y todo el tracto anogenital) cada 6 meses por un período de 5 años y luego de este período revisión anual por un mínimo de 10 años ¹². En otros centros como en el servicio de patología vulvar del Hospital Italiano de Buenos Aires, recomiendan hacer el seguimiento de por vida. El seguimiento a largo plazo permite un diagnóstico precoz de la recidiva ¹⁹.



Guidelines AEPC. 2015

REFERENCIAS

1. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges [Internet]. Vol. 48, Pathology. Pathology; 2016 [cited 2021 Oct 20]. p. 291–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113549/>
2. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. J Low Genit Tract Dis [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Oct 20];20(1):11–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26704327/>
3. Dasgupta S, Ewing-Graham PC, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, van Doorn HC, Noordhoek Hegt V, et al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma – histology and biomarkers: A systematic review [Internet]. Vol. 147, Critical Reviews in Oncology/Hematology. Crit Rev Oncol Hematol; 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058913/>
4. Preti M, Iqidbashian S, Costa S, Cristoforoni P, Mariani L, Origoni M, et al. VIN usual type - From the past to the future [Internet]. Vol. 9, ecanermedicalscience. Ecanermedicalscience; 2015 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987900/>
5. Pérez-López FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in women: a review [Internet]. Vol. 20, Climacteric. Climacteric; 2017 [cited 2021 Oct 20]. p. 339–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28661705/>
6. Wilkinson EJ. The Histopathology of Vulvar Neoplasia. Glob Libr Women's Med. 2009;
7. Jones RW. Vulval intraepithelial neoplasia: Current perspectives [Internet]. Vol. 22, European Journal of Gynaecological Oncology. Eur J Gynaecol Oncol; 2001 [cited 2021 Oct 20]. p. 393–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874067/>
8. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British association of dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010 [Internet]. Vol. 163, British Journal of Dermatology. Br J Dermatol; 2010 [cited 2021 Oct 20]. p. 672–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20854400/>
9. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: A prospective cohort study. Lancet [Internet]. 2002 Jan 12 [cited 2021 Oct 20];359(9301):108–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11809252/>
10. Xiao X, Meng YB, Bai P, Zou J, Zhang Y, Bui Nguyen TM, et al. Vulvar cancer in China: Epidemiological features and risk analysis. J Cancer [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 20];8(15):2950–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28928886/>
11. Van Esch EMG, Dam MCI, Osse MEM, Putter H, Trimbos BJBZ, Fleuren G, et al. Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 20];23(8):1476–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24257562/>
12. Christine H Holschneider. Vulvar squamous intraepithelial lesions (vulvar intraepithelial neoplasia) [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/vulvar-squamous-intraepithelial-lesions-vulvar-intraepithelial-neoplasia?search=Vulvar squamous intraepithelial lesions \(vulvar intraepithelial neoplasia\)&source=search_result&selectedTitle=1~63&usage_type=default&display](https://www.uptodate.com/contents/vulvar-squamous-intraepithelial-lesions-vulvar-intraepithelial-neoplasia?search=Vulvar%20squamous%20intraepithelial%20lesions%20(vulvar%20intraepithelial%20neoplasia)&source=search_result&selectedTitle=1~63&usage_type=default&display)
13. Leroy JL, Vinatier D, Collier F, Thomas P. Diagnostic d'une néoplasie intraépithéliale vulvaire (VIN) [Internet]. Vol. 36, Gynecologie Obstetrique et Fertilité. Gynecol Obstet Fertil; 2008 [cited 2021 Oct 20]. p. 190–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18272417/>
14. Santos M, Montagut C, Mellado B, García Á, Ramón Y Cajal S, Cardesa A, et al. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva. Int J Gynecol Pathol [Internet]. 2004 Jul [cited 2021 Oct 20];23(3):206–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15213596/>
15. Nogueira MC, Guedes Neto EDP, Rosa MW, Zettler E, Zettler CG. Immunohistochemical expression of p16 and p53 in vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva. Pathol Oncol Res [Internet]. 2006 [cited 2021 Oct 20];12(3):153–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16998595/>

16. Chin-Hong P V., Kwak EJ. Human papillomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Oct 20];13(SUPPL.4):189–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465011/>
17. De Figueiredo E Silva Rama AL, De Gois Speck NM, De Carvalho CRN, Schimidt MA, Ribalta JCL. Imiquimod cream and CO2 laser vaporization in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) 2/3 treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 20];38(3):368–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29693875/>
18. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the college of american pathologists and the american society for colposcopy and cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 Oct 20];136(10):1266–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22742517/>
19. Ordi J, Torné A, Jou Collell P, Pahisa J, Lejárcegui Fort J, Puig-Tintoré L. Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). *Progresos Obstet y Ginecol* [Internet]. 2002 [cited 2021 Oct 20];45(11):487–96. Available from: <https://medes.com/publication/7121>
20. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 5;2016(1).
21. Jonathan S Berek AK. Vulvar cancer: Epidemiology, diagnosis, histopathology, and treatment [Internet]. *UpToDate*. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vulvar-cancer-epidemiology-diagnosis-histopathology-and-treatment?search=Vulvar+cancer:Epidemiology,diagnosis,histopathologyand treatment.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
22. Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM, Munsell MF, Frumovitz M, Brown J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): Comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. In: *Gynecologic Oncology* [Internet]. *Gynecol Oncol*; 2012 [cited 2021 Oct 20]. p. 312–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22867736/>
23. Konopnicki D, Wit S De, Clumeck N. HPV and HIV coinfection: a complex interaction resulting in epidemiological, clinical and therapeutic implications. <http://dx.doi.org/10.2217/fvl1369> [Internet]. 2013 Aug 27 [cited 2021 Oct 20];8(9):903–15. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fvl.13.69>
24. Ayakannu T, Murugesu S, Taylor AH, Sokhal P, Ratnasekera L, Wilhelm-Benartzi CSM, et al. The Impact of Focality and Centricity on Vulvar Intraepithelial Neoplasia on Disease Progression in HIV+ Patients: A 10-Year Retrospective Study. *Dermatology* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Oct 20];235(4):327–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256169/>
25. Dynamed. Vulvar intraepithelial neoplasia [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/vulvar-intraepithelial-neoplasia-vin>
26. Fehr MK, Baumann M, Mueller M, Fink D, Heinzl S, Imesch P, et al. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 20];24(3):236–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23875073/>

CAPITULO 12

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE VAGINA (VaIN)

Francisco López

Factores de riesgo

La neoplasia intraepitelial de vagina es una enfermedad infrecuente en relación con la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y vulvar. Representa menos del 1% de las lesiones premalignas del tracto genital inferior¹. Es más común en mujeres peri menopáusicas y menopáusicas, entre los 43 y 60 años², aproximadamente del 2 al 8% de casos progresan a carcinoma invasivo³.

Clasificación

La clasificación igual que con el CIN es en tres categorías, VaIN 1, VaIN 2, VaIN 3. El VaIN 1 implica la afectación de 1/3 del epitelio, el VaIN 2 de los 2/3 y el VaIN 3 afecta todo el grosor epitelial e incluye también el carcinoma in situ.

La clasificación LAST del 2012, divide al VaIn en: LSIL, lesiones de bajo grado (VaIn 1) y HSIL, lesión de alto grado (VaIN 2 y VaIN 3) al VaIn 2 cuando hay dudas histológicas, se solicita estudios moleculares para ubicarlo como HSIL o LSIL⁴.

Factores de riesgo

- Infección por virus del papiloma humano: En un estudio realizado a nivel mundial en el 2014 se detectó al VPH en 96% de lesiones VaIn 2 y VaIn 3, el genotipo 16 fue el más común⁵. Es fundamental reconocer que el VaIn está, estrictamente relacionado con la presencia de lesiones neoplásicas en otras partes del tracto genital, como lesiones en cérvix y vulva³.
- Exposición durante el desarrollo fetal a dietilestilbestrol.
- Historia de condilomas vulvares y vaginales.
- Historia de neoplasia intraepitelial cervical.
- Inmunodeficiencias.
- Tabaco.

Manifestaciones clínicas

El VaIN usualmente es asintomático, se diagnostica cuando las pacientes tienen un papanicolaou anormal, sin lesiones en cervicales o en raras ocasiones presentan sangrado postcoital y secreción vaginal. La mayoría de las lesiones se localizan en el tercio superior de vagina y son multicéntricas y multifocales, hasta en el 50% de pacientes⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico suele ser incidental cuando se realiza tamizaje para otras patologías como cáncer cervical, seguimiento de pacientes con antecedentes de CIN o cáncer anogenital. Es importante realizar un examen físico exhaustivo identificando posibles lesiones en el fórnix vaginal y por detrás del cérvix; así como también, lesiones entre los pliegues de las paredes vaginales. Lamentablemente, en el examen especular muchas veces se observa solamente el cérvix, ignorando las paredes vaginales.

