

FACULTAD DE MEDICINA - ESCUELA DE GRADUADOS
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY
MONTEVIDEO-URUGUAY

10-10-2018

Monografía: Manejo terapéutico del Liquen Escleroso Vulvar

Dra. Natalia Rucci Bentancor

CLINICA GINECOTOCOLÓGICA "B"
CASA DE GALICIA – HOSPITAL DE CLÍNICAS
PROF. DR. WASHINGTON LAURÍA MORGADES

ÍNDICE

Introducción	4
Metodología	4
Epidemiología	4
Etiología y Factores de Riesgo	5
Factores Genéticos	5
Factores Autoinmunes	5
Factores Hormonales	5
Infecciones	5
Trauma	5
Presentación clínica	6
LE extragenital	6
Diagnóstico	
Vulvoscopia	9
Biopsia	9
Histología	10
Diagnóstico diferencial	10
Tratamiento	12
Primera línea: corticoides tópicos	12
Segunda línea: inhibidores de la calcineurina	13
Tercera línea: retinoides	14
Otros tratamientos:	
Corticoides intralesionales	15
Emolientes	16
Quirúrgico	16

Testosterona	17
Fototerapia con ultravioleta A1	18
Terapia fotodinámica	19
Células madre y plasma rico en plaquetas	19
Láser de CO ₂	20
Seguimiento	21
Pauta de seguimiento	21
Complicaciones	
Potencial de malignización	21
Cicatrización	22
Psicosexuales	22
Pronóstico	22
Conclusiones	23
Algoritmos	24
Bibliografía	26
Anexo	30

INTRODUCCIÓN

El Liquen Escleroso (LE) es una dermatopatía inflamatoria crónica y progresiva que frecuentemente afecta la región anogenital pero que también puede afectar a cualquier otra parte de la superficie corporal.¹ Es una enfermedad infradiagnosticada y por ende subtratada, lo que genera mayor daño en la zona afectada, dado por la marcada evolución a la atrofia, mayor grado de cicatrización, deterioro funcional y el mayor riesgo de evolución maligna.² Para evitar las complicaciones que la libre evolución de la enfermedad conlleva, es fundamental el diagnóstico oportuno y tratamiento precoz. En todos los casos el tratamiento y/o seguimiento debe ser por largos períodos de tiempo dado que es muy poco frecuente su resolución espontánea.

METODOLOGÍA

El objetivo de este trabajo es realizar una actualización sobre las opciones terapéuticas del liquen escleroso.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochane, Scielo y Timbó, priorizando guías clínicas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y casos clínicos, publicados en los últimos 10 años, se limitó la búsqueda a estudios en seres humanos. Las palabras claves utilizadas en la búsqueda fueron “Lichen Sclerosus” and “epidemiology”, “pathogenesis”, “risk factors”, “histopathology”, “treatment”, “steroid”, “tacrolimus”, “testosterone”, “retinoid”, “UVA1”, “UVB”, “photodynamic therapy” y “squamous cell carcinoma”.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia exacta del Liquen Escleroso es desconocida, dado que es una enfermedad asintomática en el 15-40% de los casos³ y porque a su vez es tratada y seguida por diferentes especialidades tales como Ginecología, Dermatología, Urología y Pediatría.⁴

Se ha descrito en todos los grupos etarios y en ambos sexos, siendo más frecuente en las mujeres con una relación 10/1.^{2,4}

Presenta clásicamente una distribución bimodal, con dos picos de mayor incidencia, uno es en las niñas en la etapa prepuberal y el otro en las mujeres en la peri o post menopausia.^{1,4}

El LE se diagnostica más frecuente en mujeres de raza caucásica.¹

ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

No están claros aún los mecanismos etiológicos determinantes de esta dermatopatía. Los datos epidemiológicos disponibles apuntan a una etiopatogenia multifactorial.¹

Se cree que se trata de una enfermedad autoinmune que se presenta en individuos predispuestos genéticamente al exponerse a un factor externo como puede ser un traumatismo, una pequeña herida, o incluso situaciones de abuso sexual, pueden actuar como gatillo y desencadenar la aparición de la lesión,¹ lo que sugiere la presencia del fenómeno de Koebner.⁵

Factores genéticos: En la literatura se describen diversas formas de agregación familiar en el LE¹ y el 10% de los pacientes con LE tienen historia familiar de ésta afección,⁶ siendo más frecuente en los familiares de primer grado. En diversos estudios se ha demostrado un mayor riesgo de LE ante la presencia del antígeno leucocitario humano (HLA) – DQ7.⁷

Factores auto inmunes: A favor de que se trata de una enfermedad autoinmune encontramos por un lado la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes asociadas en pacientes con LE y por otro lado la presencia de auto-anticuerpos y de antecedentes de familiares con enfermedad inmunológica en éstos.⁴ Las mujeres afectadas de LE presentan asociadas otras enfermedades autoinmunes concomitantes en el 15-34% de los casos, como la alopecia areata, vitíligo, trastornos tiroideos, anemia perniciosa, enfermedad celíaca y diabetes mellitus así como también es frecuente la presencia de uno o más auto-anticuerpos (anti-tiroideos, contra células parietales gástricas, antinucleares, o anticuerpos antimitocondriales).¹ Hasta en el 75% de las mujeres con LE se ha objetivado una mayor producción de anticuerpos frente a la proteína de la matriz extracelular 1 (componente estructural de la dermis) en comparación con el 7% del grupo control.⁸

Factor hormonal: La mayor incidencia de LE en los estados fisiológicos de menor nivel estrogénico sugiere una influencia hormonal en la patogenia de la enfermedad.¹ Por su parte los andrógenos también han sido implicados, se ha demostrado descenso en los niveles de testosterona libre y androstenediona en pacientes con LE, así como también disminución de los receptores de andrógenos en las lesiones.⁹ Sin embargo el uso de estrógenos y de testosterona como tratamiento no ha demostrado ser efectivo.¹⁰

Infecciones: Agentes infecciosos como Borrelia Budogferi, el virus del papiloma humano, Epstein Barr y hepatitis C han sido investigados como posibles agentes etiológicos del LE, pero no hay evidencia que apoye estas teorías.¹¹

Trauma: Se plantea que el trauma (fricción, arañazos, procedimientos quirúrgicos, abuso sexual en niños) juega un rol importante en el desarrollo del LE.⁵ El fenómeno de Koebner consiste en el desarrollo de alteraciones específicas de la enfermedad en el sitio de la piel expuesto al trauma, éste fenómeno se observa también en otras enfermedades como la Psoriasis e incluso en el liquen extragenital.²

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Existe una gran variabilidad clínica en la forma de presentación del LE, tanto por su sintomatología, como por la presencia de distintos signos clínicos,¹ variando su presentación, desde cuadros muy floridos a formas asintomáticas, siendo muy difícil establecer una correlación entre el aspecto y/o tipo de lesiones y la gravedad de la enfermedad.¹²

El síntoma más frecuente y característico en la enfermedad activa es el prurito y ardor o dolor que aumenta en la noche^{1,4,12-15} y que no alivia con el rascado,^{1,11} y que puede llevar al desarrollo de liquen simple crónico.¹¹ Otros síntomas frecuentes son la dispareunia, disuria y sintomatología anal.^{1,11} La dispareunia es debida a la presencia de fisuras, erosiones o estrechamiento del introito,^{4,15} la disuria y/o dificultad miccional se observa en etapas avanzadas del LE.¹ La afectación de la piel perianal es relativamente frecuente (30%) y puede producir síntomas como prurito anal, defecación dolorosa, fisuras anales y sangrado con las deposiciones.^{1,2,11} En las niñas el estreñimiento crónico puede ser un síntoma de presentación del LE, debido al dolor que ocasiona la defecación ante la presencia de fisuras.^{1,3,11,13-15} (tabla 1)

