

REVIEW / ARTÍCULO DE REVISIÓN

Condiloma acuminado. Situación actual. Condyloma acuminata. Current situation.

Adrian Isacc Nieto Jiménez.

DOI. [10.21931/RB/2018.03.02.11](https://doi.org/10.21931/RB/2018.03.02.11)

Resumen: El condiloma acuminado prevalece en la población mundial elevando su incidencia en los últimos años; afectando sobre todo a la población sexualmente activa. Representa sin dudas un gran problema médico y psicológico a quienes lo padecen. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años en países del primer mundo y en países en vías de desarrollo. Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva y actualizada acerca de esta entidad, enfatizando en la importancia de la prevención, terapéutica y posibles complicaciones a largo plazo. La infección por el Virus del Papiloma Humano es una de la ITS con mayor prevalencia aun a pesar de no conocerse con exactitud debido al sub-registro epidemiológico existente. A través del tiempo se han desarrollado una diversidad de tratamientos que van desde el quirúrgico hasta terapias más recientes como los inmunomoduladores y la terapia fotodinámica.

Palabras clave: condiloma acuminado, epidemiología, factores de riesgo, transmisión.

Abstract: Condyloma acuminata prevails in the world population increasing its incidence in recent years; particularly affecting the sexually active population. Undoubtedly represents a great medical and psychological problem for those who suffer. Its incidence has increased in recent years in first world countries and in developing countries. An exhaustive and updated bibliographic review was done about this entity, emphasizing the importance of prevention, therapeutics and possible long-term complications. Human papillomavirus (HPV) infection is one of the most prevalent STIs even though it is not known precisely because of the existing epidemiological underreporting. Over time, a variety of treatments have been developed ranging from surgical to more recent therapies such as immunomodulators and photodynamic therapy.

Key words: condyloma acuminata, epidemiology, risk factors, transmission.

Introducción

Las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) comprenden todas aquellas infecciones en las que la transmisión sexual tiene importancia epidemiológica y constituyen en la actualidad el grupo de infecciones más frecuentes en muchos países del mundo, sus complicaciones incluyen efectos tan graves como cáncer, demencia y muerte^{1, 2}. La infección por el Virus Papiloma Humano (VPH) representa en estos tiempos una de las principales ITS, y es reconocida como la más frecuente en el mundo, su prevalencia puede alcanzar hasta un 60 por ciento en las personas sexualmente activas^{3, 4}.

La condilomatosis genital o verruga genital externa (VGE) es una ITS altamente contagiosa, causada por el VPH. Este virus infecta el epitelio basal a través de micro traumas de la piel/ mucosa ano-genital y mucosa oral^{5, 6}. Los VPH pertenecen a la familia Papovavirus, la cual contiene dos géneros de virus oncogénicos a DNA: Papilomavirus y Polioma virus. El nombre de la familia deriva de sus primeros tres miembros (Papilloma, Polyoma, y Simian Vacuolating Agent (SV40 - un miembro del genus Polioma virus). Es un virus de doble cadena que codifica 8 genes³. L1 y L2 codifican las proteínas estructurales que forman la cápside y E6 y E7 codifican oncoproteínas que actúan interfiriendo la actividad normal de los genes p53 (impidiendo la apoptosis) y pRB (deteniendo el ciclo celular), respectivamente. (Figura 1). La expresión combinada de estas proteínas facilita la inestabilidad genómica y cromosómica. El último paso en la carcinogénesis es la integración del ADN vírico en el genoma celular. Existe una gran cantidad de diferentes genotipos del VPH, hasta la fecha se han identificado más de 180. Los más importantes son aquellos identificados con los

números 16 y 18, debido a su reconocido potencial oncogénico, mientras que los genotipos identificados como 6 y 11 y que poseen un bajo riesgo oncogénico, son los responsables de las verrugas anogenitales, tanto en mujeres como en hombres^{3, 6}.

Otros genotipos están relacionados con la aparición de verrugas en otros sitios anatómicos, tales como la planta y palma de pies y manos, dorso de las manos, cara y mucosas.

A pesar de que las VGE son una de las ITS más frecuentes^{7, 8} su epidemiología no está bien caracterizada. En la población general la incidencia anual de cualquier VGE (incluyendo nuevas y recurrentes) varía desde 160 en España⁹ a 289 en el Reino Unido por 100.000 habitantes, con una media de 194,5 por 100.000 habitantes¹⁰.

La distribución regional de nuevos casos de VGE por 100.000 habitantes es la siguiente: 101 a 205 en Norteamérica^{9, 10}, 118 a 170 en Europa¹¹ y 204 en Asia¹¹. En relación a la prevalencia, el rango se sitúa entre 0,13% y 0,16% en estudios utilizando la población general femenina como denominador^{6, 12}. Los datos epidemiológicos confirman que el pico de incidencia en hombres y mujeres jóvenes corresponde al pico de edad de adquisición de nuevas parejas sexuales¹³, sin embargo, algunos porcentajes de incidencia deben ser interpretados con cautela debido a variaciones en la metodología en cuanto a rangos de edad de las poblaciones. Wellings y cols.¹³, reportaron una incidencia de 149 por 100.000 habitantes en mujeres con edades comprendidas entre 14 a 65 años de edad comparados con 99 por 100.000 habitantes para la población general femenina¹⁴.