La colposcopia es muy útil en el diagnóstico y se recomienda colocar ácido acético o yodo (test de Schiller) para facilitar la identificación de lesiones y toma de biopsia. El análisis histopatológico e inmunohistoquímico ayuda a confirmar el tipo de VaIN ⁷. La citología vaginal se recomienda cuando hay una citología cervical alterada con cérvix sano, en pacientes post histerectomía por cáncer cervical o pacientes que han recibido radiación en el área genital. La identificación clínica de lesiones es fundamental como primer paso en el diagnóstico del VaIN.

<i>Tabla 12.1</i>	
<i>Clasificación colposcópica de VaIN ⁸</i>	
<i>Evaluación general</i>	<i>Adecuada/inadecuada a causa de inflamación, sangrado, cicatriz, zonas de transformación</i>
Grado 1 (menor) (Figura 10.1)	Epitelio con lesiones acetoblancas delgadas Puntillado fino Mosaico fino
Grado 2 (Mayor) (Figura 10.2)	Epitelio con lesiones acetoblancas densas Puntillado grueso Mosaico grueso
Grado 2 (Mayor) (Figura 10.2)	Vasos atípicos Signos adicionales: vasos delgados, superficie irregular, lesiones exofíticas Necrosis, ulceración, tumoración nodular

Fuente: Clasificación de Rio 2011



Figura 12.1 Epitelio acetoblanco delgado, mosaico fino en pared lateral de vagina
Foto cortesía: Dra. Montserrat Cararach



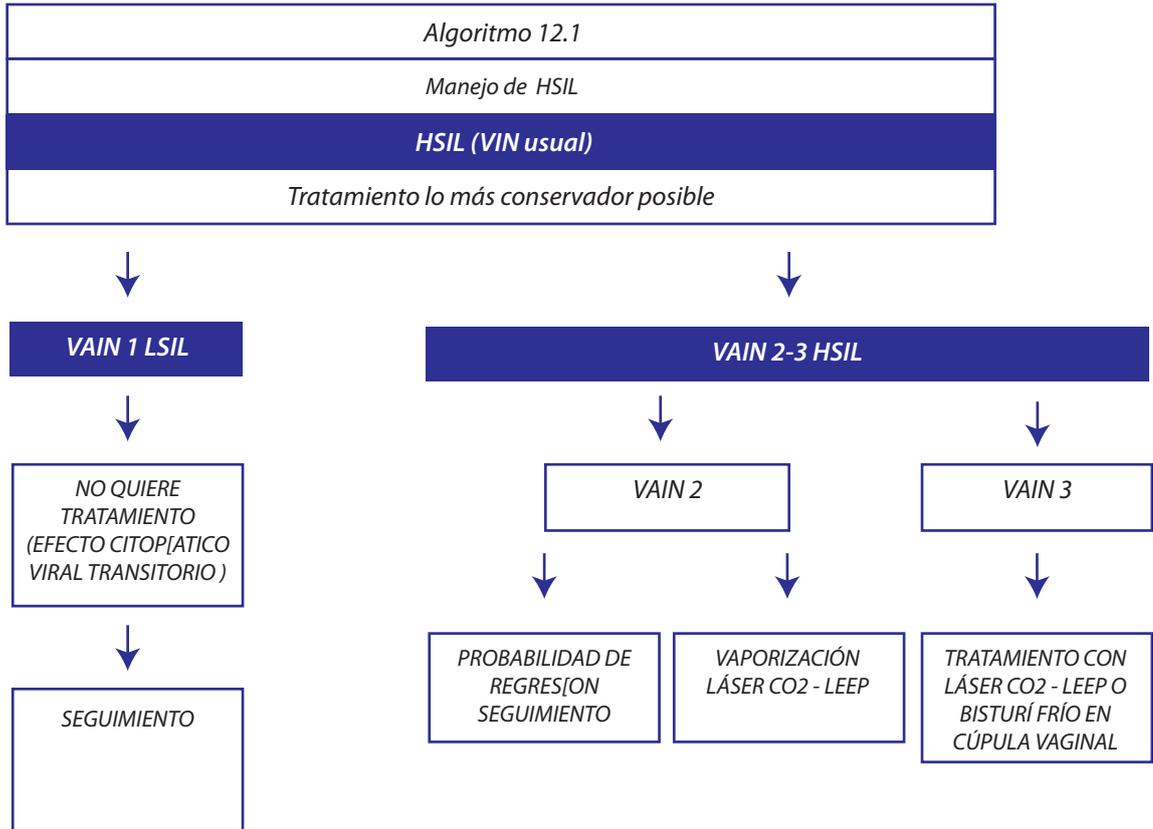
Figura 12.2 Epitelio acetoblanco denso hacia fondos de saco vaginal.
Foto cortesía: Dra. Montserrat Cararach

Tratamiento

- LSIL, VaIN de bajo grado: Estas lesiones suelen ser benignas y tienen poca capacidad de progresión a cáncer, no se recomienda instaurar tratamiento, pero sí realizar seguimiento riguroso con papanicolau y citología cervical anual durante dos años. Si los resultados son anormales se debe hacer una colposcopia⁷.
- HSIL, VaIN de alto grado: Se debe tratar mediante vaporización o escisión quirúrgica Láser CO2, terapia ablativa, medicamentos tópicos. Los rangos de curación son similares para todas las terapias⁹ y para escoger el tratamiento adecuado, se debe tomar en cuenta la expansión de las lesiones, falla de tratamientos previos y comorbilidades de la paciente.
- Escisión quirúrgica localizada: Es la primera línea de tratamiento en pacientes con VaIN 3 en cúpula vaginal, debido a la presencia de lesiones invasivas ocultas en el 10% de los casos¹⁰.
- La vaporización con láser CO2 se recomienda cuando la lesión se puede visualizar claramente y en lesiones multifocales para conservar la anatomía normal⁷.
- La terapia tópica con imiquimod al 5% ha ganado gran aceptación en la actualidad, debe colocarse 3 veces a la semana, por un total de 8 semanas o hasta la desaparición de las lesiones. Se obtienen tasas de respuesta de hasta el 77%¹¹, sin embargo, una de las mayores desventajas es la dificultad de la aplicación, ya que la paciente no puede ver las lesiones y muchas de ellas se encuentran en zonas de difícil localización, por lo que no es la primera línea de tratamiento.

Seguimiento

Se debe realizar seguimiento con citología cada 6 meses, por dos años y después anualmente. La colposcopia se debe realizar, si la paciente tiene alguna anomalía citológica o VPH positivo.



REFERENCIAS

1. Lamos C, Mihaljevic C, Aulmann S, Bruckner T, Domschke C, Wallwiener M, et al. Detection of human papillomavirus infection in patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *PLoS One* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Oct 20];11(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27907089/>.
2. So KA, Hong JH, Hwang JH, Song SH, Lee JK, Lee NW, et al. The utility of the human papillomavirus DNA load for the diagnosis and prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2021 Oct 20];20(4):232–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20041100/>.
3. Gunderson CC, Nugent EK, Elfrink SH, Gold MA, Moore KN. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 20];208(5):410.e1-410.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23380265/>.
4. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the college of american pathologists and the american society for colposcopy and cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 Oct 20];136(10):1266–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22742517/>.
5. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quirós B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: A worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 20];50(16):2846–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25155250/>.
6. Boonlikit S, Noinual N. Vaginal intraepithelial neoplasia: A retrospective analysis of clinical features and colpohistology. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Oct 20];36(1):94–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20178533/>.
7. Christine H Holschneider JSB. Vaginal intraepithelial neoplasia [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/vaginal-intraepithelial-neoplasia?search=Vaginal intraepithelial neoplasia&source=search_result&selectedTitle=1~23&usag_e_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/vaginal-intraepithelial-neoplasia?search=Vaginal%20intraepithelial%20neoplasia&source=search_result&selectedTitle=1~23&usag_e_type=default&display_rank=1)
8. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy [Internet]. Vol. 120, *Obstetrics and Gynecology. Obstet Gynecol*; 2012 [cited 2021 Oct 20]. p. 166–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914406/>
9. Gurumurthy M, Cruickshank ME. Management of vaginal intraepithelial neoplasia [Internet]. Vol. 16, *Journal of Lower Genital Tract Disease. J Low Genit Tract Dis*; 2012 [cited 2021 Oct 20]. p. 306–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22460272/>
10. Sopracordevole F, De Piero G, Clemente N, Buttignol M, Manciola F, Di Giuseppe J, et al. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Histopathological Upgrading of Lesions and Evidence of Occult Vaginal Cancer. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Oct 20];20(1):70–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26461231/>
11. Tranoulis A, Laios A, Mitsopoulos V, Lutchman-Singh K, Thomakos N. Efficacy of 5% imiquimod for the treatment of Vaginal intraepithelial neoplasia—A systematic review of the literature and a meta-analysis [Internet]. Vol. 218, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2017 [cited 2021 Oct 20]. p. 129–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28985547/>.