Las lesiones iniciales consisten en pápulas o maculo-pápulas blanquecinas que confluyen para formar placas que afectan con mayor frecuencia los labios mayores y/o menores, capuchón del clítoris, clítoris y región perianal,^{1,4,11-13} pudiendo en casos de enfermedad extensa afectar pliegues genitocrurales y nalgas.^{1,11} Cuando la vulva y región perianal están comprometidas las lesiones se presentan con la característica distribución en “figura de 8”.¹¹ Las lesiones suelen ser simétricas,^{1,11} y no comprometen la vagina.¹¹ Otro hallazgo es la desaparición de las glándulas de Fordyce.¹ En las fases iniciales, la morfología vulvar permanece intacta y no hay cambios estructurales en la anatomía vulvar.¹ (foto 1)

En etapas más avanzadas, debido a la marcada atrofia epidérmica, la piel presenta un aspecto frágil y apergaminado y un color blanco y apagado, que clásicamente se ha comparado al “papel de fumar”.¹ Aparecen cambios anatómicos secundarios a la esclerosis y cicatrización de la vulva.¹ Los labios mayores y menores se fusionan y el clítoris puede quedar enterrado bajo el capuchón fusionado. Finalmente los labios mayores y menores están sellados y se observa una oclusión más o menos completa del introito (craurosis vulvar).¹(foto 2) La afectación de la vagina es excepcional y ante su presencia debe plantearse el diagnóstico diferencial con el liquen simple (LS).¹

Se pueden hallar excoriaciones y liquenificación leve secundaria al rascado, puede asociar edema de los labios menores. También se pueden observar teleangiectasias y púrpuras debido a la atrofia cutánea.¹ Otras lesiones que se pueden encontrar son: fisuras, petequias, erosiones, úlceras, edema, hiper o hipopigmentación y piel aspecto cigarrillo.¹¹ (foto 3)

LE extragenital

Las lesiones extragenitales se presentan en el 11-20% de los pacientes,¹⁶ son generalmente asintomáticas y no se asocian con mayor riesgo de transformación maligna,^{2,11} su localización más frecuente es en sector superior del tórax y axilas.^{2,4,15} (foto 4)

Tabla 1: Presentación clínica del Liquen Escleroso

Síntomas	Hallazgos clínicos
<ul style="list-style-type: none">• Prurito• Dolor• Dispareunia• Piel frágil• Disuria• Constipación (niñas)	<ul style="list-style-type: none">• Placas blanquecinas alrededor de vulva y ano "figura de 8", simétricas, no comprometen vagina• Desaparición de glándulas de Fordyce• Piel de aspecto frágil y apergaminado• Atrofia de labios mayores y menores• Fusión del capuchón del clítoris• Estrechamiento del introito hasta la craurosis vulvar• Otros hallazgos: fisuras, petequias, erosiones, úlcera, edema áreas hipo o hiper pigmentadas.



Foto 1: Liquen Escleroso en etapas iniciales.

Se observa anatomía vulvar conservada, placa blanquecina en típica distribución "figura de 8".

Foto 2: Liquen Escleroso en etapas avanzadas

- 1) piel frágil con aspecto de papel de tabaco
- 2) atrofia de labios menores
- 3) fusión del capuchón del clítoris
- 4) estrechamiento del introito

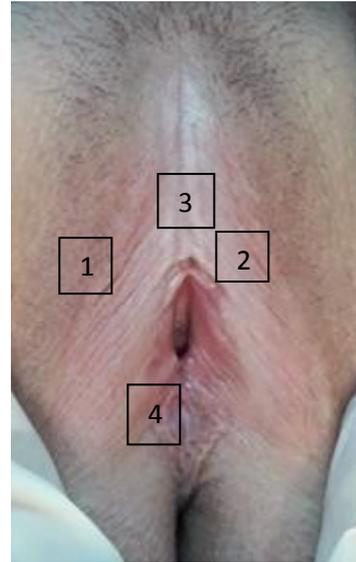


Foto 3: Liquen Escleroso en etapa avanzada

Se visualizan sobreagregadas otras lesiones como erosiones del lado derecho de la paciente

Foto 4: Liquen extragenital

- a) lesiones en espalda
- b) lesiones en axila



DIAGNÓSTICO

Vulvoscopía

Las pacientes con signos o síntomas sospechosos de LE deben ser valoradas por un especialista en patología vulvar, para evitar el retraso en el diagnóstico, dado que el tratamiento en fases tempranas puede reducir o prevenir la aparición de cambios estructurales en la vulva y secuelas irreversibles.¹

El diagnóstico de LE, para el examinador experimentado, habitualmente es clínico, basado en la historia clínica y los hallazgos clínicos.^{1,2,11} Las guías no recomiendan realizar en forma sistemática estudio anatomopatológico.^{1-3,11,13,18}

Biopsia

Las biopsias deben realizarse: ante dudas diagnósticas, en lesiones sugestivas de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) ó malignidad (erosiones, úlceras, hiperqueratosis, áreas pigmentadas, equimosis, lesiones papulares o verrucosas), en lesiones sugestivas de LE pero refractarias al tratamiento de primera línea,^{1,11,13} cuando se debe utilizar un tratamiento de segunda línea y ante la presencia de LE extragenital con características que sugieren una superposición con la morfoea.³ El umbral para realizar biopsia vulvar en niñas es mayor, se reserva para los casos con características clínicas atípicas y en enfermedad refractaria al tratamiento,^{1,3,13,14} debido a que puede ser una experiencia traumática y al menor riesgo de malignidad en las lesiones de este grupo etario.¹⁴ (tabla 2)

Idealmente la biopsia debe realizarse antes de iniciar tratamiento con corticoides tópicos, de lo contrario se recomienda esperar 4 semanas luego de suspendido para la realización de la misma, siempre y cuando no se sospeche VIN o malignidad.²

La biopsia se debe realizar con un punch de Keyes de 3 mm, previa infiltración de anestésico local,¹ en la transición de un área afectada a una normal, tomando varias muestras.¹¹

Tabla 2: Indicaciones de biopsia vulvar

Dudas diagnósticas
Lesiones sospechosas de VIN o malignidad
Lesión sugestiva de LE pero refractaria al tratamiento de primera línea
Si se debe utilizar un tratamiento de segunda línea
Paciente con antecedentes de VIN o lesiones invasoras

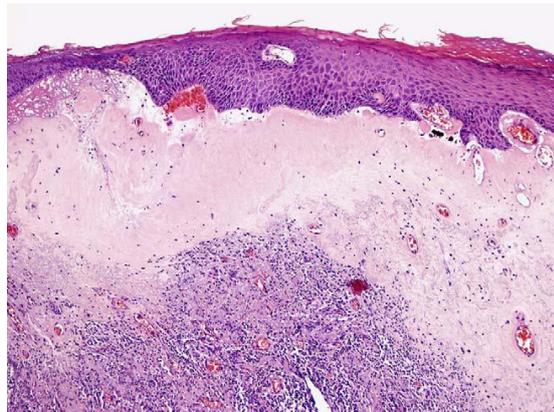
Nota: Se desaconseja realizar biopsias a niñas.^{1,3,13,14}