En Venezuela, Ávila y cols.¹⁵, analizaron 90 muestras de

¹ Especialista en primer Grado en Medicina General Integral y Dermatología. Diplomado en Hematodermias. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Instituto Ecuatoriano de Seguro Social. Hospital Ibarra. Imbabura. Ecuador.

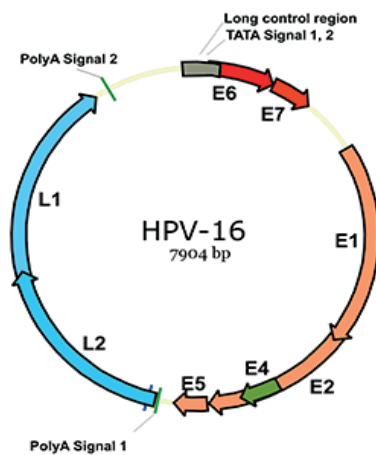


Figura 1. Diagrama del genoma del HPV. E: genes tempranos (early), L: genes tardíos (late). URR: región regulatoria. De Xmort - en:wiki, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9065463>

lesiones del área genital de 40 hombres y 50 mujeres, sugestivas de infección por el VPH. El análisis histopatológico de las biopsias mostró, que, de los 90 pacientes, 72 (80%) correspondieron a condilomas acuminados, 29 en hombres y 43 en mujeres. El resto de las muestras analizadas (20%) presentaron otras patologías, sin embargo, ellos no aportan datos epidemiológicos de Venezuela en este estudio^{16,17}.

En los EEUU cada año son diagnosticados entre 500 000 y 1 millón de nuevos casos clínicos de condilomas, lo cual representa el 1 % de la población sexualmente activa⁸. En el 2015 alrededor de 80 000 nuevos casos de verrugas ano genitales fueron diagnosticados en las clínicas de medicina genitourinaria en el Reino Unido⁹.

En Cuba se aprecia un incremento en el año 2000 con un discreto descenso en el 2010, estudios recientes arrojan datos de incidencia del PHV del 3,2 % y otros de hasta el 8 %¹⁰. Durante la gestación aumenta la incidencia con una variación entre 11,6 % a 51,7 % según diferentes autores, quizás por el aumento del diagnóstico de la entidad efectuado durante los controles habituales de la etapa prenatal¹¹.

Todos los estudios revisados hacen el comentario que se podría estar ante la presencia de un sub-registro, tomando en cuenta que los datos disponibles son limitados debido a que la VGE, a diferencia de otras ITS, no tienen un obligatorio reporte a las autoridades sanitarias^{15,18}.

Los papilomas pueden ser subdivididos en tres categorías: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo en base a la relación con el origen de las displasias intra epiteliales¹¹ y guardan además relación con el cáncer en otras localizaciones del organismo sobre todo oro faríngeo y ano genital (vulva, vagina, ano y pene)¹⁹.

El HPV tipo 6 y 11 raramente se vincula al cáncer cervical por lo que se consideran de bajo riesgo. La infección por este genotipo es responsable del 90 % de los casos con verrugas genitales¹¹.

En contraste los serotipos 16 y 18 están fuertemente asociados a la displasia cervical y por lo tanto son considerados de alto riesgo (oncogénicos). Se ha evidenciado la presencia de este genotipo en el 70 % de los carcinomas escamosos del cuello uterino¹¹.

Los serotipos 31, 33, 45, 51, 52, 56, 58, y 59 han sido considerados de riesgo intermedio pues, aunque se encuentran asociados a las neoplasias de tipo escamoso raramente

se vinculan al carcinoma epidermoide de cuello uterino¹¹. Las pacientes con condiloma acuminado pueden ser infectadas simultáneamente por múltiples serotipos de VPH, por lo que la aparición de verrugas ano genitales en la mujer embarazada, pueden ser para el ginecobstetra un signo de alerta en la búsqueda activa de los serotipos de alto riesgo una vez terminado el período puerperal y considerar a estas pacientes dentro del grupo de riesgo a padecer cáncer cervicouterino es prudente; por lo que la vigilancia en las mismas debería incrementarse al concluir este período. Las apariciones de los condilomas acuminados durante el embarazo pueden ser comparados con la punta del iceberg en la infección por VPH^{19, 20}.

Según la International Council on The Taxonomy of Viruses clasifica los genotipos 6 y 11 dentro del género Alfa-Papillomavirus y están implicados además en la producción de los condilomas acuminados y papilomas del cuello uterino y de la laringe²⁰.

En Ecuador, en donde según datos del año 2015 del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) cada año se presentan alrededor de 1200 nuevos casos del Virus del Papiloma Humano y 300 muertes por cáncer cérvico uterino siendo el décimo país con mayor incidencia en Latinoamérica²¹.

