

# AEPCC



## *Guías*

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

### CONDILOMAS ACUMINADOS



Para la citación de la presente AEPCC-Guía se hará constar:

“AEPCC-Guía: Condilomas acuminados. Publicaciones AEPCC, noviembre 2015”

ISBN 978-84-608-4146-3

Edición: 1ª, noviembre 2015

Copyright@ AEPCC 2015

## 1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), tiene como objetivo fundamental “**promover el conocimiento y la investigación del tracto genital inferior de la mujer**”. En cumplimiento de este objetivo, y sensible a la demanda de los profesionales dedicados a la patología del tracto genital inferior y colposcopia, la AEPCC ha creado las “**AEPCC-Guías**”

Las **AEPCC-Guías** abarcan áreas concretas del conocimiento de la patología del tracto genital inferior caracterizadas por su relevancia e importante repercusión en la práctica clínica. Las **AEPCC-Guías** son documentos basados en la evidencia científica y desarrollados de forma sistemática que pretenden ayudar a los profesionales a consensuar la toma de decisiones en la práctica clínica sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas de un determinado problema de salud.

**Los objetivos específicos que se persiguen con las AEPCC-Guías son:**

- Fomentar líneas estandarizadas de actuación basadas en la evidencia científica actual y en la información fiable y consensuada.
- Garantizar la equidad de las pacientes a la hora de ser atendidas independientemente de su localización territorial promoviendo la buena praxis.
- Mejorar la efectividad de las intervenciones y la calidad de la atención sanitaria.
- Favorecer la implantación de indicadores de control de calidad o de efectividad clínica.
- Facilitar la toma de decisiones en el ámbito administrativo para los gestores o planificadores de recursos sanitarios.

En definitiva, el rigor metodológico establecido para la elaboración de las **AEPCC-Guías** persigue la elaboración de documentos de excelente calidad científica cuya implementación permita una mejor práctica clínica y un mayor conocimiento de la patología del tracto genital inferior.

## 2. METODOLOGÍA

**La metodología concreta que se ha seguido para la elaboración de las AEPCC-Guías incluye los siguientes aspectos:**

- Designación de un Coordinador responsable de la elaboración de la **AEPCC-Guía** por parte de la Junta Directiva de la AEPCC. El coordinador, de acuerdo con la Junta Directiva, nombrará el Comité de Redacción constituido por él mismo, un secretario y los participantes. Los integrantes serán profesionales expertos miembros de la AEPCC o de otras Sociedades Científicas con reconocido prestigio sobre dicho tema.
- Elaboración consensuada del índice.
- Revisión crítica de la bibliografía disponible y asignación de niveles de evidencia.
- Discusión y consenso entre los miembros del Comité para la asignación del grado de recomendación.
- Elaboración del documento.
- Análisis final del documento por parte de un Comité de revisión y edición.
- Edición impresa y en formato on-line de la versión final.
- Difusión de las **AEPCC-Guías** en los Congresos, Cursos y Seminarios organizados por la AEPCC.
- Elaboración de Cursos de Formación Continuada on-line sobre el contenido de las **AEPCC-Guías** que permitan el conocimiento detallado de las mismas y faciliten su aplicación en la práctica clínica diaria (créditos de formación).
- Actualización de la **AEPCC-Guías**.

## **Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.**

Las “Guías de práctica clínica” consisten en recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud para ayudarles en la atención al paciente en relación con una determinada condición clínica. Se basan en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Por lo general, se concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. De este modo es posible valorar la calidad de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una determinada estrategia. Para la elaboración de las **AEPCC-Guías** todas las recomendaciones realizadas han teniendo en cuenta la calidad de la documentación científica actual. La fuerza de la recomendación ha sido consensuada por el Comité responsable de la **AEPCC-Guía** en función de la calidad de los trabajos disponibles.