CAPITULO 13

CÁNCER DE VULVA

Samanda Romero

Epidemiología

El cáncer de vulva no es muy frecuente dentro de los cánceres ginecológicos, ocupa el 4to puesto después del cáncer de cérvix, ovario, vagina y representa el 6% dentro de las neoplasias malignas del tracto genital femenino¹. En los Estados Unidos se ha reportado, aproximadamente 6100 casos y 1500 muertes por año². A pesar de que la incidencia de cáncer de vulva es baja (2,2 x 100.000), en la última década ha aumentado el diagnóstico de cáncer de vulva, sobre todo en mujeres jóvenes³. Además, hay que considerar que las mujeres con un estadio temprano tienen un pronóstico favorable, mientras que las mujeres con estadios avanzados tienen una pobre respuesta al tratamiento y de ahí la importancia de su estudio⁴. El tipo histológico más común de cáncer de vulva es en escamoso 90% (VSCC), los otros tipos histológicos corresponden a melanoma, carcinoma de células basales, adenocarcinoma de la glándula de Bartholino, sarcoma, y enfermedad de Paget invasor⁵.

Etiopatogenia

El carcinoma escamoso de vulva (VSCC) representa más del 90% de los cánceres de vulva. Las lesiones precancerígenas de vulva VIN, tienen una etiopatogenia dual y una clasificación dicotómica. El comportamiento biológico y el pronóstico es diferente en cada una de ellas.

Hay dos tipos de neoplasia intraepitelial VIN. El HSIL – VIN usual, relacionado con la infección por el papiloma virus, y el VINd, relacionado con las dermatosis, principalmente con el líquen escleroso que es el verdadero precursor del carcinoma escamoso de vulva.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para cáncer de vulva son: tabaquismo, inmunodeficiencia, VPH, edad avanzada, número de parejas sexuales, trastornos epiteliales no neoplásicos, exposición tópica al arsénico, y mujeres del grupo A.

Presentación clínica

La mayoría de las mujeres presentan una lesión vulvar que puede ser observada por el médico o reportada por la propia paciente. La sintomatología suele ser variada como prurito vulvar, sangrado, o secreción vaginal, aunque en algunas mujeres también puede ser asintomática. La presencia de dolor vulvar, disuria, disquecia, hemorragia rectal, ganglios inguinales positivos, o edemas en miembros inferiores son síntomas menos frecuentes y están asociados a enfermedad avanzada⁵.

En relación con la lesión vulvar pueden presentarse como placas, úlceras, masa vulvar unifocal en los labios mayores; los labios menores, el perineo, el clítoris y el monte de Venus afectados con menos frecuencia. Aunque, la localización de las lesiones en las últimas décadas parece haber cambiado de los labios a la zona entre el clítoris y la

uretra⁶. En el 10% de los casos, la lesión es demasiado extensa para determinar el sitio real de origen⁷. En el 5% de los casos las lesiones son multicéntricas, es decir, relacionadas con otras lesiones del tracto genital inferior, por lo tanto, es importante evaluar también cuello uterino, vagina y región perianal. En el 22% de los casos, en una neoplasia maligna vulvar, se encuentra con mayor frecuencia de forma sincrónica una neoplasia cervical⁸.

Finalmente, las zonas que nos resulten sospechosas deben ser biopsiadas bajo anestesia local. El resultado de la biopsia es que nos dará el diagnóstico definitivo de cáncer de vulva.

Diagnóstico

Al realizar la evaluación diagnóstica de una paciente con sospecha de cáncer vulvar, se debe tomar en cuenta algunos puntos muy importantes como los antecedentes que tiene la paciente, sumado a los factores de riesgo y la sintomatología asociada a cáncer de vulva. Una vulvoscopía a simple vista, con buena iluminación, prestando atención a la inspección y palpación de la vulva en busca de lesiones, cambios de color de la piel de la vulva, presencia de masas o ulceraciones, permite tener un diagnóstico; además se debe realizar un examen pélvico completo y palpar la ingle. Como se había mencionado las lesiones pueden ser únicas o múltiples y la apariencia puede cambiar. Las áreas sugestivas de carcinoma de células escamosas pueden presentarse como pápulas, nódulos o placas firmes, blancas, rojas o del color de la piel. Además, exhibir erosión o ulceración. La superficie suele ser friable, pueden ser lesiones exofíticas o endofíticas (Figuras 13.1, 13.2)⁵.

Finalmente, las zonas que nos resulten sospechosas deben ser biopsiadas bajo anestesia local. El resultado de la biopsia nos dará el diagnóstico definitivo de cáncer de vulva.



Figura 13.1 Lesión exofítica, irregular a través del vestíbulo vulvar



Figura 13.2 Lesión exofítica, irregular a través del vestíbulo vulvar



Figura 13.3 Lesión exofítica, irregular a través del vestíbulo vulvar



Figura 13.4 Lesión exofítica, irregular a través del vestíbulo vulvar

Diagnóstico diferencial

Dentro del espectro de patologías que deberíamos considerar para hacer el diagnóstico diferencial de cáncer de vulva están: neoplasia intraepitelial de vulva, melanoma vulvar, nevo melanocítico, angioqueratoma, dermatosis vulvares como liquen plano y liquen escleroso. Es importante contar con el resultado de la biopsia para establecer el correcto diagnóstico.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS CÁNCERES DE VULVA

Carcinoma escamoso

El tipo histológico escamoso es el más frecuente (75%), se divide en 2 grupos que generalmente ocurren en los labios o el vestíbulo.

Carcinoma Escamoso (NOS) convencional es el más frecuente (90%) a su vez se divide en 2 subgrupos.

- **Queratinizado:** Es el más común y suele desarrollarse en mujeres de mayor edad, se asocia a distrofias vulvares como el líquen escleroso es decir al VINd o VPH no relacionado.
- **No Queratinizado:** Menos diferenciado. Es VPH relacionado.

Carcinoma escamoso especial

Tienen una morfología y clínica especial, son parecidos, no dan metástasis y tienen excelente pronóstico.

- **Basaloide:** Edad promedio 54 años. Se presenta como nidos de células inmaduras.
- **Verruciforme (Warty):** Edad promedio 47 años. Lesión exofítica. Histológicamente remeda un crecimiento condilomatoso. La enfermedad asociada a esta entidad es el HSIL/VIN usual.
- **Verrucoso:** Es poco frecuente y de crecimiento lento, tiene forma de coliflor, pero se diferencia del carcinoma de células escamosas porque las papilas no contienen en su interior tejido conjuntivo típico; su relación con VPH es discutida. Existe una nueva entidad Acantosis con maduración anómala de la vulva (VAAD) asociada con este carcinoma, al igual que con el VINd, sin embargo, no está claro su origen.

Carcinoma basocelular

Suele afectar a pacientes de raza blanca posmenopáusicas y puede ser localmente invasivo, aunque por lo general no metastatiza. Los carcinomas basocelulares se asocian con una alta incidencia de malignidad antecedente o concomitante en otras partes del cuerpo.

Melanoma

Como ya se ha mencionado anteriormente es el segundo cáncer vulvar más común. El melanoma vulvar suele ser una lesión pigmentada, pero también se producen lesiones amelanóticas. La mayoría surgen de novo en el clítoris o los labios menores, pero también pueden desarrollarse dentro de nevos de unión o compuestos preexistentes ⁵.

Adenocarcinoma de la glándula de Bartholino

Casi siempre, se encuentra profundo dentro de la vulva, se presenta como una masa indolora que puede confundirse con un quiste o absceso de bartholino lo que retrasa aún más su diagnóstico ⁹.

Enfermedad de Paget de la vulva

A pesar de que ha sido comentada con anterioridad, recordemos que es una neoplasia rara. La vulva es el sitio más frecuente la locación extramamaria de la enfermedad de Paget, aunque también puede localizarse en la región perineal y perianal. Es importante su diagnóstico por el riesgo de enfermedad invasiva ¹⁰.