Histología

Los hallazgos histológicos característicos consisten en: atrofia o hiperparaqueratosis de la epidermis con desaparición de las crestas interpapilares, degeneración hidrópica de las células basales, engrosamiento escleroso de la dermis superficial e infiltrado linfocítico monoclonal a modo de banda.¹⁹ (foto 5) La esclerosis de la dermis es la única característica patológica que discrimina claramente el liquen escleroso, del liquen plano y el eczema.^{1,20}

Foto 5: hematoxililina-heosina 20x
Se visualiza:

- a) epidermis adelgazada
- b) degeneración hidrópica de la basal
- c) esclerosis del colágeno superficial
- d) inflamación dérmica



Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales del LE deben realizarse con entidades que producen sintomatología similar o signos clínicos comunes, entre ellos se destacan: el liquen plano (LP), liquen simple crónico (LSC), vitiligo, trastornos inmunobullosos y VIN.^{1,13} (tabla 3)

Hay casos en los que es muy difícil diferenciar entre LE y LP con las características clínicas e histológicas, denominándose como síndrome de solapamiento que a menudo muestran una pobre respuesta al tratamiento.³

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales del LE

Liquen escleroso	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación región ano genital • No afecta mucosa vaginal • Lesiones simétricas • Prurito síntoma principal que no alivia con el rascado • Despigmentación y atrofia •
Liquen plano	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperqueratosis reticulada en el borde de lesión (estrías de Whickam) • Afecta mucosa vaginal • Afectación extragenital (mucosa oral, uñas, esófago) • Dolor más intenso que prurito
Liquen simple crónico	<ul style="list-style-type: none"> • Intenso prurito que alivia al rascado • Asimétrico • Afecta principalmente labios mayores • Puede asociarse a otras dermatosis, LE, vitiligo
Vitiligo	<ul style="list-style-type: none"> • Despigmentación claramente establecida • Sin alteración de la textura de la piel • Asintomático • Áreas similares en otras partes del cuerpo • Cabello en áreas involucradas descolorido • Puede coexistir con LE • No genera atrofia
Psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> • Afecta típicamente labios mayores • Historia familiar positiva • Lesiones en otras partes del cuerpo • Eritema que puede acompañarse de escalado • Puede coexistir con LE

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son, por un lado curar o paliar los síntomas propios del LE, fundamentalmente el prurito y dolor, y por otro, detener el proceso de atrofia y cicatrización así como también evitar la evolución maligna y secuelas derivadas de la enfermedad como la hiperqueratosis, fisuras, equimosis, atrofia y despigmentación.^{1,3-4,11,13-14} Se debe educar a la paciente sobre la cronicidad del LE, así como también del curso fluctuante de los síntomas, con períodos de empujes y remisiones.¹

Tratamiento de primera línea:

Corticoesteroides Tópicos

El tratamiento tópico con corticoides de muy alta y alta potencia es el tratamiento de primera línea del LE vulvar, siendo el propionato de clobetasol al 0.05% (PC), corticoide de muy alta potencia, el gold estándar en el tratamiento tanto en mujeres como en niñas,^{1,3,11,13,21-24} habiendo demostrado en diferentes estudios ser seguro y efectivo.²²⁻²⁵ Posteriormente se comparó en un ensayo clínico controlado (ECC) el tratamiento con PC al 0.05% con la mometasona furoato (MF) 0.1%, corticoide de alta potencia, en pacientes con diagnóstico de LE vulvar, no encontrándose diferencias significativas en la eficacia ni en la tolerancia entre ambos tratamientos.²⁵

El tratamiento debe iniciarse en forma precoz, ya que el inicio del mismo en fases iniciales (dentro de los primeros dos años de inicio de la enfermedad) evita la formación de retracciones cutáneas y la distorsión de la anatomía vulvar secundaria.¹³

Los corticoides tópicos tienen un efecto antiinflamatorio en la piel, el cual lleva a inhibición de la formación de edema, vasocostricción, disminución del movimiento de fagocitos a la zona, disminución de los depósitos de fibrina y colágeno e inhibición de la formación de queloides, lo cual se traduce clínicamente en disminución de la descamación, del prurito, y de la formación de placa en los trastornos de la piel.¹

La posología no está claramente establecida.^{1,13} La dosis recomendada por aplicación es el tamaño de la yema del dedo, "finger tip", que corresponden a 50 mg,^{1,13} con la cual se debe cubrir con una fina capa la lesión. Se debe procurar no superar los 30 gr (1 pommo) en los 3 primeros meses del tratamiento, ni en 6 meses con la pauta de mantenimiento, para así evitar la atrofia cutánea.¹ Se prefieren las presentaciones en ungüento o pomada a las cremas, ya que tienen mayor absorción y se asocian con menor frecuencia a sensibilización e irritación.^{1,11}

El tratamiento inicial consiste en una aplicación nocturna de PC 0.05% por 4 semanas, continuando con una aplicación cada 48 horas por otras 4 semanas y posteriormente 2-3 aplicaciones las siguientes 4 semanas.^{3,11,13} Se recomienda valoración de la repuesta clínica por médico tratante luego de finalizados los tres primeros meses de tratamiento. La mejoría clínica se comienza a observar luego de una o dos semanas de tratamiento.^{1,3} Luego que se logra la remisión del LE tras el tratamiento inicial es necesario establecer una pauta de mantenimiento, necesaria en la mayoría de los casos y que se debe ajustar en forma individualizada a cada

paciente, con el objetivo de llegar a la menor dosis que mantenga a la paciente asintomática.^{1,2} Se puede continuar con el PC o iniciar MF al 0.1 %.¹³ La pauta de mantenimiento además de controlar los síntomas puede reducir el riesgo de progresión a VIN tipo diferenciado y cáncer escamoso de vulva. (tabla 4)

Los efectos adversos locales son los más frecuentes y consisten en sensibilización e irritación,^{1,11} atrofia cutánea,^{1,2,11} teleangiectasias y estrías cutáneas.^{1,11} Las complicaciones sistémicas en general son raras, consisten en glaucoma, hipertensión, hiperglicemia, inhibición del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal.¹¹ El seguimiento estricto de estas pacientes así como no superar la utilización de cantidades mayores a 30 g de corticoides tópicos en la terapia inicial o en 6 meses de tratamiento permite minimizar estos efectos.¹

Cuando el tratamiento con corticoides tópicos no sea efectivo se debe determinar si se está cumpliendo correctamente el tratamiento indicado, descartar sobreinfección de la lesión (estafilococo, streptococo o cándida), descartar patología asociada (incontinencia de orina, vulvodinia, reacción alérgica), descartar transformación maligna y eventualmente reevaluar el diagnóstico.^{1,3}

Indicación: (anexo I)

Se recomienda el tratamiento inicial con corticoides tópicos de muy alta o alta potencia a por tres meses a todas la pacientes con LE.