Según el Ministerio de Salud Pública (MSP) sobre la prevalencia y genotificación de VPH siendo del 6,3%, se han realizado estudios aislados en la ciudad de Quito y en Cuenca; en los cuales se determinó por histopatología una prevalencia de un 78.26% y mediante colposcopia e histopatología se determinó una incidencia del 85.1% y en la ciudad de Cuenca fue del 55.7 % .En Ibarra la incidencia se ha incrementado en los últimos 5 años, sin embargo no se cuantifica con claridad el total de casos por el subregistro existente²¹.

Desarrollo

Entre los factores de riesgo de las verrugas genitales se incluyen las parejas sexuales múltiples, la frecuencia de las relaciones sexuales, parejas de desconocidos, mal uso del preservativo, infección por otras ITS, el tener un compañero sexual con verrugas genitales externas, a su vez, el número de verrugas genitales externas del compañero sexual, el inicio temprano de la actividad sexual y el país de origen, porque se considera que en los países más pobres la prevalencia es mayor. En niños, aunque el virus puede transmitirse no sexualmente, la presencia de condiloma acuminado debería despertar sospechas de abuso sexual²².

Manifestaciones clínicas

Como el nombre sugiere, estas verrugas afectan a los tejidos húmedos de la zona genital. Las verrugas son generalmente de color carne gris y pueden ser elevadas o planas. Varían en tamaño desde muy pequeño (Figura 2) hasta las agrupaciones grandes que se detectan a simple vista, con aspecto de coliflor. (Figura 3)

En las mujeres, las verrugas genitales pueden crecer en la vulva, las paredes de la vagina, el área entre los genitales externos y el ano, y el cuello del útero. En los hombres, pueden ocurrir en la punta o el tallo del pene, el escroto o el ano. Las verrugas genitales también pueden desarrollarse en la boca o garganta de una persona que haya tenido contacto sexual oral con una persona infectada.

Los signos y síntomas de las verrugas genitales son: pequeñas protuberancias de color carne o gris en el área genital, varias verrugas juntas que toman en forma de coliflor, picazón o molestias en el área genital, sangrado durante las relaciones

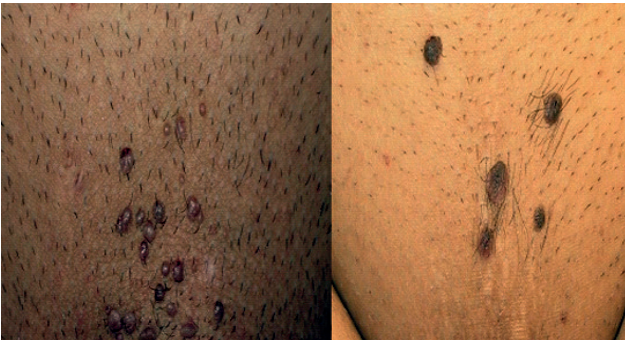


Figura 2. Presentación clásica del condiloma acuminado. A la izquierda en la zona púbica en el hombre y a la derecha en la mujer.

sexuales. A menudo, las verrugas genitales pueden ser tan pequeñas y planas, que no pueden ser vistas con el ojo. A veces, sin embargo, las verrugas genitales pueden multiplicarse en grandes grupos^{17, 19, 22}.

El diagnóstico de la VGE es logrado principalmente por la inspección visual. Una biopsia es necesaria solo en los siguientes casos: paciente inmunocomprometido, diagnóstico incierto, crecimiento repentino de la lesión o lesiones, y lesiones pigmentadas, induradas, ulceradas o sangrantes. La prueba del ácido acético tiene valor predictivo positivo bajo, y las nuevas guías del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) no recomiendan este test para el diagnóstico²³.

El VPH es transmitido a través del contacto genital, usualmente durante el coito genital y/o anal, pero también puede ser transmitido a través del sexo oral. Muchas, sino la mayoría de las personas infectadas desconocen esta condición, y de esa manera, la infección puede ser transmitida a la pareja sexual. Una complicación adicional a esta infección es el largo periodo de incubación desde que ocurre la infección hasta que aparecen los síntomas, lo cual puede estar en el rango de 2 semanas a 8 meses²⁴.

El impacto psicosocial de la VGE es considerable. Puede incluir rabia, depresión y vergüenza. Muchas pacientes sienten miedo de ser estigmatizadas al ser esta una ITS, y esto frecuentemente tiene un impacto negativo en su relación de pareja y disfrute de la actividad sexual. Puede haber dispareunia y miedo de transmitir la enfermedad a la pareja, así como también miedo de la posibilidad de que la infección por VPH progrese a cáncer²⁵.

Diagnóstico diferencial

Además de diferentes patologías como condilomas planos de la sífilis y fibroepiteliomas, el principal diagnóstico diferencial en hombres son las pápulas perladas penianas, una condición fisiológica que se observa en adolescentes y consiste en hileras de pápulas no coalescentes de 1 a 2 mm de diámetro, que aparecen alrededor del glande. La superficie es lisa y no presentan el patrón vascular de las VGE. En las mujeres deben diferenciarse también de micropapilomatosis labialis, otra condición fisiológica que se caracteriza por sobrelevaciones no coalescentes en la superficie interna de los labios menores y vestíbulo. Las glándulas sebáceas del prepucio y vulva pueden verse en individuos normales como lesiones múltiples, de color gris amarillento en la cara interna del prepucio y labios menores^{25, 26}.