Estadificación

En el cáncer de vulva la estadificación correcta es muy importante, ya que permite escoger el tratamiento más adecuado para cada paciente. Cuando el origen primario de crecimiento del tumor es la vulva y, además involucra a vagina, deben ser clasificados como carcinoma de vulva. Los tumores que secundariamente se presentan en vulva no

deberían ser incluidos en esta clasificación ¹¹. Además, hay que considerar para la estadificación la presencia o no de ganglios, debemos recordar que los primeros sitios de diseminación del cáncer de vulva son los ganglios femorales e inguinales, seguidos por los ganglios pélvicos. Un punto, por de mas importante, es el tamaño y localización del tumor, mientras más cerca de la línea media o del clítoris la afectación ganglionar puede ser uni o bilateral ¹².

Para la estadificación quirúrgica del cáncer de vulva se toma en cuenta la estadificación de la FIGO, cuya última revisión fue realizada en el año 2009, y la del Comité Americano Conjunto de Cáncer (AJCC).

Según los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) se deben realizar otros exámenes complementarios para la estadificación del cáncer de vulva. Cistoscopia: Permite la toma de biopsias cuando hay compromiso de vejiga. Proctoscopia: Permite la toma de biopsias cuando hay compromiso de recto. *Tomografía Axial Computarizada (TAC)*: Permite la evaluación del tumor y valorar la presencia de ganglios linfáticos y de metástasis. Radiografía pulmonares: en busca de metástasis.

Tratamiento

La decisión del tratamiento va a depender de la estadificación quirúrgica que se le realice a la paciente. En el abordaje quirúrgico de esta patología ha existido una evolución desde el final de la década de los ochentas, en donde la vulvectomía radical en bloque y la disección bilateral de los ganglios linfáticos inguino-femorales y pélvicos (descritos por Taussig y Way) era el único tratamiento posible para el cáncer de vulva, que presentaba una alta morbilidad. Con esta técnica casi el 70% de las pacientes presentaban linfedema crónico y el 85% de los casos se complicaban con dehiscencia de la herida. Actualmente el tratamiento es más conservador e intenta individualizar a cada paciente ¹³. Se realiza una escisión local amplia radical o una vulvectomía radical, con una disección superficial o profunda de los ganglios inguinales. La paciente con ganglios negativos tiene una supervivencia del 96%, mientras que aquella con 2 o menos ganglios positivos tiene una supervivencia del 80% y aquella con mas de 2 ganglios positivos tiene una supervivencia del 12%. La presencia o no de ganglios inguinales se correlaciona directamente con la sobrevida de la paciente, por lo tanto, la evaluación de los mismos es de verdadera importancia ¹⁵.

Con este antecedente se inicia el estudio de Ganglio Centinela (GC), para realizar el abordaje de las pacientes con cáncer de vulva. La técnica consiste en reconocer el primer ganglio de drenaje del tumor de forma que, si ese ganglio es negativo, se conoce que el resto de los ganglios son negativos también y con esto se evita una linfadenectomía lateral o bilateral, disminuyendo la morbimortalidad que esto acarrea.

Varios estudios han demostardo que la disección del GC es segura y con tasa bajas de resultados falsos negativos ¹⁶.

Tabla 13.1		
Estadificación quirúrgica del cáncer de vulva según FIGO		
ESTADÍO FIGO	DESCRIPCIÓN	
I	Tumor confinado a la vulva	IA Tumor menor de 2cm Confinado a la vulva o perineo Invasión a menor de 1mm Ganglios negativos
		IB Tumor mayor a 2cm o invasión mayor a 1mm Confinado a la vulva o perineo Ganglios negativos
II	Tumor de cualquier tamaño Extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, ano) Ganglios negativos	
III	Tumor de cualquier tamaño Con o sin extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, ano) Ganglios inguino-femorales positivos	<p>IIIA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Con 1 metástasis en ganglios linfáticos (≥ 5mm), o 2. Con 1 -2 metástasis en ganglios linfáticos (< 5 mm) <p>Ganglios positivos con diseminación extracapsular</p> <p>IIIB</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Con 2 o más metástasis en los ganglios linfáticos (≥ 5mm), o 2. Con 3 o más metástasis en los ganglios linfáticos (< 5 mm) <p>IIIC</p> <p>Ganglios positivos con diseminación extracapsular</p>
IV	Tumor que invade a otras estructuras regionales (2/3 superiores de la uretra, 2/3 superiores de la vagina) o estructuras distantes.	<p>IVA</p> <p>El tumor invade cualquiera de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mucosa uretral y/o vaginal superior, mucosa de la vejiga, mucosa rectal o fija al hueso pélvico, o 2. Ganglios linfáticos inguino-femorales fijos o ulcerados. <p>IVB</p> <p>Cualquier metástasis a distancia, incluidos los ganglios linfáticos pélvicos.</p>

Fuentes 12,14 : Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Oct;143 Suppl 2:4-13. doi: 10.1002/ijgo.12609. PMID: 30306583.
FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2014 May;125(2):97-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.02.003. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24630859.

¿Cuándo se realiza el ganglio centinela?

Se debe cumplir con ciertas características clínicas para poder aplicar la técnica del GC con efectividad. La paciente debe tener un tumor unifocal, confinado a la vulva, menor de 4 cm, con invasión del estroma mayor de 1 mm, ganglios inguinales negativos y la lesión debe estar localizada a más de 2 cm de la línea media ¹⁷. Los resultados del estudio internacional GROningen sobre GC en cáncer de vulva (GROINSS-V), publicado en el año 2008, demostró que si la paciente presenta el estudio del GC negativo, es seguro no realizar linfadenectomía inguinal ¹⁸, sin embargo, es una técnica que requiere de entrenamiento, se aplica en centros de alta complejidad y se necesitan ensayos clínicos controlados aleatorios que demuestren con fuerte evidencia, que la calidad de vida GC es mejor para las pacientes, en comparación con aquellas a quienes se les realiza la linfadenectomía bilateral, sin embargo, es difícil realizar estas investigaciones tan grandes, por la baja prevalencia del cáncer de vulva ¹⁹.

Tabla 13.2	
Manejo quirúrgico del cáncer de vulva en los estadios iniciales	
LESIÓN CLÍNICA – ESTADIO LA	Profundidad < 1mm (la) Resección local con margen 1 cm No amerita disección de ganglios
PROFUNDIDAD > 1MM (LB)	Lesión a más de 2 cm de la línea media Vulvectomía parcial Se evalúa ganglios Ganglio centinela: No se detecta ganglios: Linfadenectomía inguinofemoral ipsilateral completa Un ganglio centinela ipsilateral positivo: Linfadenectomía inguinofemoral bilateral
LESIÓN CENTRAL	Lesión en la línea media Vulvectomía parcial Ganglio centinela bilateral Linfadenectomía bilateral

Fuentes (195,202): Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Oct;143 Suppl 2:4-13. doi: 10.1002/ijgo.12609. PMID: 30306583.
NCCN Guidelines Version 3.2021 Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/category_1

El cáncer de vulva avanzado incluye tumores que se extienden más allá de la vulva y/o donde hay ganglios inguinales positivos. Se debe solicitar Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF) de los ganglios o biopsia ganglionar; Tomografía Axial Computarizada Pélvica, Resonancia Magnética o Tomografía por emisión de positrones/ con tomografía computarizada (PET-CT) para determinar la extensión inguinal y pélvica de las adenopatías y la presencia de enfermedad metastásica a distancia ¹³.

<i>Tabla 13.3</i>	
<i>Manejo del cáncer de vulva en estadios avanzados</i>	
<i>E.3 avanzado - E.4</i>	Excentración pelviana: Por su alta morbimortalidad esta cirugía fue remplazada por la realización de radioterapia-quimioterapia. Trastornos psico-sexuales.
<i>Radioterapia</i>	Indicada ante la presencia de márgenes positivos acompañados de dos o más ganglios positivos, con invasión capsular. Radioterapia siempre se realiza en región inguinal y pelviana.
<i>Quimioterapia</i>	Indicada en enfermedad avanzada e irresecable. ¿Qué es irresecable? Más de dos ganglios comprometidos.