Nivel evidencia: 1+ / Grado de recomendación: A

Tratamiento de segunda línea:

Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina tópicos, tacrolimus y pimecrolimus, son el tratamiento de segunda línea del LE.^{1,2} La principal ventaja de estas drogas frente a los corticoides tópicos es que no producen atrofia cutánea en el sitio de aplicación, pero son muy irritantes, son más costosos y su seguridad a largo plazo es aún controvertida.^{1,14,24}

Son fármacos con potente acción antiinflamatoria y efecto inmunomodulador local bloqueando la liberación de citoquinas inflamatorias de linfocitos T, teniendo bajo potencial de inmunosupresión sistémica.^{1,26}

La posología consiste en aplicar una muy fina capa en el área afectada de tacrolimus 0,1% o pimecrolimus 1% crema dos veces por día, durante tres meses. Debiendo ser reevaluada la

paciente luego de éste período.^{1,26} La mejora de la sintomatología suele ser evidente en el primer mes de tratamiento.^{1,26} (tabla 4)

Los principales efectos adversos son locales y consisten en sensación de quemazón en el sitio de aplicación,^{1,24} al inicio del tratamiento, que puede llegar a ser muy intensa, siendo motivo frecuente de interrupción del tratamiento.¹

Diferentes ensayos controlados randomizados doble ciego han comparado la eficacia del tacrolimus 0.1% aplicados dos veces por día con la aplicación diaria de PC al 0.05%, demostrando mejoría significativa de los síntomas en ambos grupos aunque la mejoría histológica sólo fue superior en el grupo tratado con corticoides,²⁶⁻²⁷ la respuesta terapéutica a su vez fue más rápida en el grupo tratado con los mismos.²⁶

Como desventaja la Food and Drug Administration (FDA) ha realizado una advertencia sobre la posible relación causal entre el uso a largo plazo de los inhibidores de la calcineurina tópicos y neoplasia maligna de piel y linfoma.¹⁴ Sí bien aún falta evidencia al respecto se desaconseja la utilización de estas terapias a largo plazo.¹

Indicación: (anexo I)

Los inhibidores de la calcineurina tópicos son el tratamiento de segunda línea del LE, su uso está justificado en casos refractarios al tratamiento con corticoides tópicos de muy alta o alta potencia o en caso que los mismos sean mal tolerados.

Nivel de evidencia: 1+ / Grado de recomendación: B-A

Tratamiento de tercera línea

Retinoides

Los retinoides sistémicos, acitretina, isotretinoína y etretinato, son una opción terapéutica del LE en casos muy limitados, principalmente por sus efectos adversos.

Los retinoides son derivados de la vitamina A que tienen influencia en los trastornos de la queratinización y en la diferenciación epitelial. Concretamente, en la epidermis provocan un adelgazamiento y compactación del estrato córneo con engrosamiento de la misma. Tienen una acción antiinflamatoria a través de la reabsorción de células inflamatorias y el aumento de la actividad fagocítica mononuclear, así como la inhibición de la infiltración por neutrófilos reduciendo la carga de células inflamatorias. En la dermis estimula el depósito de colágeno, aumenta el de glicosaminoglicanos y se incrementa la neovascularización.¹

Desafortunadamente no contamos con estudios que comparen el efecto de los retinoides con el PC, gold estándar del tratamiento del LE.

En un pequeño ensayo clínico controlado doble ciego con placebo se demuestra la eficacia de la acitretina oral en el tratamiento del LE vulvar.²⁸ El grupo que recibió acitretina 20-30 mg día vía oral durante 16 semanas tuvo significativamente menos prurito en comparación con el grupo placebo, la sensación de ardor mejoró en ambos grupos sin diferencias significativas, la atrofia, hiperqueratosis, extensión de las lesiones, erosiones, úlceras, edemas o liquenificación mostró mayor mejoría en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo. (tabla 4)

Estas drogas presentan numerosos efectos adversos, lo que limitan su utilización, queilitis, xerosis, sensibilidad al sol, teratogenicidad, hipertrigliceridemia, elevación de enzimas hepáticas y alopecia.¹

Indicación: (anexo I)

Los retinoides tienen un uso muy limitado en el tratamiento del LE por sus potenciales efectos secundarios, su uso solo está justificado en casos refractarios al tratamiento tópico o en caso de mala tolerancia al mismo.

Nivel de evidencia: +1 / Grado de recomendación: B

Otros tratamientos:

Corticoides intralesionales

Su uso es excepcional y sólo está justificado en los casos en que existen placas hiperqueratósicas, ya que en estos casos los corticoides tópicos no penetran en los tejidos adecuadamente. Su mecanismo de acción es análogo al de los corticoides tópicos.¹

La droga más utilizada es el acetónico de triamcinolona (40 mg/ml) que se debe diluir, 1 ml en 2 ml de suero fisiológico. En las lesiones menores a 2 cm se infiltra de 0,5 a 1 ml de la dilución intralesional y en caso de lesiones más extensas se debe infiltrar en diferentes zonas de la lesión, no superando en ningún caso los 3 ml por sesión.¹ Se recomienda infiltrar previamente con anestésico local la zona afectada. El tratamiento intralesional consiste en una aplicación de acetónico de triamcinolona mensual durante tres meses.^{1,13,21}

El tratamiento ha demostrado disminuir los síntomas y hallazgos físicos así como también disminución en los puntajes de severidad en los hallazgos histopatológicos.^{13, 21,29}

Indicación: (anexo I)

El uso de los corticoides intralesionales es un tratamiento de alternativa ante la presencia de placas hiperqueratósicas o cuando estén contraindicados los corticoides tópicos.

Nivel evidencia: + 1 / Grado recomendación: B

Emolientes

Los emolientes, cremas o aceites, pueden aliviar los síntomas luego de la terapia inicial.^{13,30-31} Actúan creando una barrera protectora que evita la deshidratación cutánea y en general no tienen principios activos pero si sustancias con efecto calmante como la alantoína o lactato de sodio entre otros.¹ Se recomienda su aplicación diaria varias veces por día en la zona afectada.^{1,13}

Indicación: (anexo I)

Los emolientes pueden aliviar los síntomas en la terapia de mantenimiento, aplicados varias veces por día en la zona afectada.

Nivel de evidencia: 2 + a 3 / Grado de recomendación: D

Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico no tiene como objetivo curar la enfermedad, reservándose exclusivamente para tratar las complicaciones del LE vulvar,^{1,3-4,11,13-14} ya que la tasa de recurrencia sobre las cicatrices es superior al 50%.³²⁻³³ El fenómeno de Koebner, típico de las dermatosis inflamatorias, puede explicar el empeoramiento de la zona tratada tras la cirugía.^{1,6,34}

La evidencia del rol de la cirugía en el tratamiento del LE es débil, no contando con ensayos clínicos controlados al respecto.

La indicación de cirugía en el LE vulvar se reserva para casos con complicaciones, ya sean lesiones premalignas o malignas de vulva, ante la presencia de disfunción urinaria o sexual y en caso de infección aguda.¹¹

El procedimiento a realizarse va a depender del motivo de la cirugía. En las VIN de tipo diferenciado, se prefiere el tratamiento escisional con resecciones amplias de la misma, para así poder categorizarla, determinando el grado de invasión.¹¹ En el cáncer de vulva el tratamiento va a ser acorde al estadio de la enfermedad.¹¹ En casos muy evolucionados con distorsión importante de la anatomía vulvar secundaria a esclerosis, cicatrización y retracciones cutáneas con estenosis del introito se deberá recurrir a la perineotomía y vulvoperineoplastia para intentar restaurar la morfología y funcionalidad vulvar.^{1,13-14}

Luego de la cirugía es necesario iniciar tratamiento con dilatadores vaginales y corticoides tópicos, para poder evitar que el proceso de cicatrización produzca de nuevo estenosis del introito o retracciones cutáneas.^{1,13} Aplicar PC al 0,05% una vez por día, hasta lograr la cicatrización de la herida, logra reducir el riesgo de koebnerización sobre las mismas.³⁶ Algunos autores recomiendan esperar dos semanas luego de la cirugía para comenzar con estos tratamientos.³⁵ El uso de corticoides no aumenta el riesgo de infecciones ni retrasa la cicatrización de la herida.³⁷

Indicación: (anexo I)

El tratamiento quirúrgico del LE está indicado ante la presencia de lesiones premalignas y malignas de vulva y para el tratamiento de las secuelas cicatrizales en la misma.