Figura 3. La imagen muestra verdaderos tumores en coliflor por VPH..

Terapéutica

Los tratamientos disponibles para el tratamiento se clasifican por: el mecanismo de acción del fármaco, médico o quirúrgico, y tipo de centro médico donde se aplicará la terapia^{23,25}.

La selección del plan de tratamiento inicial para cualquier individuo depende de diversas variables. Es importante considerar para la elección del tratamiento de las VGE la morfología, el número de lesiones y la localización anatómica. Las verrugas en superficies húmedas o áreas intertriginosas es más probable que respondan al tratamiento local. Aquellas que son pediculadas son fáciles de extirpar con una simple escisión en la interfase de la verruga y la piel sana. Verrugas múltiples y muy queratinizadas requieren con frecuencia terapia ablativa.

En relación a la paciente el tratamiento dependerá de variables tales como su habilidad para adherirse exitosamente el tratamiento, bien sea aplicándolo en el hogar o regresando a visitas adicionales con el médico tratante, el impacto de los potenciales efectos colaterales, costo en tiempo y dinero, cobertura por las compañías de seguros (algunas compañías aseguradoras asumen la infección por VPH como una enfermedad preexistente y no cubren su tratamiento). En relación al médico debemos considerar los equipos que posee, y la experiencia que tiene en la administración del tratamiento²⁵.

La flexibilidad también es una condición necesaria en el tratamiento de una paciente quien tiene VGE. Si la terapia inicial es inefectiva o si la paciente experimenta efectos colaterales significativos, la modalidad de tratamiento deberá ser modificada^{25, 26}.

Terapias aplicadas por el médico

Podofilina (10-25%). Es un agente antimitótico que destruye las verrugas induciendo su necrosis. Es uno de los tratamientos contra VGE más antiguos que se conocen. Esta puede ser aplicada a verrugas únicas, pero no reduce el riesgo de absorción sistémica lo cual puede conllevar a una serie de efectos adversos que incluyen supresión de médula ósea, disfunción hepatocelular, compromiso neurológico, alucinaciones, dolor abdominal agudo, por estas razones algunos autores han recomendado el abandono de su práctica²⁷.

Ácido tricloroacético (80-90%). Es recomendado para el tratamiento de las verrugas vaginales y anales. Este agente destruye la verruga por coagulación de sus proteínas a través de una inducción química. El tratamiento no es específico por lo cual puede producir daño a todo tejido que este en contacto. Deberá ser usada una técnica cuidadosa de aplicación debido a que esta solución es de viscosidad más baja comparada con

el agua y por lo tanto se esparce rápidamente. Una solución a este problema es crear una barrera con gel de petrolato o ungüento de lidocaína con el fin de evitar que el líquido se esparza a zonas de tejido sano. Una técnica es utilizar un aplicador con punta de algodón, mojarla con la solución y aplicar el agente a la verruga tratando de evitar el tejido sano circundante. Debe asegurarse que toda la solución se haya secado completamente antes de que la paciente se vista. Debido a que la sensación de ardor es más intensa durante el secado, se puede utilizar un secador de cabello para acelerar este proceso, siempre y cuando la paciente este de acuerdo con este enfoque. Por último, si algo de la solución se derrama en otros tejidos, esta puede ser neutralizada con jabón o bicarbonato de sodio. El exceso de material aplicado a la verruga puede ser absorbido con talco, bicarbonato de sodio o jabón líquido²⁸.

Terapia quirúrgica. Las verrugas perianales cuyo pedúnculo es delgado pueden ser extirpadas a través de una incisión tangencial bien sea con tijera o bisturí, separando la base de la verruga de la capa superior de la dermis de la piel. Esta es una técnica segura y efectiva²⁹. La hemostasia es fácilmente lograda con presión, nitrato de plata o solución de Monsel (subsulfato férrico).

Alternativamente se puede utilizar láser de CO₂ o electrocauterio (asa de LEEP) para disecar la verruga. Tales tratamientos obviamente requieren de equipo especial y entrenamiento especializado lo cual incrementa su costo. Después que el anestésico local es aplicado, la verruga puede ser desuñida con electrocauterio, pero se debe prestar atención para limitar la profundidad de la destrucción para evitar cicatrices y futuros problemas como vulvodinia o síndromes de hiperestesia²⁹.

La ablación quirúrgica con láser de CO₂ es también altamente efectiva pero generalmente se reserva para lesiones extensas y aquellas que han demostrado ser resistentes a otras terapias. En tales casos, el procedimiento es realizado en un quirófano bajo anestesia regional. Es importante realizar este procedimiento utilizando un aspirador de humo adecuado debido a la potencial liberación de partículas de VPH³⁰.

La crioterapia es una técnica que destruye la verruga por congelamiento del agua dentro de la mitocondria. La crioterapia con nitrógeno líquido es recomendada para las verrugas vaginales, verrugas localizadas en el meato uretral y verrugas anales²⁹.