Fuentes (195,202): Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Oct;143 Suppl 2:4-13. doi: 10.1002/ijgo.12609. PMID: 3030658313. NCCN Guidelines Version 3.2021 Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/category_120

REFERENCIAS

1. Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Oct 21];13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256833/>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Oct 21];70(1):7–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912902/>.
3. Chhabra S, Bhavani M, Deshpande A. Trends of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2014 Feb [cited 2021 Oct 21];34(2):165–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456439/>.
4. Stroup AM, Harlan LC, Trimble EL. Demographic, clinical, and treatment trends among women diagnosed with vulvar cancer in the United States. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2021 Oct 21];108(3):577–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18155274/>.
5. Jonathan S Berek AK. Vulvar cancer: Epidemiology, diagnosis, histopathology, and treatment [Internet]. *UpToDate*. 2020 [cited 2021 Oct 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vulvar-cancer-epidemiology-diagnosis-histopathology-and-treatment?search=Vulvar+cancer:Epidemiology,diagnosis,histopathologyand+treatment.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
6. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2021 Oct 21];109(3):340–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18407339/>.
7. Zacur H, Genadry R, Woodruff JD. The patient-at-risk for development of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1980 [cited 2021 Oct 21];9(2):199–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7372192/>.
8. Collins CG, Lee FYL, Roman-Lopez JJ. Invasive carcinoma of the vulva with lymph node metastasis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1971 Feb 1 [cited 2021 Oct 21];109(3):446–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5549186/>.
9. Depasquale SE, McGuinness TB, Mangan CE, Husson M, Woodland MB. Adenoid cystic carcinoma of Bartholin's gland: A review of the literature and report of a patient. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1996 [cited 2021 Oct 21];61(1):122–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8626099/>.
10. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease [Internet]. Vol. 112, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. *BJOG*; 2005 [cited 2021 Oct 21]. p. 273–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713139/>.
11. Hacker NF, Eifel PJ, Van Der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Oct 21];131:S76–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433678/>.
12. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Oct 21];143:4–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.12609>.
13. Marchitelli C, Peremateu MS, Sluga MC, Berasategui MT, Lopez DG, Wernicke A, et al. Treatment of primary vulvar paget disease with 5% imiquimod cream. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2014 Oct 10 [cited 2021 Oct 20];18(4):347–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25259595/>.
14. FIGO. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2021 Oct 21];125(2):97–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24630859/>.
15. Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Oct 21];23(1):8–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21235023/>.
16. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;83(2):276–81.
17. Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR, Gemignani ML. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Vulvar Carcinoma, Cervical Cancer, and Endometrial Cancer. *Oncologist* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Oct 21];14(7):695–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608640/>.
18. Van Der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Feb 20 [cited 2021 Oct 21];26(6):884–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18281661/>.
19. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations [Internet]. Vol. 137, *Gynecologic Oncology*. *Gynecol Oncol*; 2015 [cited 2021 Oct 21]. p. 351–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703673/>.

CAPITULO 14

PATOLOGÍA VULVAR EN LA INFANCIA

Ariadna Caussade / María Noel Pérez

Introducción

Para comenzar a hablar de patología vulvar en la infancia debemos comprender que la vulva y vagina de la niña son completamente diferentes que en la adulta. Tanto anatómica, clínica como emocionalmente, el estudio de la vulva en la infancia conlleva un enfoque completamente diferente. Desde el punto de vista anatómico, la ausencia de estrogenización desde los primeros meses de vida hasta la menarca, favorece las infecciones, así mismo el menor contenido de tejido adiposo y por consiguiente de tejido subcutáneo facilita los traumatismos y lesiones profundas frente a simples juegos propios de la infancia.

Los labios menores de aspecto atrófico propician un introito vaginal entreabierto lo que deja a la vagina más expuesta a agresiones. La menor distancia entre el ano y el introito vaginal favorece las infecciones y la inflamación local ¹.

En cuanto al himen, su forma y tamaño variara en cada niña, pudiendo presentar una escotadura a la hora seis (remanente himeneal) el cual debemos conocer para no confundir con sospecha de abuso sexual, lo que si debemos sospechar de encontrar escotaduras o fisuras en otros sectores del himen.

Examen Físico

El examen físico debe realizarse siempre en presencia de sus padres o cuidadores y debemos lograr una buena relación con estos y fundamentalmente con nuestra pequeña paciente, ya que de eso dependerá la adhesión al tratamiento y su actitud frente a futuras consultas. De no ser posible su realización en la primera consulta, se derivará a la segunda consulta, o si el caso lo amerita podrá realizarse bajo anestesia ².

El mismo se realiza colocando a la niña en decúbito dorsal en "posición de rana", con los miembros inferiores caídos hacia los costados y traccionando con delicadeza hacia los laterales, lo que nos permitirá inspeccionar parte de la vagina. Inclusive podemos solicitarle que tosa pudiendo así ver la casi totalidad de la vagina sin ser agresivos ni generarle disconfort a la niña.

En este capítulo trataremos las patologías más frecuentes en la infancia, tratando de aportar imágenes que nos ayuden a llegar a un correcto diagnóstico clínico. (Tabla 14.1)

Tabla 14.1		
Etiologías de las patologías vulvares más frecuentes en la infancia		
PATOLOGÍA	CLASIFICACIÓN	ETIOLOGÍA
Vulvovaginitis -	Inespecíficas	
	Específicas	Candidiasis Gérmenes respiratorios Flora entérica Infecciones de transmisión sexual Parásitos
Dermatitis	De contacto Atópica	
Liquen Escleroso		
Psoriasis		
Coalescencia de labios menores		
Úlceras Vulvares Agudas		

Vulvovaginitis

El motivo de consulta más frecuente en la infancia es el prurito vulvar. Las vulvovaginitis constituyen el 80% de las consultas ginecológicas en la infancia ³. En cuanto a la etiología la mayoría de las vulvovaginitis en este grupo etario son inespecíficas, secundarias a malos hábitos de higiene o irritantes locales, pero en cierto porcentaje pueden aislarse bacterias patógenas específicas.

En la población pediátrica la vulvitis y vaginitis no siempre se presentan juntas. Los signos y síntomas de la vulvitis son prurito, ardor, dolor, disuria y eritema. La presencia de flujo nos debe hacer pensar en la asociación con vaginitis. (Figura 14.1, 14.2) No debemos olvidar que estos síntomas pueden corresponder a otras patologías concomitantes de base, entre ellas dermatitis, psoriasis y el Liquen escleroso.



Figura 14.1 Vaginitis y vulvitis en la infancia



Figura 14.2 Vaginitis y vulvitis en la infancia

La microbiota de la niña es diferente a la de la adulta, ya sea por la ausencia de estrógenos y ph más elevado, así como debido a la auto manipulación tan frecuente en las niñas, lo que lleva gérmenes de la nariz o la faringe hacia sus genitales. Es así que pueden existir gérmenes específicos e inespecíficos con una importante participación de la flora digestiva y respiratoria. Es fundamental determinar si la bacteria aislada en secreciones vaginales es la causa de los síntomas o forma parte de la flora vaginal habitual (Tabla 14.2).

En la infancia la infección suele comenzar en la vulva, mientras que, en la adolescencia, y fundamentalmente con el inicio de la actividad sexual la afectación primaria es la vaginal.⁴

La candidiasis, así como la presencia de *Gardnerella vaginalis* es menos frecuente dado el ph más elevado y la ausencia de estrógenos ya mencionada. La presencia de prurito recurrente vulvar y perianal, debe hacernos pensar en la presencia de Oxiuros (*Enterobius Vermicularis*).

El hallazgo de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y en algunos casos el virus del Papiloma humano (VPH), nos debe hacer sospechar la posibilidad de abuso sexual.

El examen de la región vulvar e himeneal debe ser exhaustivo, buscando cualquier signo que nos oriente, no solo a la infección, sino también a malos hábitos de higiene asociados, no solo por falta de los mismos sino también por abuso de ellos sobre todo con jabones perfumados. Podemos encontrar áreas eritematosas marcadas y secreciones fétidas, dependiendo del germen asociado^{3,5}.

Si la secreción es abundante con marcados cambios inflamatorios, se sugiere la realización de estudio microbiológico mediante exudado vaginal. Otros exámenes que podemos solicitar son la espátula adhesiva en búsqueda de Oxiuros y el Coproparasitario.

La toma del exudado debe realizarse con la paciente en posición de rana, como mencionamos anteriormente, pasando un hisopo de algodón a través del introito, sin tocar los bordes del himen para no generar discomfort, tomándola del sector inferior de la vagina.