Nivel de evidencia: 4 / Grado de recomendación: D

Testosterona

En el pasado el propionato de testosterona (PT) al 2% en crema ha sido utilizado para el tratamiento del LE vulvar, pero actualmente este tratamiento es considerado obsoleto, dado que es menos efectivo que los corticoesteroides tópicos y tienen mayores efectos secundarios.^{2-3,13}

El PT es una hormona natural con propiedades anabolizantes y androgénicas, a nivel cutáneo incrementa la retención de nitrógeno, calcio, sodio, potasio, cloruro y de fosfato, lo que implica un incremento en la hidratación intersticial y a su vez impide la pérdida de la vascularización cutánea.¹

Varios estudios comparan la testosterona y dihidrotestosterona en el tratamiento del LE vulvar con placebo y PC al 0,05%.³⁸⁻⁴¹ Los ensayos clínicos controlados con series cortas han demostrado menor eficacia del PT en crema al 2% en comparación con el PC al 0,05%, en términos de respuesta clínica y a su vez presentan mayor tasa de efectos secundarios.³⁸⁻³⁹

Los efectos adversos son comunes e inaceptables.^{9,42} La absorción sistémica puede favorecer fenómenos de virilización, hirsutismo, acné, amenorrea e hipertrofia de clítoris.^{1,3,13}

Indicación: (anexo I)

La testosterona no se recomienda para el tratamiento del LE vulvar.

Nivel de evidencia: + 1 / Grado de recomendación: A

Existen pocos datos publicados sobre los tratamientos que se describen a continuación, por lo cual la experiencia en su uso limitada y mayormente en el ámbito de la investigación.

Fototerapia con ultravioleta A1

Actualmente es un tratamiento potencial en le LE pero que se contempla únicamente en el ámbito de la investigación.¹

El tratamiento consiste en la aplicación de dosis bajas de luz ultravioleta A1 (UVA1) sobre la zona a tratar cuatro veces a la semana, con una dosis media de 50 J/cm, durante un total de 10 semanas.¹ Se cree que la eficacia de fototerapia UVA1 está dada por la inducción de metaloproteinasas de la matriz 1, 2 y 3 y de la colagenasa intersticial.⁴³ Se desconoce la seguridad a largo plazo de esta terapia en el tratamiento del LE vulvar.¹

Se comparó, en un ensayo clínico randomizado, la eficacia de la foterapia UVA1 frente a PC ungüento al 0,05 % en el tratamiento del LE, valorando alivio del prurito y mejoría de la calidad de vida de las pacientes, observando luego de tres meses de tratamiento, que la fototerapia conseguía mejoría clínica en el 35,6% frente al 51,4% de las pacientes tratadas con clobetasol.⁴³

Terapia fotodinámica

Es una modalidad terapéutica basada en la fotooxidación de materiales biológicos inducida por un fotosensibilizante, que es captado selectivamente por determinadas células o tejidos tumorales, de forma que al ser iluminadas con una luz de adecuada longitud y en dosis suficiente, dichas células son destruidas.¹ La sustancia fotosensibilizadora que se utiliza habitualmente es el ácido 5-aminolevulínico, y cuando este se pone en contacto con la luz se induce la formación de oxígeno singlete (1O_2) molécula muy reactiva que rápidamente reacciona con muchos tipos de biomoléculas, especialmente en las membranas celulares y provoca la destrucción del tejido a tratar.¹

Hasta la fecha los trabajos publicados, que evalúan la terapia fotodinámica (TFD) en el tratamiento del LE vulvar, incluyen informes de casos y series de casos pequeñas, con cortos períodos de seguimiento posterior.⁴⁴⁻⁴⁶ En estos trabajos se observa mejoría clínica del prurito y dolor, no observándose mejoría clínica ni histológica.¹³ Como desventajas se destaca que el tratamiento suele ser doloroso, requiriendo en algunos casos opioides para alivio del mismo, y a su vez las sesiones en general consumen mucho tiempo.¹³ Faltan estudios controlados sobre la eficacia de la TFD en el tratamiento del LE vulvar así como también valorar la seguridad a largo plazo de este tratamiento, ya que es desconocida.

Células madre y plasma rico en plaquetas

Las células madre y el plasma rico en plaquetas se ha utilizado en una serie de casos, mostrado resultados prometedores, disminuyendo los síntomas así como también la atrofia y esclerosis,^{13,47-48} aunque aún falta evidencia para poder recomendar estos tratamientos.¹³

Esta terapia consiste en la inyección de células madre derivadas de tejido adiposo y plasma rico en plaquetas en la zona afectada por el LE. Los factores de crecimiento liberados por las plaquetas tienen un papel importante en la reducción de la inflamación y en la estimulación de la angiogénesis, fibroblastos y síntesis de colágeno que participan en la reparación de los tejidos.¹³

Quince pacientes con diagnóstico histológico de LE, luego del fracaso al tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia, recibieron tratamiento con células madres y plasma rico en plaquetas.⁴⁷ Quince días luego de la intervención, los síntomas mejoraron y al mes el prurito y sensación de quemazón desaparecieron. La piel y mucosa impresionaba mas elástica y suave, sin presentar alteración en la coloración de la piel. En los pacientes con fibrosis y atrofia severa se repitió el procedimiento a los tres meses, con buena evolución posterior. En otro estudio, 127 pacientes recibieron de 1 a 4 sesiones de tratamiento cada 3 meses, en función de la severidad, siendo también exitosos los resultados al mes.⁴⁸

Aún se desconoce si ambos componentes del tratamiento son necesarios.¹³

Laser CO₂

El tratamiento quirúrgico con láser de Co2 parece ser una opción terapéutica prometedora, obteniéndose resultados exitosos en diversos estudios,⁴⁹⁻⁵³ su uso estaría indicado una vez que ha fracasado el tratamiento médico, aunque aún faltan más estudios al respecto.⁵⁴

La energía del láser de CO2 es absorbida por el agua de las células superficiales, siendo mínima la penetración en profundidad en el tejido, lo que hace que el láser de CO2 sea una herramienta ideal para el tratamiento de las mujeres con fusión del capuchón del clítoris, que provoca importante disfunción sexual. Esta opción terapéutica permite realizar disección fina del tejido cicatrizal sin dañar el clítoris subyacente. Para el éxito del tratamiento es fundamental luego de la cirugía continuar con el tratamiento con corticoides tópicos.⁵⁴

Los efectos adversos incluyen dolor postoperatorio y adenosis vaginal y vulvar.⁵⁵

En una pequeña serie de casos se utilizó el láser de CO2 para tratar la fimosis del clítoris en 20 mujeres con LE y en tres con liquen plano, siendo todos los pacientes sometidos a tratamiento tópico pre y post operatorio individualizado en cada caso, con esteroides o inmunomoduladores, todas las pacientes refirieron tener mejoría en la esfera psicosexual así como también reducción en los síntomas vulvares, solo 3 de las pacientes con LE requirieron una nueva cirugía.⁵⁴