Con esta terapia de citólisis inducida, la licuefacción y destrucción de la verruga puede tomar días o semanas. La aplicación cuidadosa del nitrógeno líquido o una apropiada selección de criosondas es importante para evitar la destrucción del tejido sano que rodea a la verruga. Es común la aparición de dolor después de la aplicación y puede ser reducido con la aplicación de un anestésico tópico local antes de congelar la verruga. La anestesia inyectada puede ser útil para lesiones grandes y/o extensas. El tratamiento puede ser repetido cada 1 a 2 semanas, dependiendo de la respuesta individual al tratamiento. El permitir un tiempo adecuado entre cada aplicación de la terapia ayuda a prevenir las cicatrices hipertróficas de la zona tratada. Para lesiones externas el tratar solo una porción de las lesiones a la vez puede reducir la severidad de los efectos colaterales^{29, 30}.

Terapias aplicadas por el paciente

Podofilox. Al igual que la Podofilina, Podofilox (Condyllox™) es una droga antimitótica que destruye a las verrugas induciendo su necrosis. Está disponible como solución que se aplica con los dedos o con un Q-tips. Las aplicaciones se

realizan dos veces al día por tres días consecutivos seguido por cuatro días sin tratamiento por un total de cuatro ciclos. Aplican las mismas restricciones a la terapia con Podofilina tal como no usarla en un volumen que exceda los 0,5 ml/por día y limitando el área a tratar a 10 cm². El área deberá ser lavada seis a ocho horas después del tratamiento. Puede desarrollarse dolor local moderado o ulceración local. Su seguridad durante el embarazo no ha sido comprobada y por lo tanto se aconseja el uso de un método anticonceptivo efectivo^{30, 31}.

Imiquimod (5%). Es un inmunomodulador que estimula la producción local de citoquinas que destruyen las células infectadas por el VPH. La droga se aplica a las verrugas una vez al día antes de acostarse en días alternos para un total de tres dosis en un periodo de siete días. El régimen puede ser repetido hasta que las lesiones sean eliminadas, pero por no más de 16 semanas. El área tratada deberá ser lavada con agua y jabón después de 6 a 10 horas después de la aplicación del medicamento. Debido a que Imiquimod está mezclado en un vehículo basado en petrolato, se deberán evitar los condones de látex y los diafragmas vaginales durante su uso. Las parejas deberán esperar hasta que el ungüento sea lavado o deberán usar condones fabricados con polysopreno o poliuretano³¹.

Nuevos tratamientos

Imiquimod (3,75%). En el año 2010, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de Imiquimod al 3,75% en crema para el tratamiento de las VGE^{31, 32}. Imiquimod al 3,75% está indicado para el tratamiento de las VGE y perianales en pacientes mayores de 12 años. Estudios de Fase II, doble ciego y estudios controlados con placebo han demostrado que Imiquimod al 3,75% es significativamente más efectivo que el placebo. Adicional a esto, los porcentajes de recurrencia fueron relativamente bajos con un porcentaje de curación de los pacientes de más del 85%, en un protocolo de 12 semanas de seguimiento³³. Imiquimod al 3,75% deberá ser aplicado a las verrugas durante 8 horas y su frecuencia de administración es una vez al día por dos semanas y se repetirá este ciclo después de dos semanas de descanso. Los porcentajes de curación del Imiquimod al 3,75% no son tan altos como los de Imiquimod al 5%. Sin embargo, este nuevo producto tiene algunas ventajas sobre la presentación al 5% con respecto al cumplimiento del tratamiento por parte de la paciente. El tratamiento con Imiquimod al 3,75% es significativamente menos prolongado, con una aplicación diaria para un máximo de 8 semanas de tratamiento³⁴ versus 16 semanas de tratamiento en días alternos para el Imiquimod al 5%³⁵. Adicionalmente, la crema al 3,75% tiene menos efectos colaterales que el Imiquimod al 5%. Las principales quejas incluyen prurito, sensación de ardor o dolor en la zona de aplicación³⁶. A diferencia de la crema al 5%, no se han asociado síntomas sistémicos asociados al uso del Imiquimod al 3,75%, sin embargo, esta presentación es más costosa que su equivalente al 5%.

Sinecatequinas (Polifenon E). Es un extracto estandarizado de las hojas del té verde (*Camellia sinensis*). La epigalocatequina galato es la catequina más importante e interviene en múltiples vías de señalización celulares, activando la vía de las caspasas. La posología es de 3 aplicaciones diarias durante un máximo de 16 semanas. Estudios aleatorizados y controlados realizados con pacientes de ambos sexos han mostrado tasas generales de regresión de las lesiones entre el 54-65%, mientras que los pacientes de los grupos placebo obtenían tasas medias del 35%^{37, 38}.