El tratamiento va a depender de los hallazgos clínicos o del germen encontrado por los estudios paraclínicos. (Algoritmo 14.1)

Tabla 14.2	
Flora vaginal en la infancia	
FLORA VAGINAL DE LA NIÑA	GÉRMENES
Flora basal	Difteroides Staphylococcus epidermidis Streptococcus viridans Escherichia coli Enterococcus Corynebacterium Micrococcus Proteus Bacteroides Peptococcus
Flora respiratoria	Streptococcus del grupo A Staphilococcus aureus Streptococcus pyogenes Haemophilus influenzae Streptococcus neumoniae Neisseria Meningitidis Moraxella catarrhalis
Flora entérica	Shigella Yersinia Enterobius vermicularis E. coli

Algoritmo 14.1
Tratamiento de la patología vulvar en la infancia
TRATAMIENTO

Inespecíficas	Medidas locales y normas higiénicas
Gérmenes respiratorios	S. pyogenes: ampicilina. H. influenzae: amoxicilina clavulanico
Gérmenes digestivos	Shigella: ciprofloxacina, azitromicina Yersinia: cefalosporinas de 3 generación E.Coli: ampicilina sulbactam, cefuroxima
Oxiuros	Mebendazol o pamoato de pirantel
Candida albicans	Fluconazol, clotrimazol, nistatina
Transmisión sexual	N.gonorrhoeae: cefalosporinas. C.trachomatis: eritromicina, azitromicina. Trichomonas: metronidazol.
Cuerpo extraño	Extracción mediante lavados con suero o bajo anestesia

Dermatitis

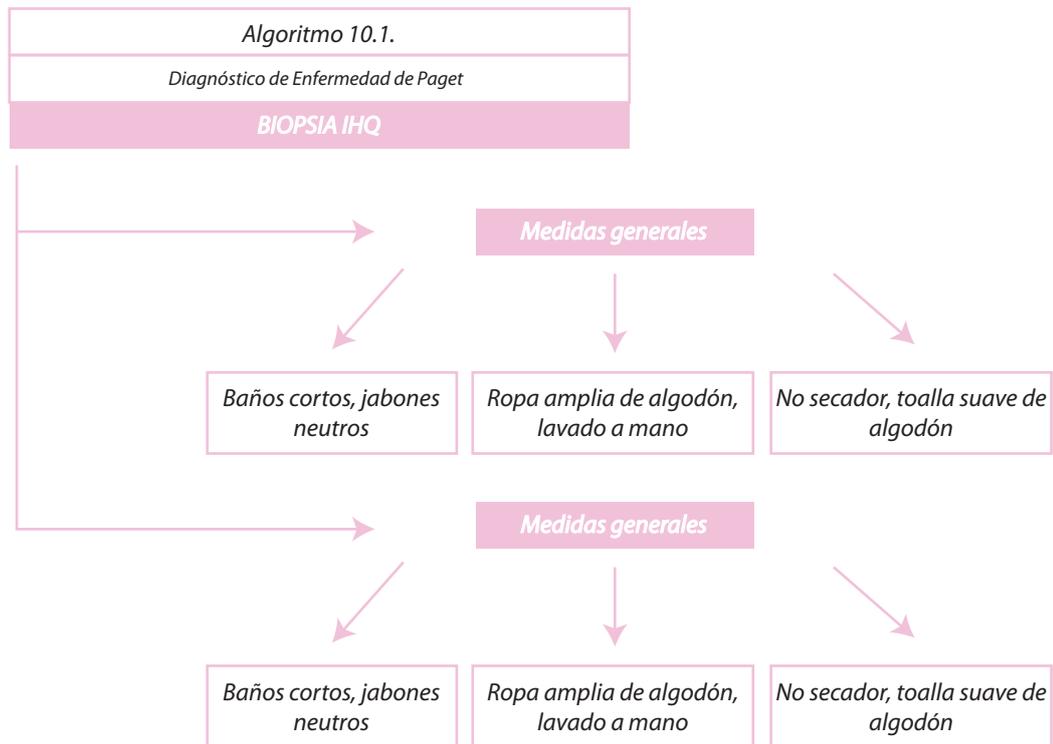
La dermatitis de la vulva es una de las causas más frecuentes de prurito en la infancia. Las más habituales son las dermatitis de contacto (irritativas y alérgicas) y la dermatitis atópica. Dentro de las dermatitis de contacto debemos diferenciar la dermatitis irritativa de la alérgica. La dermatitis irritativa se debe a la acción directa de una sustancia determinada que provoca una reacción inflamatoria en la piel sin que medien mecanismos inmunológicos. Este último es la diferencial con la dermatitis alérgica, ya que ésta desarrolla respuesta inmunológica. Como posibles desencadenantes no debemos olvidar el uso de pañales, así como jabones perfumados, espumas y cloro de piscinas. La zona de distribución más frecuente son los labios mayores, donde podemos observar eritema difuso, ciertas escamas, la piel rugosa, pudiendo existir edema y descamación de labios menores.

En la dermatitis del pañal la sintomatología puede ir desde la sequedad, eritema y escamas, hasta cuadros más severos donde se observan erupciones, pápulas, vesículas e incluso úlceras. Por este motivo se desarrolló una escala numérica de severidad, que refleja la etiología, el área afectada y su severidad ⁶. La escala de 0-4 comprende, integridad de la piel (escamas, ulceraciones), eritema y erupciones (pápulas, vesículas y edema) y la severidad se define en muy leve, leve, moderada y severa ⁷. Esta dermatitis comienza comprometiendo la integridad de la barrera del estrato corneo, una vez dañada, irritantes químicos o mecánicos, causan la inflamación. Incluyen la dermatitis de contacto irritativa, la miliaria, el intertrigo y la candidiasis ⁸. El tratamiento se basa fundamentalmente en disminuir el contacto con la humedad ⁹ es decir, cambio frecuente de pañales, e incluso dejar de ser posible sin pañal al aire libre y secar bien antes de colocar un nuevo pañal. En el caso de la sobreinfección micótica, el uso de nistatina tópica, miconazol y clotrimazol pueden ser de gran ayuda ¹⁰. Es importante proveer de un film semipermeable sobre la piel dañada, para estimular su recuperación, sin olvidar que ciertos productos utilizados en adultos, no pueden ser utilizados en niños como los que contienen ácido bórico.

En cuanto a la dermatitis atópica, la misma es de etiología desconocida, pero con una clara predisposición genética y franca participación de factores ambientales que generan disfunción de la barrera cutánea, lo que facilita la entrada de alérgenos, irritantes y microorganismos. El 80% comienza aproximadamente a los 5 años de edad. La clínica es la base del diagnóstico y se caracteriza por prurito intenso y lesiones eccematosas, de evolución crónica y con exacerbaciones, muchas veces asociado a una historia familiar de similares características.

En el tratamiento es fundamental el entorno familiar ya que deben conocer la enfermedad para así poder diferenciar los precipitantes de la crisis atópica o alérgica, ya sea calor, y transpiración, stress, contacto con lana etc, para así poder evitarlos. En muchos casos el uso de antihistamínicos puede ser de gran ayuda frente a cuadros rebeldes de prurito y ansiedad, así como humectantes, cremas y ungüentos después del baño. Frecuentemente deben asociarse corticoides tópicos.

En el siguiente algoritmo vemos opciones terapéuticas para las dermatitis en la infancia.



Liquen escleroso

El liquen escleroso (LE) es una dermatosis de origen desconocido y una de las patologías vulvares más frecuentes en la niña. Su prevalencia ronda alrededor de 1 cada 900 niñas, según los escasos estudios poblacionales en este rango etario ¹¹.

El LE puede aparecer a cualquier edad, pero hay una clara predominancia en la premenarca y en la postmenopausia. A pesar de eso la relación metabolismo estrogénico y LE no es clara. Existe una fuerte asociación de LE con otras patologías autoinmunes e inclusive marcada relación familiar ¹², por lo que debemos sospecharlo frente a prurito vulvar persistente en una niña hija de una portadora adulta de LE ¹³. Muchas veces es un diagnóstico dificultoso que pasa por reiterados tratamientos erróneos de vulvovaginitis, constipación y hasta fisuras anales inespecíficas. La edad promedio de aparición es a los 5 años, si bien se puede ver a edades muy precoces.

La clínica es variable, pero con fuertes similitudes con el LE de la adulta. El síntoma que predomina en la niña es el prurito intratable y persistente. Otros síntomas y signos frecuentes por los cuales consultan son disuria, aparición de placas blancas nacaradas características, equimosis subepiteliales, erosiones y ampollas que se rompen y determinan sangrado genital ¹⁴. Estas equimosis confunden y pueden hacer sospechar erróneamente el abuso sexual. Las fisuras anales sobre las placas de leucoplasia son tan profundas que generan dolor frente a la defecación (disquesia) lo que provoca que se las confunda con cuadros de constipación. En ocasiones el compromiso puede ser tan profundo lo que lleva a un esfínter hipotónico e inclusive incontinencia de materia fecal. (Figuras 14.2 a y b)



Figura 14.3a: Placas blanco nacaradas en LE



Figura 14.3b: Leucoplasia en LE

Aproximadamente dos tercios de los LE involucionan antes o alrededor de la menarca¹⁵. En las niñas en las cuales no se produce tal involución o retroceso, se pueden observar franca distorsión de la arquitectura vulvar con atrofia del clítoris con coalescencia y fusión de los labios menores sobre él, llevando a la estreches del introito, cambios estos irreversibles (Figura 14.3).