Tabla 4: Tratamiento del Liquen Escleroso

Tratamiento	Dosis	Efectos adversos
1ª línea: propionato de clobetasol al 0.05%	<ul style="list-style-type: none"> • 1er mes: una aplicación/noche • 2º mes: una aplicación/cada 48hs • 3er mes: 2-3 aplicaciones/semana Mantenimiento: con la menor dosis que mantenga a la paciente asintomática.	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia cutánea • Teleangiectasias • Estrías cutáneas
2ª línea: tacrolimus 0.1% / pimecrolimus 1%	<ul style="list-style-type: none"> • Dos aplicaciones por día por tres meses Mantenimiento: dos aplicaciones por semana	<ul style="list-style-type: none"> • Sensación quemazón • Irritación local • eritema
3ª línea: retinoides	Acitretina 20-30 mg vo / día	<ul style="list-style-type: none"> • queilitis • teratogenicidad • elevación enz. hepáticas • alopecia • hipertrigliceridemia

SEGUIMIENTO

El curso fluctuante de la enfermedad así como el riesgo de malignización hacen necesario el seguimiento a largo plazo de estas pacientes, el cual debe ser individualizado.

Pauta de seguimiento

El primer control debe realizarse al mes de iniciado el tratamiento, para valorar la respuesta y tolerancia al mismo. En función de la evolución, se mantendrá la dosis o se irá disminuyendo en forma progresiva los corticoides, con controles mensuales.^{1,13} Posteriormente, en pacientes estables, sin complicaciones, se puede realizar control cada 3-6 meses,^{3,13} mientras que en aquellos pacientes en que no se logra control de la sintomatología o asocien LE con VIN, se deben establecer controles más estrictos y preferentemente con especialistas en patología del tracto genital inferior.¹³ El seguimiento debe hacerse por años aún en pacientes asintomáticas por el riesgo de malignización de estas lesiones.² Deben realizarse biopsia de las lesiones sospechosas de malignidad así como también de úlceras persistentes, erosiones, hiperqueratosis, lesiones sobreelevadas y de áreas eritematosas, para excluir lesiones pre malignas o malignas de vulva.²

Dado que el LE es una enfermedad crónica el tratamiento con corticoides es de por vida y no debe abandonarse aún en pacientes asintomáticas así como los controles ginecológicos regulares.

Complicaciones:

Potencial de malignización

El carcinoma de células escamosas (CCE) de vulva se desarrolla por dos mecanismos independientes. El más frecuente es asociado al virus del papiloma humano (HPV), a partir del VIN habitual. La vía independiente del HPV, es a partir del VIN diferenciado, en el cual se planea al LE como precursor.¹⁴

Las pacientes con LE vulvar tienen un riesgo ligeramente aumentado de presentar CCE, con un riesgo aproximado del 4 a 5%.^{13,56-57} A su vez las mujeres con LE y VIN concomitante presentan mayor riesgo de progresión a cáncer de vulva, por lo que es importante su identificación y seguimiento más estricto.^{1,58} Aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico, planteándose que la expresión alterada del oncogén p53, la inflamación crónica y el estrés oxidativo del ADN serían los responsables de la transformación maligna.⁵

Aunque el riesgo de malignización es bajo, si esto ocurre, el tiempo entre la aparición de LE y el diagnóstico de un CCE de vulva se ha estimado entre 4 y 10 años.¹ Las pacientes con un control deficiente o no tratadas o que no reciben tratamiento adecuado, tienen mayor probabilidad de

transformación maligna.¹ El tratamiento con corticoides de elevada potencia, además de mejorar la sintomatología, puede prevenir el desarrollo de cáncer.¹

Cicatrización

El proceso de cicatrización y atrofia producen gran distorsión de la anatomía vulvar que pueden llevar a requerir tratamiento quirúrgico.¹¹

El estrechamiento del introito puede generar dispareunia y en ocasiones dificultad en la micción e infecciones del tracto urinario a repetición.^{3,11}

A su vez la fusión del capuchón del clítoris y su enterramiento pueden formar un pseudoquistes, en el cual la acumulación de desechos queratinosos puede generar intenso dolor e incluso infectarse.^{3,11}

Psicosociales

El LE tiene un gran impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes que lo padecen, tanto en la vida social como sexual.^{2,3,13,59}

Las mujeres con LE son menos activas sexualmente, atribuible a la evitación, debido a la dispareunia, reportada hasta en un 75% de los casos, dispareunia y dificultad para lograr el orgasmo que frecuentemente presentan,^{11,13,59} que pueden estar relacionados con la enfermedad inflamatoria crónica y con la distorsión anatómica.⁵⁹

Pronóstico

El LE es una dermatosis inflamatoria crónica que suele tener un curso fluctuante, con períodos de empujes y remisiones, lo que obliga a modificar el tratamiento.¹ Es de gran importancia un correcto seguimiento y tratamiento adecuado, dado que el LE vulvar no controlado, es un factor de riesgo para el desarrollo de VIN de tipo diferenciado y posterior evolución al carcinoma de células escamosas de vulva.^{1,27}

En un estudio de cohorte se observó que el tratamiento de inicio precoz y a largo plazo disminuye el proceso de cicatrización en un 36,6% y el desarrollo de carcinoma en un 4,7%.⁶⁰

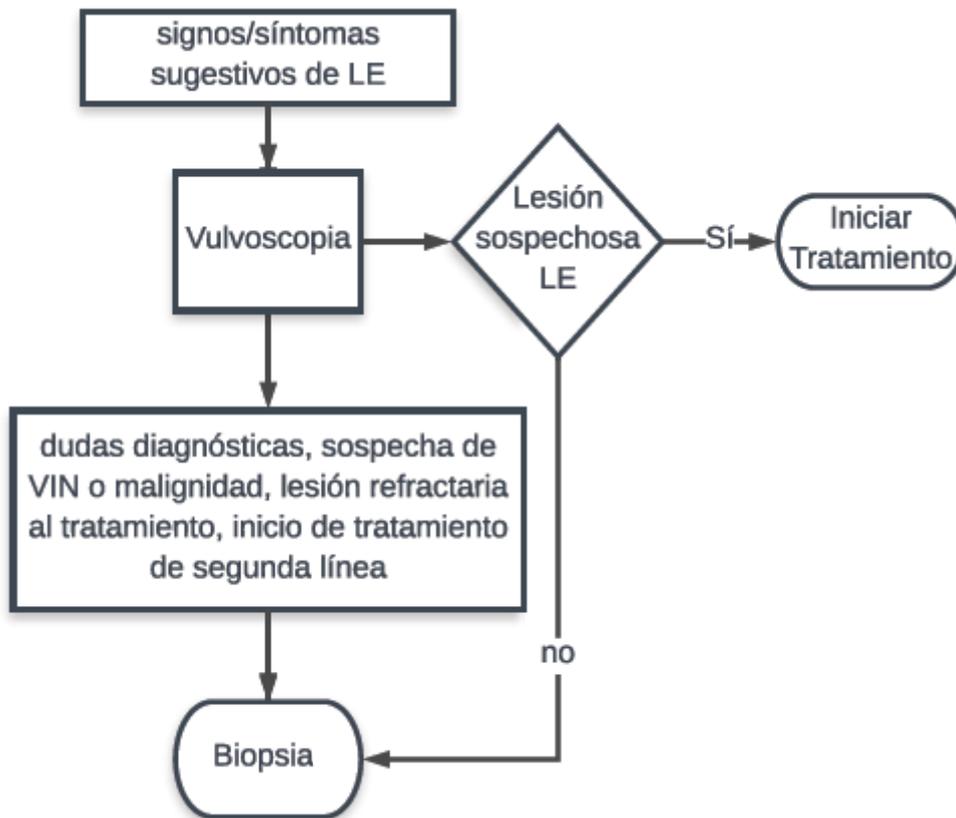
No existen signos claros predictores de progresión a VIN o lesión invasora. Por ello es muy importante un seguimiento adecuado en unidades especializadas de patología del tracto genital inferior o en unidades de dermatología.¹