El efecto del fármaco se empieza a observar clínicamente aproximadamente a partir de la tercera semana de tratamien-

to, y es más evidente a partir de la cuarta o sexta semana³⁷. Los signos y/o síntomas locales son los efectos indeseados más frecuentes (80%), sobre todo el eritema y el prurito, y se manifiestan a partir de la segunda o tercera semana de tratamiento^{37, 38}. Pese al alto porcentaje de reacciones, estas son bien toleradas. La reacción inflamatoria, indicativa de la actividad del fármaco, traduce una activación inmunológica local mediada por citocinas proinflamatorias. Se ha observado que los individuos que responden tienen una incidencia superior de reacciones cutáneas locales en comparación con aquellos que no responden al tratamiento³⁹.

En definitiva, parece un tratamiento efectivo, seguro y bien tolerado, ya que son pocos los pacientes que suspenden el tratamiento debido a los efectos indeseados del preparado. Como contrapartida, es un tratamiento largo que puede prolongarse hasta las 16 semanas y que debe aplicarse 3 veces al día, lo cual puede afectar al cumplimiento del mismo. La mayoría de los estudios aleatorios y controlados excluyen a pacientes con infección por el VIH y trasplantados, hecho que limita los resultados a individuos inmunocompetentes. Tampoco existen datos sobre efectividad en las verrugas internas.

Terapia fotodinámica. La terapia fotodinámica (TFD) con ácido 5-aminolevulínico (AAL) es una técnica relativamente reciente para el tratamiento de las VGE^{40, 41}. Se basa en la respuesta inmunitaria que se produce tras la destrucción tisular inducida por una reacción fototóxica. Se ha observado que el ácido 5-aminolevulínico (ALA) se acumula en mayor cantidad en las células infectadas por el VPH que en la piel normal adyacente⁴². Se ha propuesto como una opción para aquellas lesiones rebeldes al tratamiento, o en aquellos casos en los que existen recurrencias pese a haberse realizado un tratamiento correcto. También se ha utilizado en el tratamiento de la Neoplasia Intraepitelial Cervical y vulvar⁴².

Se ha demostrado que la TFD sola es más efectiva comparado con el uso de laser de CO2 convencional, siendo la TFD más segura, más efectiva y con porcentajes más bajos de recurrencia⁴³. Los efectos secundarios son locales y se presentan en forma de dolor, ardor y eritema³⁵. Parece que el efecto terapéutico de la TFD en los condilomas vendría dado por una rápida activación de las células dendríticas y de los linfocitos CD4 en la piel lesionada⁴⁴. La terapia fotodinámica no es una cura para todos los casos, puede ser una terapia adicional a otras terapias destructivas para el tratamiento de la VGE³¹.

Vacunas profilácticas que actuarían como tratamiento

Actualmente existen en el mercado dos vacunas profilácticas contra el VPH, una es tetravalente (contra los genotipos 16, 18, 6 y 11) y la otra es bivalente (genotipos 16 y 18). Estas vacunas se basan en la administración de partículas parecidas al virus (VLP's, por sus siglas en inglés) pero sin material genético en su interior, constituidas por la fracción L1 o proteína estructural del virus obtenida a través de recombinación genética. Con esto se logra mimetizar a un verdadero virus, induciendo una respuesta inmune humoral, pero sin sus efectos patológicos⁴⁵.

Desde que estas vacunas fueron aprobadas para su uso como profilaxis de la infección por VPH en el año 2006 se han reportado casos de remisión de verrugas que habían sido resistentes a diferentes tratamientos^{46, 47}. Hasta la fecha no se conoce el mecanismo exacto por el cual la vacuna profiláctica pudiese provocar esta respuesta o si tal vez se trata de una relación casual por regresión espontánea de las lesiones. Podrían estar implicadas algunas citocinas locales, con inducción de células productoras de interferón o linfocitos CD8 citotóxi-

cos, pero también es posible que los constituyentes no-VPH de la vacuna profiláctica desempeñen algún papel en la desaparición de estas lesiones⁴⁷.

Vacunas terapéuticas

Desde hace algunos años se viene explorando la posibilidad de usar tratamientos con vacunas dirigidas contra las oncoproteínas E6/E7 de los VPH oncogénicos¹⁶, pero estarían dirigidas a las lesiones precancerosas y cancerosas provocadas por estos virus oncogénicos, de tal forma que aún faltan estudios que demuestren su efecto sobre las verrugas. Aun no hay suficientes estudios clínicos bien diseñados y con suficientes pacientes que puedan avalar estas observaciones^{46, 47}.

El a-IFN. Con su efecto antifibrótico viene a enmendar en no pocas situaciones las consecuencias de la fibrosis provocada por aplicaciones de cáusticos y tratamientos destructivos locales. Su acción antiviral e inmunomoduladora permite además intervenir en la génesis del proceso en cuestión o que se evidencia en los resultados de ensayos clínicos⁴⁸.

En la década del 90 del pasado siglo se publicaron resultados convincentes de la eficacia del IFN-alfa 2b Hr en el tratamiento de la condilomatosis genital, estudios recientes también avalan su uso⁴⁸, sin embargo, algunas guías de tratamiento actuales no lo recomiendan como tratamiento de primera línea sino cuando fallan tratamientos previos, alegándose limitados resultados de eficacia, eventos adversos severos y limitaciones económicas^{48, 49}.