Para la clasificación de la evidencia científica y el grado y fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

### **Para ello se han seguido las siguientes etapas:**

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, resultados [“outcomes”]) y definición de las variables de resultado (en cuanto a beneficio y riesgo) para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables clave para tomar una decisión se les asignó una puntuación de 7 a 9; para las variables importantes (pero no clave), de 4 a 6, y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave. Se diseñaron búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valoró como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales una calidad de la evidencia baja. Los aspectos anteriormente descritos que permitieron disminuir o aumentar la calidad de la evidencia se describen en la tabla 1.
4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se consideró según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado clave. En los casos en los que la evidencia para todas las variables clave favorecía la misma alternativa y había evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se consideró alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no comportó la disminución del grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos de un determinado procedimiento. En la tabla 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

# CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 1. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
<b>Ensayo clínico aleatorizado</b>	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna(-1) o gran(-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
<b>Estudio observacional</b>	Baja	Datos escasos o imprecisos	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

\* 1: Subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p.ej: de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p.ej: de alto a bajo);

\*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de  $>2$  ( $<0,5$ ), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.

\*\*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de  $>5$  ( $<0,2$ ), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

# FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Tabla 2. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

	FUERTE	DÉBIL
Pacientes	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
Gestores/ Planificadores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66 (7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.



# Participantes

## CONDILOMAS ACUMINADOS

### COORDINADOR

**Dr. Jesús de la Fuente Valero**

*Servicio de Ginecología y Obstetricia.*

*Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior.*

*Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.*

### REVISORES-EDITORES

**Dr. Aureli Torné Bladé**

*Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.*

*Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

**Dra. Marta del Pino Saladrígues**

*Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.*

*Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

## AUTORES

### **Dra. María Brotons Agulló**

*Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.  
IDIBELL-Instituto Catalán de Oncología (ICO).  
Unidad de Infecciones y Cáncer. Programa de  
Investigación en Epidemiología del Cáncer  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

### **Dra. Amina Lubrano Rosales**

*Unidad de Ginecología Oncológica Pélvica. Servicio  
de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario  
Universitario Insular MaternoInfantil de Canarias.  
Las Palmas de Gran Canaria.*

### **Dr. Alfonso Alba Menéndez**

*Biólogo especialista en Biología Molecular.  
Unidad de Oncología Molecular.  
Instituto de Estudios Celulares y Moleculares de Galicia. Lugo.*

### **Dra. Rosa Guarch Troyas**

*Servicio de Anatomía Patológica.  
Complejo Hospitalario B de Navarra. Pamplona.*

### **Dra. María Serrano Velasco**

*Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

### **Dr. Jesús de la Fuente Valero**

*Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior.  
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.*

### **Dr. Juan Ballesteros Martín**

*Especialista en Dermatología.  
Centro Sanitario Sandoval. Madrid.*

### **Dr. Pere Fusté Brull**

*Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico  
de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON),  
Hospital Clinic. Barcelona.  
Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona.*

### **Dra. Elena Sendagorta Cudós**

*Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

### **Dra. Gema Aguión Gálvez**

*Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior.  
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.*