Powell y Wojnarowska luego de seguir la evolución de niñas, llegaron a la conclusión de que el LE no desaparece en la pubertad, sino que simplemente mejora en esta etapa¹¹.



Figura 14.4. Encapuchonamiento del clitoris

El riesgo de evolución hacia la malignidad del LE en la niñez es desconocido, pero en la adulta un 4-6% desarrollara un carcinoma escamo celular. Lo que si se ha visto es que las pacientes que debutan con un carcinoma escamo celular de vulva antes de los 40 años, son pacientes en quienes se había realizado diagnóstico de LE en la niñez.

Ya sea en la niñez, como en las adultas, no hay duda de que el tratamiento de elección son los corticoides ultra potentes, el de elección es el propionato de clobetasol al 0,05%. Los corticoides de baja y mediana potencia utilizados años atrás disminuyen los síntomas, pero no revierten las alteraciones en la piel. Es importante señalar que este tratamiento debe ser en ungüento para evitar el ardor que provocan los parabenos utilizados en las cremas. El periodo de tratamiento indicado para estos corticoides potentes van de 2 semanas a 6 meses, pero la aplicación diaria se sugiere que no sobre pase más allá de los 3 meses. Se comienzan con dosis altas las cuales se van descendiendo paulatinamente. Muchas veces será necesario realizar un tratamiento de mantenimiento a largo plazo con estricto control.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica, de naturaleza inmunológica con predisposición genética y desencadenantes multifactoriales. Se caracteriza por la afectación de piel, mucosas y anexos pudiendo inclusive comprometer las articulaciones. Un 33% de los pacientes con psoriasis debuta con los primeros síntomas en las primeras 2 décadas de la vida ^{16,17,18}. Inclusive se cree que hasta un 10% debuta antes de los 10 años de edad ¹⁹.

Las manifestaciones clínicas difieren entre las niñas y la adulta. En los lactantes la psoriasis puede ser confundida con una dermatitis del pañal, por lo que siempre que una dermatitis del pañal no responda a los tratamientos habituales debemos descartar la existencia de psoriasis. El compromiso de la cara y las regiones de los pliegues son más frecuentes en niñas que en adultas. En la región genital de la niña, podemos ver compromiso de vulva, periné y ano, pero es muy poco frecuente la afectación de labios menores y vagina. Debemos tener en cuenta que en algunos casos el área genital es la única afectada de psoriasis. Si bien en la piel la característica es la aparición de placas eritematosas con escamas superficiales, en la región genital las placas no tienen áreas escamosas.

El tratamiento es similar al del adulto, pero hay que ser muy precavidos en el cuidado de la piel de la niña. Se utilizan corticoides menos potentes como la hidrocortisona al 1%, al 2,5% o la desonida al 0,05%.

Coalescencia de labios menores

La coalescencia de labios menores es una condición ginecológica benigna en la niña caracterizada por la fusión de ambos labios menores en diferentes grados. Si bien su prevalencia es difícil de calcular, es bien sabido que es uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría, de ahí la importancia de incorporar en el examen físico la inspección de los genitales en la niña de forma rutinaria. Se la llama equivocadamente sinequia de labios menores, pero esto no es así ya que es un defecto transitorio y reversible. Este hallazgo puede generar gran ansiedad y preocupación a los padres, la niña y la adolescente, por lo tanto, el médico debe cumplir un rol jerárquico al explicarles y tranquilizarlos.

La importancia de realizar un diagnóstico precoz en la consulta de control rutinario radica en identificar tempranamente esta afección, para así poder evitar en la evolución no solo la aparición de fibrosis en la coalescencia, sino complicaciones asociadas a la esfera urogenital, como infecciones urinarias, incontinencia de orina e infecciones genitales bajas.

Se reporta en la literatura un 1,8% de prevalencia con un impacto máximo entre los 13 y 23 meses de edad ²⁰. Sin embargo, se cree que la prevalencia podría ser mayor debido a la baja tasa de detección en las niñas asintomáticas ²¹. Existen ciertas condiciones inflamatorias con las cuales se asocia, como es el LE. La edad de observación de las pacientes con coalescencia de labios menores asociadas a LE fue de entre 2 y 10 años ²².

La etología es desconocida, es adquirida y no congénita ya que los pliegues genitales no se fusionan en ninguna etapa del desarrollo embrionario. Por lo tanto, no se asocia a otras anomalías y es por esto que no es necesario realizar estudios con este fin.

Tanto el estado de hipoestrogenismo característico de la etapa pre puberal así como los irritantes locales favorecen la aparición de esta afección. Es así que la irritación crónica sobre la vulva de la niña favorece el daño tisular, y posteriormente en un intento de reparación los labios se adhieren y re epitelizan formando una membrana avascular que une la línea media ²³. Esta entidad no se observa en las recién nacidas, ya que se encuentran bajo el influjo hormonal materno. En las niñas no tratadas al llegar a la pubertad, momento en que aumentan sus estrógenos naturales, se observa que la coalescencia revierte en un 80% de los casos de manera espontánea.

No debemos olvidar que el trauma secundario a abuso sexual está bien documentado como predisponente en coalescencias parciales de labios menores ²⁴. Por lo que, durante el interrogatorio tanto a padres como a la niña, así como en el examen físico deberemos estar atentos a conductas que nos hagan sospechar abuso sexual.

El diagnóstico es clínico mediante un correcto examen físico. Puede observarse coalescencia total o parcial de labios menores, de acuerdo con el compromiso de la extensión de la coalescencia. Se considera total cuando los labios menores se unen en toda su extensión, pudiendo incluso comprometer el meato urinario. Cuando solo compromete un sector, ya sea anterior, medio o posterior se considera una coalescencia parcial (Figura 14.4 a y b).



Figura 14.5a: Placas blanco nacaradas en LE



Figura 14.5b: Leucoplasia en LE

Con respecto al tratamiento históricamente el elegido ha sido el tratamiento médico con estrógenos tópicos, si bien también pueden utilizarse corticoides locales. De todas maneras, la elección del tratamiento se realizará teniendo en cuenta la edad de la paciente, las características de la coalescencia, la opción más adecuada para la niña y la solicitud de los padres. Algunos autores sugieren conducta expectante y vigilante en aquellas niñas asintomáticas con pequeña extensión de la coalescencia sin compromiso de la uretra ²⁵.

En pacientes sintomáticas sin complicaciones graves la recomendación de primera elección es como mencionamos el tratamiento tópico sobre el área afectada. Debe aplicarse una delgada capa con presión unidigital controlada o con hisopo sobre la zona de unión repitiendo dicha maniobra de forma diaria, junto con esto realizar tracción suave y controlada de los labios menores en sentido opuesto para intentar acelerar la resolución del cuadro.

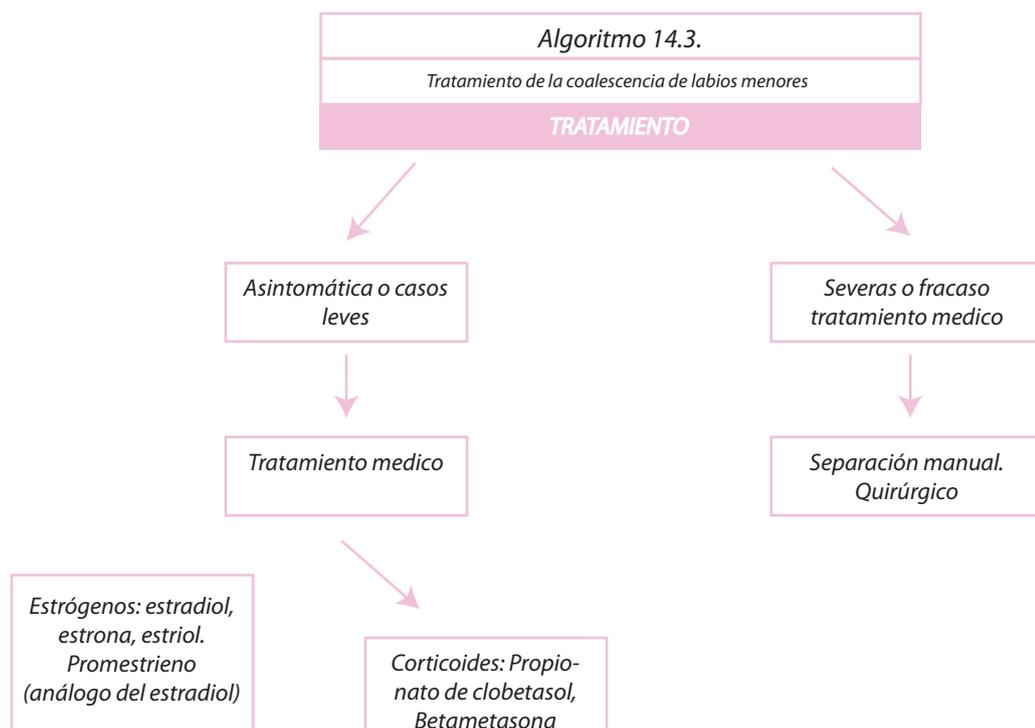
En cuanto a los efectos secundarios al tratamiento son transitorios y rápidamente reversibles al interrumpir el mismo ²⁶. Puede observarse eritema, aumento de la pigmentación en la zona tratada y la aparición de botón mamario ²⁷.