Se hace necesario evidenciar también nuestros resultados de eficacia y seguridad en el uso clínico cotidiano del IFN-alfa 2b Hr cubano (Heberon Alfa R®). Este producto registrado en Cuba por la autoridad reguladora nacional de medicamentos, el Centro de control estatal de medicamentos (CECMED), ha sido estudiado en ensayo clínico de bioequivalencia con el Viraferon® de la Schering-Plough, irlandesa) con resultados de seguridad, farmacocinética y farmacodinamia similares para ambas formulaciones⁵⁰.

Contraindicaciones o precauciones a tener en cuenta para su uso:

- enfermedad del corazón, fallo cardiaco congestivo, angina (dolor de pecho);
- enfermedad severa del pulmón como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, COPD, por sus siglas en inglés);
- diabetes;
- depresión de la médula ósea;
- un trastorno de convulsiones; o
- una enfermedad de sangramiento o de la coagulación, como hemofilia.

Otra variante que se ha usado con poder antiviral lo constituye el Interferón alfa-n3. Este por lo general se administra 2 veces por semana por un espacio que puede extenderse hasta 8 semanas. Los efectos secundarios más frecuentes son fiebre, escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, fatiga y leucopenia, aunque puede mantenerse su uso bajo vigilancia médica⁵¹. El interferón puede administrarse, ya sea de forma sistémica o intralesional, mostrando mayor efectividad cuando se inyecta directamente en las lesiones. Las tasas de recurrencia son comparables con otras modalidades de tratamiento⁵².

Conclusiones y recomendaciones

La infección por el VPH es una de la ITS con mayor prevalencia aun a pesar de no conocerse con exactitud debido al sub-registro epidemiológico existente. A través del tiempo se

han desarrollado una diversidad de tratamientos que van desde el quirúrgico hasta terapias más recientes como los inmunomoduladores y la terapia fotodinámica. Hemos recorrido un largo camino en busca de un tratamiento altamente efectivo para tratar esta patología, pero aún queda mucho camino por recorrer y evidentemente la solución está enfocada en tratamientos de tipo inmunológico que logre frenar el desarrollo de estas lesiones y su cura permanente.

Recomendaciones y educación

La educación y consejería son aspectos importantes en el manejo de pacientes con VGE. Debe intentarse cubrir los siguientes mensajes claves: a) la infección genital por HPV es una infección viral común en individuos adultos sexualmente; b) se transmite vía sexual, pero los períodos de incubación son variables y es generalmente difícil determinar la fuente de infección; c) la evolución es generalmente benigna y es común la recidiva dentro de los primeros meses luego del tratamiento; d) la posibilidad de transmisión a futuras parejas y la duración de la infectividad luego del tratamiento son desconocidas. El uso de preservativos de látex y el diálogo informativo sobre otras ITS deben ser estimulados e intentados en lo posible. La información es fundamental para el manejo adecuado de los pacientes y debe contener juicios valorativos, ofreciendo apoyo y enfocándose en la naturaleza de la enfermedad, las expectativas sobre la terapéutica y una perspectiva equilibrada sobre temas que impliquen la sexualidad.