### **Dr. Juan José Hernández Aguado**

*Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.*



# CONDILOMAS ACUMINADOS

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>09</b>	8.5.1. Crioterapia.....	<b>23</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>10</b>	8.5.2. Láser CO2.....	<b>23</b>
2.1 Carga de enfermedad.....	<b>10</b>	8.5.3. Electrocoagulación diatérmica.....	<b>24</b>
2.2 Impacto socio-sanitario y económico.....	<b>11</b>	8.6. Otros tratamientos en fase experimental.....	<b>24</b>
<b>3. ETIOPATOGENIA.....</b>	<b>12</b>	8.6.1. Terapia fotodinámica (TFD).....	<b>24</b>
3.1 Etiología.....	<b>12</b>	8.6.2. Cidofovir.....	<b>24</b>
3.2 Vías de transmisión.....	<b>12</b>	8.7. Nivel de evidencia y recomendaciones para las terapéuticas de uso común en mujeres inmunocompetentes no embarazadas siguiendo el sistema GRADE.....	<b>25</b>
3.2.1. Sexual.....	<b>12</b>	8.8. Tratamientos en situaciones especiales.....	<b>25</b>
3.2.2. Vertical.....	<b>12</b>	8.8.1. Gestación.....	<b>25</b>
3.2.3. Otras.....	<b>12</b>	8.8.2. Inmunodepresión.....	<b>25</b>
3.3 Factores y conductas de riesgo.....	<b>13</b>	8.8.3. Infancia.....	<b>26</b>
<b>4. HISTORIA NATURAL.....</b>	<b>14</b>	8.9. Tratamiento de condilomas en otras áreas del tracto genital.....	<b>26</b>
<b>5. HISTOLOGÍA.....</b>	<b>15</b>	8.9.1. Vagina.....	<b>26</b>
<b>6. CLÍNICA.....</b>	<b>16</b>	8.9.2. Cuello uterino.....	<b>26</b>
<b>7. DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>17</b>	8.9.3. Ano.....	<b>26</b>
7.1 Exploración clínica.....	<b>17</b>	8.10. Algoritmo de tratamiento.....	<b>27</b>
7.2 Biopsia (indicaciones, técnica).....	<b>17</b>	<b>9. SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO.....</b>	<b>28</b>
7.3 Diagnóstico molecular.....	<b>17</b>	<b>10. PREVENCIÓN PRIMARIA DE LOS CONDILOMAS. VACUNAS PROFILÁCTICAS FRENTE AL VPH.....</b>	<b>29</b>
7.4 Diagnóstico diferencial.....	<b>18</b>	<b>11. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>32</b>
7.5 Condilomas como marcador de riesgo de lesiones pre malignas del tracto genital.....	<b>18</b>	<b>12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>33</b>
7.6 Estudio extragenital (orofaringe y ano).....	<b>19</b>		
<b>8. TRATAMIENTO.....</b>	<b>20</b>		
8.1. Principios generales.....	<b>20</b>		
8.2. Agentes citotóxicos.....	<b>20</b>		
8.2.1. Podofilotoxina.....	<b>20</b>		
8.2.2. Ácido tricloroacético.....	<b>21</b>		
8.3. Agentes inmunomoduladores.....	<b>21</b>		
8.3.1. Imiquimod.....	<b>21</b>		
8.3.2. Sincatequinas.....	<b>22</b>		
8.4. Tratamiento escisional.....	<b>22</b>		
8.5. Tratamiento destructivo.....	<b>23</b>		

# 1. Introducción

Los condilomas acuminados (CA) o verrugas genitales (VG) son la expresión clínica de la infección por determinados tipos de virus del papiloma humano (VPH) considerados de bajo riesgo oncogénico. Actualmente, los condilomas acuminados se consideran una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes con una incidencia creciente en la mayoría de poblaciones. Aunque dicha patología se enmarca en los procesos no neoplásicos causados por el VPH, y por tanto en el espectro de los procesos benignos, diversos factores le confieren una gran importancia clínica. Concretamente, la naturaleza propia de esta enfermedad, y las connotaciones vinculadas a la transmisión sexual provocan un gran impacto físico, emocional y psico-sexual entre las pacientes afectas.

Además, la conducta clínica ante estas pacientes supone un importante reto en la práctica asistencial. En primer lugar, existen múltiples formas de presentación y extensión de las lesiones (desde formas muy localizadas y con escaso volumen de enfermedad o las muy extensas y con

afectación multicéntrica del tracto anogenital). En segundo lugar, la ausencia de una terapia única eficaz para todas las pacientes, lo que obliga al profesional a individualizar a la hora de elegir entre los distintos procedimientos disponibles (escisionales, destructivos, tópicos, etc). En tercer lugar, la elevada tasa de recurrencias tras el tratamiento, debida a la aparición de nuevas lesiones en las áreas tratadas o no tratadas. Por último, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes con condilomas acuminados supone una importante implicación sanitaria y económica dada la elevada frecuencia de la enfermedad y los costes asociados a su atención clínica.

La presente AEPCG-Guía tiene como objetivo realizar una revisión detallada de cada uno de los aspectos relacionados con los condilomas acuminados. Con esta información protocolizada, se pretende ayudar a los profesionales en la toma de decisiones en base a la mejor evidencia disponible y los conocimientos más actuales.

## 2. Epidemiología

### 2.1. CARGA DE ENFERMEDAD

La infección genital por VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes. Sin embargo, los condilomas acuminados no están incluidos en los sistemas de vigilancia de la mayoría de países, por lo que los datos de epidemiología a nivel mundial son limitados. Además, la carga de enfermedad estimada se basa en estudios que se realizan a partir de personas que consultan por condilomas acuminados por lo que posiblemente esta infraestimada. Una revisión sistemática muestra que la incidencia de nuevos casos (considerando hombres y mujeres) oscila entre 118 y 205 por 100.000 habitantes y la incidencia anual total (incluyendo nuevos casos y los recurrentes) entre 160 y 289 por 100.000 habitantes. La tasa de incidencia máxima en las mujeres se observa entre los 20 y 24 años y en los hombres entre los 25 y 29 años<sup>1</sup>. La prevalencia de estas lesiones es del 0,15%-0,18% en estudios realizados a partir de bases de datos administrativas o de revisión de historias clínicas<sup>1</sup>.