Cuando el tratamiento no responde a los estrógenos tópicos podemos utilizar los corticoides locales. Se usarán en forma de ungüento, cuando se asocie a LE el indicado es el propionato de clobetasol al 0,05%, cuando no se asocien a LE podremos indicar betametasona al 0,05% ²⁸ (ver Algoritmo 14.3).

Como última opción o en los casos severos con compromiso de la función urinaria por obstrucción o infecciones urinarias asociadas, se plantea la separación manual bajo anestesia tópica con o sin sedación y la separación quirúrgica ²⁹.

Una vez separados los labios menores es fundamental la higiene meticulosa de la zona vulvo-perineal para minimizar la inflamación, agregando además el uso tópico de ungüentos en forma rutinaria.

Es importante explicar a los padres y a la niña que independientemente del tratamiento elegido existe riesgo de recurrencia.



Úlceras Vulvares Agudas (ulcera de Lipschutz)

Las úlceras vulvares agudas aparecen de forma súbita en niñas y adolescentes, manifestándose dentro de un cuadro caracterizado por un síndrome febril, que puede estar acompañado de odinofagia, astenia, mialgias y cefaleas (Figura 14.5). Se caracterizan por ser necróticas, profundas y muy dolorosas. Suelen acompañarse de intenso edema de labios y adenopatías inguinales. Es importante destacar y explicar a los padres y a la niña o adolescente que estas lesiones curan espontáneamente en 1 o 2 semanas habitualmente sin secuelas y que no están relacionadas a infecciones de transmisión sexual.



Figura 14.6 Leucoplasia en LE

En su etiopatogenia se plantean causas infecciosas, virales o bacterianas como el citomegalovirus (CMV), virus del Epstein Barr y *Micoplasma pneumoniae*³⁰.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se realiza luego de excluir otras causas frecuentes de úlceras genitales (tabla 14.3).

Dentro de los exámenes complementarios que podemos solicitar se incluyen hemograma, velocidad de eritrosedimentación, serología para virus Epstein-Barr, CMV, VIH, sífilis y cultivo de exudado de la lesión en ciertas ocasiones. Los hallazgos histológicos son inespecíficos y por ello la biopsia no se considera necesaria en el diagnóstico primario³⁰.

El tratamiento en general es de soporte e incluye el alivio del dolor y cuidados de las lesiones ulceradas. La administración de antibióticos de amplio espectro se debe incluir cuando sospechamos sobre infección bacteriana. El uso de corticoides sistémicos pueden resultar útiles cuando se trata de cuadros floridos o muy dolorosos.

Tabla 14.3	
Manejo del cáncer de vulva en estadios avanzados	
CAUSAS INFECCIOSAS	CAUSAS NO INFECCIOSAS
Venéreas	Enfermedad de Behcet
Sífilis	Enfermedad de Crohn
Herpes virus	Pénfigo Vulgar
Linfogranuloma venéreo	LE
Chancroide	Aftosis recidivante
No Venéreas	Medicamentosas
E. Barr	Eritema multiforme
CMV	

BIBLIOGRAFIA

1. Caussade A, La patología vulvar en las niñas. Vulva y vagina. 1era Ed. Montevideo: bibliomedica ediciones, 2015.
2. Braverman P, Breech L. Gynecologic Examination for Adolescents in the Pediatric Office Setting. *Pediatrics* 2010; 126 (3): 583-90
3. Stenchever M. *Comprehensive Gynecology*. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 2001.
4. Kokotos F, Adam HM. Vulvovaginitis. *Pediatr Rev* 2006; 27; 116-7.
5. Keshavarz R. Vulvovaginitis. *E-medicine*. 2004: 1-20.
6. Jordan WE, Lawson KD, Berg RW, Fanzman JJ, Marrer AM: Diaper dermatitis: frequency and severity among a general infant population. *Pediatric Dermatol*. 3(3), 198-207 (1986)
7. Visscher M, Hoath SB: Diaper dermatitis. In: *Irritant dermatitis*. Chew A (Ed). Springer, Berlin, Germany, 37-51 (2006)
8. Berg RW: Etiology and pathophysiology of diaper dermatitis. *Adv. Dermatol*, 3,75-98 (1988)
9. Atherton DJ: The etiology and management of irritant diaper dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereal*. 15(Suppl.1), 1-4 (2001)
10. Candidiasis. In: *Red Book: 2003 Report On the Committee on Infectious Disease*. Pickering LK (Ed). American academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, USA, 229-231 (2003)
11. Powell JJ, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (5): 803-6.
12. Tasker GL, and Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. 2003; 28: 128-133.
13. Senturk N, Aydin F, Birinci A, Yildiz L, Canturk T, Durupinar B, et al. Coexistence of HLA B08 and HLA B18 in four siblings with lichen sclerosis. *Dermatology* 2004; 208 (1): 64-6.
14. Smith SD and Fisher GD: Childhood onset vulvar Lichen Sclerosis does not resolve at puberty: A prospective case series. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 725-9.
15. Goodfield MJD, Jones SK, Veale DJ. The connective tissues diseases. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rooks Textbook of Dermatology*. 7th ed. Massachusetts: Blacwell publishing company, 2004; 56. 119-56. 125
16. Angie L. Busch, BA, Jennifer M. Landau, BS, Megan N. Moody, MD, MPH, Leonard H. Goldberg, MD. *Pediatric psoriasis*. *Skin Therapy Letter*. 2012; 17 (1): 4-7
17. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol* 2007 Nov-Dec; 25 (6): 555-62.
18. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol* 2009 Feb; 60 (2): 218-24.
19. Farber EM, Jacobs AH. Infantile psoriasis. *Am J Dis Child* 1977 Nov; 131 (11); 1266-9.
20. Leung AK, Robson WL, Tay-Uyboco J. The incidence of labial fusion in children. *J Pediatr Child Health* 1993; 29 (3): 235-6
21. Muram D. Treatment of pre puberal girls with labial adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12 (2); 67-70.
22. Gibbon KL, Bewley AP, Salisbury JA. Labial fusion in children: a presenting feature of genital lichen sclerosis? *Pediatr Dermatol* 1999; 16 (5): 388-91.
23. Mayoglou L, Dulabon L, Martin-Alguacil N, PfaffD, Schober J. Success of treatment modalities for labial fusion: a retrospective evaluation of topical and surgical treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22 (4): 247-250.
24. Berenson A, Chacko MR, Wiemann CM, Mishaw CO, Friedrich WN, et al. A case-control study of anatomic changes resulting from sexual abuse. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (4): 820-31.
25. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al., for Methods Work Group, Third U. S. Preventive Services. Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001; 20(3S):21-35.
26. Ertürk N. Comparison of estrogen and betamethasone in the topical treatment of labial adhesions in prepubertal girls. *Turk J Med Sci* 2014; 44(6):1103-7.
27. Soyer T. Topical estrogen therapy in labial adhesions in children: therapeutic or prophylactic? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20(4):241-4.
28. Myers JB, Sorensen CM, Wisner BP, Furness PD 3rd, PassamaneckM, Koyle MA. Betamethasone cream for the treatment of pre-pu- beral labial adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19:407-11.
29. Bacon JL, Romano ME, Quint EH. Clinical recommendation: labial ad-hesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28(5):405-9.
30. Ueda Y, Kamiya K, Ohtsuki M. Reactive nonsexually related acute ge-nital ulcers. *J Gen Fam Med* 2017; 19(1):30-31.