CONCLUSIONES

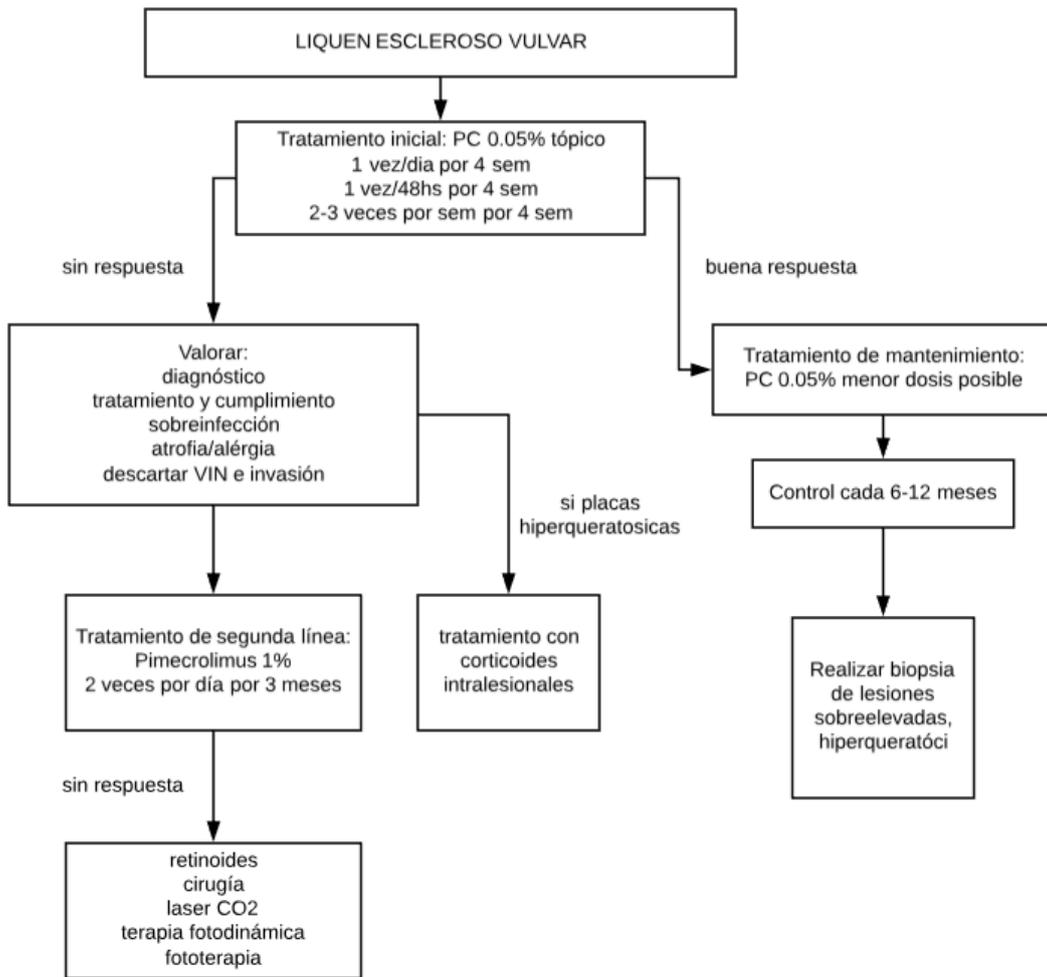
El LE es una dermatopatía inflamatoria crónica y progresiva que habitualmente afecta la región ano-genital, aunque también puede afectar a cualquier parte de la superficie corporal. Su prevalencia exacta es desconocida debido a que es una enfermedad subdiagnosticada. La etiopatogenia es multifactorial, en individuos genéticamente predispuestos la exposición a un factor externo puede desencadenar la enfermedad. La sintomatología más frecuente es el prurito vulvar, a nivel clínico en etapas iniciales se puede observar una placa blanquecina que compromete labios mayores y menores, clítoris, periné y alrededor del ano, respetando mucosas. A medida que la enfermedad avanza se observa distorsión de la anatomía vulvar dada por disminución de labios menores, fusión del capuchón del clítoris y estrechamiento del introito. El tratamiento de primera línea y gold estándar son los corticoides tópicos de muy alta potencia, como lo es el propionato de clobetasol, tratamiento seguro, cuyo principal efecto adverso es la atrofia cutánea. El tratamiento de segunda línea son los inhibidores de la calcineurina tópicos. El tratamiento sistémico con retinoides se reserva para cuando han fracasado los tratamientos anteriores dado los mayores efectos adversos. Otras opciones terapéuticas como el plasma rico en plaquetas y células madre y el láser con CO2 entre otros, han demostrado ser efectivos, pero es necesaria mayor evidencia para generalizar su uso. El tratamiento y seguimiento de estas pacientes debe ser de por vida, dado que es una enfermedad crónica. Dentro de las complicaciones se destaca la aparición de VIN de tipo diferenciado, malignidad, dispareunia y afectación psicosexual. El diagnóstico y tratamiento correcto dentro de los dos primeros años de aparición del liquen puede lograr disminuir estas complicaciones.

ALGORITMOS

Algoritmo 1: Algoritmo diagnóstico



Algoritmo 2: Manejo terapéutico



BIBLIOGRAFIA

1. Cararach, M., Castro, M., García, A., Julián, M., Mascaró, J., & Quílez, J. et al. (2016). Liquen Escleroso. *AEPCC-Guía: Dermatitis inflamatoria de la vulva (liquen escleroso, liquen plano y liquen simple crónico)* (pp. 9-20).
2. Kirtschig G. Lichen sclerosus-presentation, diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:337-43
3. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol*. 2010;163:672-82
4. Monsálvez RV, Rivera Vanaclocha F. Liquen escleroso. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:31-38
5. Todd P, Halpern S, Kirby J, Pembroke A. Lichen sclerosus and the Kobner phenomenon. *Clin Exp Dermatol*. 1994 Mayo;19(3):262-3
6. Higgins CA, Cruickshank ME: A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 271-5.
7. Purcell KG, Spencer LV, Simpson PM, Helman SW, Oldfather JW, Fowler JF. HLA antigens in lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol* 1990;126:1043-5
8. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):118-23
9. Friedrich EG, Kalra PS: Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* 1984; 310: 488-91
10. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F, Wang SH, Wojnarowska F. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Agosto;67(2):305-12
11. F. R. Pérez-López & P. Vieira-Baptista (2017): Lichen sclerosus in women: a review, *Climacteric*, DOI: 10.1080/13697137.2017.1343295
12. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Cavaco-Gomes J, Beires J, Martinezde-Oliveira J. What differentiates symptomatic from asymptomatic women with lichen sclerosus? *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:263-8
13. Kirtschig G, Becker K, Gunthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):e1-43
14. Bercaw-Pratt JL, Boardman LA, Simms-Cendan JS. North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology. Clinical recommendation: pediatric lichen sclerosus. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:111-16
15. Maronn M, Esterly N: Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosus in children. *Pediatrics* 2005; 115:e230
16. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999;353:1777-83
17. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Moyal-Barrocco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. *J Reprod Med* 2007;52:3-9
18. Edwards SK, Bates CM, Lewis F, Sethi G, Grover D. 2014 UK national guideline on the management of vulval conditions. *Int J STD AIDS* 2015;26:611-24
19. Kumar: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition, 8th ed. 2009, Saunders.
20. Niamh L, Naveen S, Hazel B. Diagnosis of vulval inflammatory dermatoses: a pathological study with clinical correlation. *Int J Gynecol Pathol*. 2009 Nov;28(6):554-8