Los datos disponibles de tendencias temporales muestran un aumento de condilomas acuminados, en diversos países (Canadá, EEUU, Reino Unido, los Países Bajos y los Países Nórdicos), en el periodo previo a la implementación de los programas nacionales de vacunación frente al VPH (años 2007-2008)<sup>1,2</sup>. Después de esta fecha, los países

que administraron la vacuna tetravalente (como Australia, Dinamarca, Suecia y EEUU) han registrado una reducción significativa de la incidencia de condilomas acuminados<sup>3-6</sup>.

En España los condilomas acuminados no se incluyen como “Enfermedad de Declaración Obligatoria” (EDO), a excepción de Cataluña donde se considera una EDO numérica desde el año 2007, y no hay un sistema de vigilancia establecido a nivel nacional. Un estudio retrospectivo realizado en el año 2005 en seis Comunidades Autónomas estimó una incidencia de nuevos casos de 118 por 100.000 habitantes entre 14-64 años de edad (137 por 100.000 en hombres y 100 por 100.000 en mujeres)<sup>7</sup>. La prevalencia estimada fue de 182 por 100.000 habitantes entre los 14-64 años de edad (203 por 100.000 en hombres y 162 por 100.000 en mujeres<sup>7</sup>).

Cataluña es la única comunidad que dispone de datos de tendencias temporales. Estos confirman que el número de condilomas declarados a través del sistema EDO ha aumentado en los años 2007-2014<sup>8</sup>, aunque este aumento, sobre todo en los años 2007-2011, podría deberse a una consolidación del sistema de vigilancia. En la figura 1 se muestra la evolución del número de condilomas acuminados declarados al registro EDO en el periodo 2011-2014.

Modificado de SIVES 2015  
(Sistema Integrado de Vigilancia  
Epidemiológica del SIDA/VIH/ITS  
en Cataluña)<sup>8</sup>

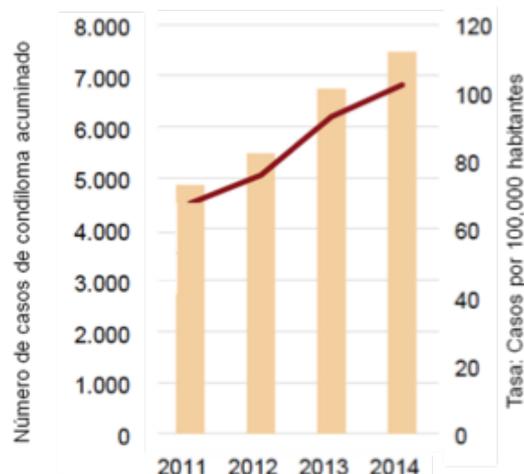


Figura 1. Evolución de los casos de condilomas acuminados. Registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) de Cataluña, 2011-2014.

## 2. 2. IMPACTO SOCIO-SANITARIO Y ECONÓMICO

Los condilomas acuminados tienen un impacto psicosocial, sanitario y económico sustancial. Es frecuente que las pacientes, además de dolor, sangrado o prurito, presenten síntomas psicosociales y psicosexuales como vergüenza, ansiedad, disfunción sexual o autoestima baja<sup>9</sup>. Según un estudio reciente del Reino Unido, los condilomas acuminados afectan negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes y tienen un impacto psicosocial que es incluso superior al impacto de las lesiones preneoplásicas cervicales o vulvares<sup>10</sup>. Además, a pesar del tratamiento las pacientes pueden presentar recurrencias.

El diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los condilomas acuminados conlleva un coste sanitario considerable. Castellsagué et al, estimaron en el año 2005 que en España el coste medio directo del tratamiento de los condilomas acuminados y sus complicaciones por paciente fue de 833€ y el coste indirecto de 1.056€, siendo significativamente superior en las mujeres que en los hombres (1.040€ y 1.223€, respectivamente)<sup>7</sup>. Los costes totales estimados fueron 47,0 millones € (costes directos) y 59,6 millones €

(costes indirectos). Estudios procedentes de otros países han reportado costes de tratamiento inferiores, pero los resultados son difícilmente comparables por las diferencias en la población, la metodología del estudio, y el uso de costes específicos del país <sup>7</sup>.