Referencias bibliográficas

- Gallardo J, Valdés S, Díaz ME y cols. Comportamiento de las enfermedades de transmisión sexual en pacientes con sepsis ginecológica. *Rev Cubana ObstetGinecol.* 2014; vol 26(1).
- Abreu A, Lovio Z. Enfermedades de transmisión sexual. Cap 15. En: *Dermatología.* [disponible en <http://bvs.sld.cu/libros-texto>].
- Oviedo G, Arpaia AL, Ratia E, y cols. Factores de riesgo en mujeres con infección del virus papiloma humano *revchilobstetginecol.* 2014; 69(5): 343-346.
- Reyes M, Sánchez L, del Puerto C. Determinantes del Estado de Salud. Cap. 14. En: *Fundamentos de Salud Pública.* ECIMED. Ciudad de la Habana. 2015.
- Hsueh PR. Human papillomavirus, genital warts, and vaccines. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 42:101-6.
- Grm HS, Bergant M, Banks L. Human papillomavirus infection, cancer & therapy. *Indian J Med Res* 2013; 130:277-85.
- Stanley MA. Genital human papillomavirus infections: Current and prospective therapies. *J Gen Virol* 2012; 93:681-91.
- Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Pérez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, García PJ, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Huh WK, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on all HPV associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2013; 102:325-39.
- Johnston A, Fernando D, MacBride-Stewart G. Sexually transmitted infections in New Zealand in 2003. *N Z Med J* 2015; 118:U1347.
- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Sistema de Información Estadístico Complementario. La Habana: Minsap; 2016.
- Desai S, Wetten S, Woodhall SC, Peters L, Hughes G, Soldan K. Genital warts and cost of care in England. *Sex Transm Infect* 2016; 87:464-8.
- Patel H, Wagner M, Singhal P, Smita K. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13:39.
- Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D, Bajos N. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet* 2016; 368:1706-28.
- Hillemanns P, Breugelmanns JG, Giesecking F, Benard S, Lamure E, Littlewood K, Petry KU. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2010; 8:76.
- Ávila M, Cavazza ME, Vásquez W, Ortega J, López Y, Correnti M. Genotipificación del virus de papiloma humano en pacientes con condilomas acuminados. *Rev Soc Venezolana Microbiol* 2010; 28:127-33.
- Wick DA, Web JR. A novel, broad spectrum therapeutic HPV vaccine targeting the E7 proteins of HVP16, 18, 31, 45 and 52 that elicits potent E7-specific CD8 T cell immunity and regression of large, established, E7-expressing TC-1 tumors. *Vaccine* 2011; 29:7857-66.
- Muñoz-Santos C, Pigem R, Alsina M. New treatments for human papillomavirus infection. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104:883-9.
- CDC. Genital HPV Infection. Hoja de datos. Disponible en: www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm#common. Acceso el 18 de marzo de 2011.
- Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-Associated Diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27:765-78.
- Hans-Ulrich Bernard. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2015;(32S):S1-S6.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos 2015.
- Anderson LA. Prophylactic human papillomavirus vaccines: Past, present and future. *Pathology* 2012; 44:1-6.
- Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2014; 59(RR-12):1-110.
- Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med* 2014; 53 Suppl 1:S36-41.
- Daley EM, Perrin KM, McDermott RJ, Vamos CA, Ra-yko HL, Packing-Ebuen JL, Webb C, McFarlane M. The psychosocial burden of HPV: a mixed-method study of knowledge, attitudes and behaviors among HPV+ women. *J Health Psychol* 2015; 15:279-90.
- Stockfleth E, Meyer T. The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:783-93.
- Von Krogh G, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. *Sex Transm Infect* 2011; 77:409-12.
- Scheinfeld JD, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J* 2016; 12(3):5.
- Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician* 2014; 70:2335-42.
- French L, Nashelsky J, White D. What is the most effective treatment for external genital warts? *J Fam Pract* 2012; 51:312-4.
- Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. *Dermatol Online J* 2013;19(6):18559.
- Berman B, Wolf J. The role of Imiquimod 3.75% cream in the treatment of external genital warts. *Skin Therapy Lett* 2014; 17:5-7.
- Baker DA, Ferris DG, Martens MG, Fife KH, Tying SK, Edwards L, Nelson A, Ault K, Trofatter KF, Liu T, Levy S, Wu J. Imiquimod 3.75% cream applied daily to treat anogenital warts: combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016; 52:828-36.
- Zyclara® cream, 3.75% [información del laboratorio fabricante]. Graceway Pharmaceuticals, LLC. Bristol, TN, 2011.
- Edwards L, Ferenczy A, Eron L. Self-administered topical 5% Imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human Papilloma Virus. Arch Dermatol* 1998; 134:25-30.
- Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 5:25-36.
- Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, Papazisis G, Chourdakis M, Kouvelas D. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:345-53.

38. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sincatechins a defined green tea extract in the treatment of external anogenital warts: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015; 111:1371-9.
39. Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo controlled phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 21:1404-12.
40. Kreuter A, Wieland U. Lack of efficacy in treating condyloma acuminata and preventing recurrences with the recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine in a case of series of immunocompetents. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:179-80.
41. Liu YX, Zheng HY, Liu XR. 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of cervical condylomata acuminata. *Chin Med Sci* 2014; 24:151-5.
42. Lee Y, Baron ED. Photodynamic therapy: Current evidence and applications in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2013; 30:199-209.
43. Nucci V, Torchia D, Cappugi P. Treatment of anogenital condylomata with topical photodynamic: report Of 14 cases and review. *Int J Infect Dis* 2015; 14 Suppl 3:e280-2.
44. Giomi B, Pagnini F, Cappuccini A, Bianchi B, Tiradritti L, Zuccati G. Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. *Br J Dermatol* 2015; 164:448-51.
45. Anderson LA. Prophylactic human papillomavirus vaccines: Past, present and future. *Pathology* 2012; 44:1-6.
46. Landis MN, Lookingbill DP, Sluzevich JC. Recalcitrant plantar warts treated with recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:e73-4.
47. Kreuter A, Waterboer T, Wieland U. Regression of cutaneous warts in a patient with WILD syndrome following recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Arch Dermatol* 2017; 146:1196-7
48. Mistrangelo M, Cornaglia S, Pizzio M, Rimonda R, Gavello G, Dal Conte I, Mussa A. Immunostimulation to reduce recurrence after surgery for anal condyloma acuminata: a prospective randomized controlled trial. *Colorectal Dis*; 2013.
49. Guías para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual. Ginebra, Suiza: Catalogación por la Biblioteca de la OMS; 2011.
50. García-García I, González-Delgado CA, Valenzuela-Silva C, Hernández-Bernal F, Ferrero-Bibilonia J, Soto-Hernández R, et al. Bioequivalence of Two Recombinant Interferon α -2b Liquid Formulations in Healthy Male Volunteers. *Drugs R D*. 2014; 5 (5):271-80.
51. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2012. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2012; 51: 1-80.
52. Alam M, Stiller M. Direct medical costs for surgical and medical treatment of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 2011; 137: 337-41.

Recibido: 22 agosto 2017

Aprobado: 25 diciembre 2017