21. Kirtschig G, Becker K, Gunthert A, Jasaitiene D, Cooper S, et al. European Dermatology Forum. Guideline on Lichen sclerosus 2016
22. Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F. The treatment of vulval lichen sclerosus with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. *Br J Dermatol* 1991;124:461-4.
23. Dalziel KL, Wojnarowska F. Long-term control of vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. *Journal of Reproductive Medicine* 1993;38:25-7
24. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD008240
25. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol* 2014 Feb
26. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):84-91
27. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):e99-104
28. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, Baudin M, Vaha-Eskeli K, Vartiainen J, et al. 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
29. Mazdisnian F, Degregorio F, Palmieri A. Intralesional injection of triamcinolone in the treatment of lichen sclerosus. *J Reprod Med* 1999;44:332-4.
30. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M: Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosus: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 189-94
31. Simonart T, Lahaye M, Simonart JM: Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause* 2008; 15: 74-7
32. Abramov Y, Elchalal U, Abramov D, Goldfarb A, Schenker JG. Surgical treatment of vulvar lichen sclerosus: a review. *ObstetGynecol Surv* 1996;51:193-9
33. Rojavin Y, Salgado CJ, Hsu PW, Liu J, Aikins JK. The surgical management of vulvar lichen sclerosus refractory to medical management. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2008;61: 848-9
34. Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, Pelisse M, Moyal-Barracco M, Paniel BJ. *Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosus. Am J Obstet Gynecol*. 2002 Jan;186(1):49-52
35. Gurumurthy M, Morah N, Gioffre G, Cruickshank ME. The surgical management of complications of vulval lichen sclerosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162:79-82
36. Flynn AN, King M, Rieff M, Krapf J, Goldstein AT. Patient satisfaction of surgical treatment of clitoral phimosis and labial adhesions caused by lichen sclerosus. *Sex Med* 2015;3:251-5
37. Goldstein AT, Burrows LJ. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196: 26.
38. Cattaneo A, De MA, Sonni L, Bracco GL, Carli P, Taddei GL. [Clobetasol vs. testosterone in the treatment of lichen sclerosus of the vulvar region]. *Minerva Ginecol*. 1992 Nov;44(11):567-71

39. Bornstein J, Heifetz S, Kellner Y, Stolar Z, Abramovici H. *Clobetasol dipropionate 0.05% versus testosterone propionate 2% topical application for severe vulvar lichen sclerosus. Am J Obstet Gynecol. 1998 Jan;178(1 Pt 1):80-4*
40. Sideri M, Origoni M, Spinaci L, Ferrari A. *Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosus. Int J Gynaecol Obstet. 1994 Jul;46(1):53-6*
41. Paslin D. Androgens in the topical treatment of lichen sclerosus. *International Journal of Dermatology 1996;35:298–301.*
42. Bracco GL, Carli P, Sonni L, Maestrini G, De MA, Taddei GL, et al. *Clinical and histologic effects of topical treatments of vulvar lichen sclerosus. A critical evaluation. J Reprod Med. 1993 Jan;38(1):37-40*
43. Terras S, Gambichler T, Moritz RK, Stucker 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*
44. Hillemanns P, Untch M, Prove F, Baumgartner R, Hillemanns M, Korell M. *Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. Obstet Gynecol 1999;93:71–4*
45. Vano-Galvan S, Fernandez-Guarino M, Be_a-Ardebol S, Perez B, Harto A, Jaen P. *Successful treatment of erosive vulvar lichen sclerosus with methylaminolaevulinic acid and laser-mediated photodynamic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:71–2*
46. Sotiriou E, Panagiotidou D, Ioannidis D. *An open trial of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;141:187–8*
47. Casabona F, Priano V, Vallerino V, et al. *New surgical approach to lichen sclerosus of the vulva: the role of adiposederived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration Plastic & Reconstructive Surgery 2010;126:210–211.*
48. Casabona F, Priano V, Piri C, Vallerino V. *New regenerative approach to lichen sclerosus of the vulva with adipose derived stem cells and platelet rich plasma. 5 Years experience. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2012;119:307*
49. Stuart GC, Nation JG, Malliah VS, Robertson DI. *Laser therapy of vulvar lichen sclerosus et atrophicus. Canadian Journal of Surgery 1991;34:469–70*
50. Lee A, Lim A, Fischer G. *Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus. Australas J Dermatol. 2016 Feb;57(1):39-43*
51. Peterson CM, Lane JE, Ratz JL. *Successful carbon dioxide laser therapy for refractory anogenital lichen sclerosus. Dermatol Surg 2004;30:1148–51*
52. Kartamaa M, Reitamo S. *Treatment of lichen sclerosus with carbon dioxide laser vaporization. Br J Dermatol 1997;136:356– 9*
53. Windahl T. *Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus effective in the long run Scandinavian Journal of Urology & Nephrology 2006;40:208–11*
54. Kroft J, Shier M. *Case Report: A Novel Approach to the Surgical Management of Clitoral Phimosis. J Obstet Gynaecol Can 2012;34(5):465–471*
55. Sedlacek TV, Riva JM, Magen AB, et al. *Vaginal and vulvar adenosis. An unsuspected side effect of CO2 laser vaporization. J Reprod Med 1990;35:95–1001*
56. Wallace HJ: *Lichen sclerosus et atrophicus. Transactions's of the St. John's Hospital Dermatological Society 1971; 57: 9–30*
57. *Brodrick B, Belkin ZR, Goldstein AT. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies. Clin Dermatol. 2014;71:698- 707*
58. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkhof J. *Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25:1224–30*

59. Dalziel KL. Effect of lichen sclerosus on sexual function and parturition. *J Reprod Med* 1995;40:351-4
60. Lee A, Bradford J, Fischer G: Long-term management of adult vulval lichen sclerosus. A prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol* June 12, 2015 (e-publication ahead of print)

Anexo I: Nivel de evidencia y grado de recomendación

Niveles de evidencia para estudios de tratamiento. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivel de evidencia	Interpretación
1 + +	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC ó EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1 +	Meta-análisis bien realizados, RS de EC ó EC bien realizado con poco riesgo de sesgo
1 -	Meta-análisis, RS de EC ó EC con alto riesgo de sesgos
2 + +	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2 +	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2 -	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

RS, revisión sistematizada; EC, ensayo controlado

Grados de recomendación para estudios de tratamiento. SIGN

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un meta-análisis, RS ó EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población blanco de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+
C	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

RS, revisión sistematizada; EC, ensayo controlado