### CONCEPTOS CLAVE

La tasa de incidencia máxima de los condilomas acuminados se observa entre los 20 y 29 años.

En el periodo previo a la vacunación VPH, se detectó un aumento de la incidencia de condilomas en varios países desarrollados.

Tras la introducción de los programas de vacunación con la vacuna VPH tetravalente varios países han detectado una reducción significativa de la incidencia de condilomas acuminados.

Los condilomas acuminados conllevan un coste sanitario sustancial.

## 3. Etiopatogenia

### 3.1. ETIOLOGÍA

El VPH es el agente causal de los condilomas acuminados. Los genotipos 6 y 11 son los responsables del 95% de los condilomas acuminados. Otros genotipos implicados con menor frecuencia son: 8, 13, 30, 32, 42, 43, 44, 54, 55 y 70. Hasta el 20-30% de los casos presentan coinfección por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico<sup>11</sup>. Aunque la transformación maligna de los condilomas acuminados es un hecho anecdótico, algunos autores asocian el haber tenido condilomas con un incremento del riesgo para neoplasia anogenital y de cabeza y cuello<sup>12,13</sup>. Además está bien documentada la presencia del genotipo 6 (subtipo 6b), y en menor medida del 11, en el infrecuente carcinoma verrugoso de la piel anogenital (condiloma gigante de Buschke-Lowenstein). Se trata de un tumor histológicamente bien diferenciado, pero que debido a su elevado potencial de destrucción local puede mostrar un comportamiento maligno<sup>14</sup>.

El VPH tiene un especial tropismo cutáneo-mucoso. La infección suele producirse a través de pequeñas soluciones de continuidad en la superficie epitelial, por las que el virus penetra hasta los queratinocitos del estrato basal. Esta infección se caracteriza por ausencia de citolisis y de fase sistémica lo que reduce el potencial antigénico<sup>15,16</sup>. El VPH aprovecha los mecanismos de replicación y diferenciación de la célula epitelial para su propia replicación y ensamblaje. El efecto citopático de la replicación viral provoca la vacuolización de la células (coilocitosis). Finalmente, durante la fase de descamación epitelial, los nuevos viriones son liberados al exterior e infectan las células vecinas, estableciéndose así la proliferación viral y epitelial que se traduce clínicamente en la lesión condilomatosa. La mayoría de estas infecciones son latentes o subclínicas y se resuelven espontáneamente. Sin embargo, un pequeño porcentaje persiste y da lugar a las lesiones proliferativas en piel y mucosas<sup>17</sup>.

Los condilomas acuminados se caracterizan por una tasa de transmisibilidad de alrededor del 65% desde una pareja sexual infectada a una pareja sexual susceptible<sup>18</sup>. El periodo de incubación oscila entre 3 semanas y 8 meses,

y el tiempo medio de aparición de las lesiones tras la infección es de 2 meses, lo que convierte a los condilomas acuminados en el primer marcador clínico de infección (sub)aguda por VPH<sup>18</sup>.

### 3.2. VIAS DE TRANSMISIÓN

#### 3.2.1. Sexual

Los condilomas acuminados se transmiten mediante el contacto directo, de piel o mucosas, a partir de una pareja que presente condilomas acuminados visibles o subclínicos. La principal vía de transmisión es el coito vaginal o anal. El sexo anal receptivo ha mostrado estar estrechamente asociado al desarrollo de condilomas en el canal anal en varones homosexuales y bisexuales, y en menor medida en mujeres. Algunas lesiones anales y perineales pueden producirse por excreción viral a través del flujo vaginal y no por sexo anal. La infección VPH se considera una infección de campo, pudiendo afectar cualquier tramo del tracto genital inferior.

Ante la aparición de condilomas acuminados en la infancia sería conveniente descartar la posibilidad de abusos sexuales<sup>19</sup>.

#### 3.2.2. Vertical

El riesgo de transmisión vertical en el periodo perinatal o de infección persistente en el recién nacido es muy bajo. La vía de transmisión puede ser intraútero, a través del canal del parto e incluso postnatal. El mayor riesgo de transmisión para el recién nacido es el antecedente materno de condilomatosis genital durante el embarazo y no su paso a través del canal del parto. Por ello, no se considera indicada la cesárea para finalizar la gestación en mujer con condilomatosis genital, salvo si el canal del parto está obstruido por las lesiones o si el parto por vía vaginal puede provocar un sangrado excesivo<sup>20,21</sup>.

#### 3.2.3. Otras

Otras vías de transmisión genital en ausencia de penetración son infrecuentes. Se acepta la infección oral y digital de

tipos de VPH genitales pero el riesgo de transmisión por contacto digital-genital u oral-genital parece ser mínimo<sup>22</sup>. No existe evidencia firme de la transmisión de los condilomas acuminados a través de fómites<sup>23</sup>.

### 3.3. FACTORES Y CONDUCTAS DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para adquirir la infección por VPH son el número elevado de parejas sexuales o la edad temprana del primer coito<sup>24</sup>. Otros factores descritos son el consumo de tabaco, la coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual, no usar preservativo, el bajo nivel educativo y los contactos sexuales con varones no circuncidados. La base biológica que explica el aumento de riesgo asociado al tabaco es la alteración de la respuesta inmune frente al VPH observada en pacientes fumadores debida al descenso de las células de Langerhans positivas para S-100 y CD1a <sup>25</sup>.

La inmunodepresión también se asocia a una mayor frecuencia de condilomas acuminados, así como de lesiones premalignas y malignas del tracto genital. El riesgo relativo de neoplasia cervical es cuatro veces superior en pacientes inmunodeprimidas con condilomas. Estas pacientes presentan una alteración de las citoquinas a nivel de las células epiteliales que favorece por un lado la aceleración del curso de las infecciones establecidas y por otro, la reactivación de las infecciones VPH latentes. Además, en estas pacientes, también se ha descrito una

reactividad reducida de los linfocitos T citotóxicos contra las oncoproteínas virales E6 y E7<sup>26</sup>. A pesar de lo anterior, no se ha demostrado un mayor riesgo de transformación carcinogénica de los condilomas acuminados en las pacientes inmunodeprimidas. En pacientes VIH positivas la terapia antiretroviral activa se asocia a una menor tasa de condilomas acuminados<sup>27</sup>.

CONCEPTOS CLAVE
Los condilomas acuminados son la manifestación mucocutánea de la infección (sub)aguda del VPH, en general los subtipos 6 y 11.
La principal vía de transmisión es el contacto sexual.
Los principales factores de riesgo son el número de parejas sexuales y el inicio precoz de las relaciones sexuales.
Es una patología muy frecuente en pacientes inmunodeprimidos.

## 4. Historia natural

Tras la infección por VPH (introducción del ADN viral en las células basales del epitelio) y tras un período de latencia que se estima entre 3 semanas y 8 meses<sup>28</sup>, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal sufren un proceso de expresión, y con ello una serie de acontecimientos que conducen al desarrollo de las lesiones. Un estudio publicado en 2005 establece el riesgo anual de aparición de condilomas acuminados tras la infección inicial en un 28,5%<sup>29</sup>.

La persistencia de la infección viral requiere la evasión de la respuesta inmune inespecífica y específica. El VPH tratará de evitar la detección y la eliminación de las células virales por el sistema inmune. Estos procesos de evasión pueden producirse por diferentes vías. En el caso de la evasión de la respuesta inmune inespecífica, se ha observado una disminución notable del número de células de Langerhans, con la consiguiente disminución de la capacidad de presentación antigénica. Además, se han constatado, una importante disminución en la actividad de las células Natural Killer (NK) con funciones de inmunidad inespecífica<sup>30</sup>.

Una vez infectado el epitelio, el reconocimiento del VPH por el sistema inmune moviliza a la inmunidad específica frente al mismo. Ésta puede ser humoral (que generará anticuerpos para los subsiguientes contactos con ese mismo patógeno) y celular (utilizada para eliminar las células infectadas). La resolución fisiológica de las lesiones condilomatosas depende del segundo tipo de inmunidad referido, la inmunidad celular.

Los condilomas acuminados en ausencia de tratamiento pueden resolverse de forma espontánea, permanecer sin cambios o aumentar en número y/o tamaño<sup>31</sup>. No existe acuerdo a la hora de equiparar las tasas de regresión de la infección por VPH, observadas en el contexto de las lesiones cervicales tipo SIL (Squamous Intraepithelial Lesion), a los condilomas acuminados, debido a la escasez de estudios bien diseñados para ello. En la literatura podemos encontrar cifras de regresión de hasta el 37,5% de los casos en un plazo de 20 semanas<sup>32</sup>.

Se ha observado que determinados estados de

inmunodepresión fisiológica como los relacionados con el embarazo, favorecen la progresión de los condilomas, en muchas ocasiones de forma alarmante. La existencia de inmunodepresión secundaria a otras patologías o infecciones, como el VIH, afecta también a la progresión de las lesiones condilomatosas. En esta circunstancia de infección por VIH se ha evidenciado que uno de los mecanismos principales que condiciona la progresión de las lesiones es la baja producción de interferón por las células NK al verse afectada la proporción de linfocitos CD4.

Cualquier patología que afecte a estas vías biológicas, como la inmunodeficiencia T primaria, o la linfopenia CD4 idiopática, presenta manifestaciones clínicas similares. Por el contrario, la estimulación de las vías de los linfocitos T helper-1, que estimula la producción de citoquinas, influye de manera significativa en la resolución fisiológica de la infección.

### CONCEPTOS CLAVE

El periodo de latencia entre la infección inicial y la aparición de las lesiones oscila entre tres semanas y 8 meses.

Si no se tratan, los condilomas acuminados pueden resolverse de forma espontánea, permanecer sin cambios o aumentar en número y/o tamaño.

Los estados de inmunodepresión fisiológica como el embarazo, favorecen la progresión de los condilomas.

## 5. Histología

El VPH desarrolla su ciclo vital en íntima dependencia con el proceso de maduración del epitelio escamoso. El cambio citológico característico en las células maduras es la atipia coilocítica o coilocitosis (atipia nuclear y vacuolización perinuclear) que se considera el efecto viral "citopático"<sup>33</sup>. Los condilomas acuminados pueden presentar distintas y variadas alteraciones cito-histológicas, muchas de las cuales coexisten en la misma lesión. La forma clásica consiste en proliferaciones del epitelio escamoso con arquitectura papilar (papilomatosis) y presencia de acantosis, hiperqueratosis, paraqueratosis y más específicamente la atipia coilocítica. La segunda forma de presentación, y la más común, consiste en la existencia de los rasgos anteriormente descritos, sin cambios citopáticos. Se considera que la presencia de papilomatosis y acantosis son suficientes para asegurar el diagnóstico de condiloma dado que estos hallazgos se asocian fuertemente a la infección VPH<sup>34</sup>. La tercera forma de presentación histológica presenta proliferación de células de tipo basaloides, quistes córneos y coilocitosis poco prominente. Los hallazgos histológicos de esta forma de presentación, son semejantes a la queratosis seborreica (difiere de esta por su asociación al VPH)<sup>35,36</sup>. La cuarta categoría consiste en lesiones planas o con discreta acantosis con mínima atipia nuclear.

Una variante rara de condiloma acuminado es la caracterizada por un incremento de apoptosis en las capas epiteliales superiores de manera que hallamos múltiples células en varios estadios de degeneración. Estas lesiones recuerdan a la hiperplasia epitelial oral llamada "pseudopapulosis bowenoide" y se asocian frecuentemente a los genotipos VPH 13, y 32<sup>37-39</sup>.

Histológicamente el diagnóstico diferencial de los condilomas se debe establecer con varias entidades: 1) pólipos fibroepiteliales, 2) pliegues de la mucosa vaginal distal o del introito, remanentes del anillo del himen, que presentan una acantosis mínima, y atipias de células del

estroma, y no están asociados al VPH<sup>40</sup> 3) el xantoma verruciforme, 4) la disqueratosis acantolítica, 5) la atipia con células multinucleadas asociada a cambios inflamatorios no específicos, que se caracteriza por presentar núcleos de tamaño normal<sup>41</sup>, 6) la neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de tipo verrucoso, caracterizada por la papilomatosis y cambios coilocíticos (la presencia de atipia y mitosis en todo el espesor del epitelio la distingue del condiloma acuminado)<sup>42</sup>. Además debe excluirse la presencia de neoplasia valorando si, junto a los rasgos clásicos de condiloma acuminado, se asocian atipia citológica marcada, anomalías en la diferenciación escamosa e historia clínica en pacientes mayores con dermatosis inflamatoria.

### CONCEPTOS CLAVE

#### Rasgos microscópicos del condiloma acuminado:

- Arquitectura papilomatosa con un tallo fibrovascular más/menos hialinizado.
- Acantosis del epitelio escamoso con hiper y paraqueratosis .
- Atipia coilocítica en las capas más superficiales.
- Hiperplasia de células basales.
- Escaso número de mitosis en tercio inferior del epitelio.
- Ausencia de mitosis atípicas.

#### Diagnóstico diferencial histológico del condiloma acuminado:

- Pólipo fibroepitelial.
- Pliegues del introito y/o de la vaginal distal.
- Xantoma verruciforme.
- Disqueratosis acantolítica.
- Cambios inflamatorios no específicos.
- Neoplasia vulvar intraepitelial tipo verrucoso.

## 6. Clínica

Los síntomas asociados a los condilomas acuminados, van a depender sobre todo de la localización, número y tamaño de las lesiones. En un estudio reciente multicéntrico español<sup>43</sup>, en el que fueron encuestados 123 servicios de ginecología, sobre los condilomas acuminados en el tracto genital inferior y área perianal, el síntoma más frecuente fue el prurito, siguiendo por orden de frecuencia el aumento de leucorrea, la sensación de incomodidad, el sangrado y el dolor.

En las mucosas de cérvix y vagina, los condilomas acuminados suelen cursar de forma asintomática y raramente ocasionan dispareunia, leucorrea, dolor, sensación de ardor o coitorragia<sup>44</sup>.

En el área vulvar, los condilomas acuminados pueden presentar prurito, hipersensibilidad de la zona, ardor, dolor o sangrado ocasional<sup>45</sup>. En los casos excepcionales en que la paciente presenta numerosas lesiones y de gran tamaño (pacientes inmunodeprimidas) el disconfort puede ser muy importante<sup>46</sup>. En estas situaciones la paciente puede referir dificultad y molestia para la higiene personal y las relaciones sexuales.

Si los condilomas acuminados se localizan en el meato uretral, localización menos frecuente en la mujer que en el hombre (4-8%)<sup>47</sup>, pueden llegar a causar obstrucción para la micción<sup>45</sup>.

En el ano, la sintomatología es en general leve o ausente en la mayoría de casos. Sin embargo, los pacientes con una gran número de lesiones y de gran tamaño pueden presentar dificultades para la higiene o para la deposición. En áreas extragenitales, como la boca, así como en otras localizaciones excepcionales como conjuntiva o cavidad

nasal, la sintomatología dependerá de nuevo del número o tamaño de las lesiones<sup>48</sup>.

Durante la gestación, se origina un estado especial de tolerancia inmunológica, que unido a los efectos hormonales de la progesterona y los cambios vasculares, ocasiona una menor respuesta inmunológica frente al VPH<sup>49</sup>. Por ello, en la gestación, el tamaño y número de los condilomas acuminados también puede ser mayor de lo habitual, y en raras ocasiones incluso llegar a impedir físicamente el parto vaginal.

Mención especial merece la afectación del estado psicológico de la mujer con condilomas acuminados. Son frecuentes la preocupación, vergüenza, afectación de la autoestima y de la esfera sexual<sup>43;50</sup>. Por tanto, esta entidad debe abordarse con la importancia que requiere y es básica una adecuada y tranquilizadora información a las pacientes<sup>51</sup>.

### CONCEPTOS CLAVE

Los síntomas van a depender de la localización, el número y el tamaño de las lesiones.

Las mujeres con CA pueden presentar dispareunia, leucorrea, sensación de ardor genital o coitorragia.

Esta patología debe abordarse con la importancia que lo requiere y debe ser básica una adecuada y tranquilizadora información a las pacientes.

## 7. Diagnóstico

### 7.1. EXPLORACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico de los condilomas acuminados se basa fundamentalmente en la exploración física. Por ello es conveniente disponer de una adecuada iluminación, así como de una lupa o un colposcopio que permitan la detección de las lesiones de pequeño tamaño. El uso del ácido acético en vulva, vagina y /o cérvix para poner de manifiesto condilomas acuminados de menor tamaño no es una práctica estandarizada puesto que puede conducir a diagnósticos falsamente positivos.

En el área vulvar y perineal, los condilomas acuminados tienen una presentación muy variable. Lo más habitual es encontrar entre 5 y 15 lesiones, aisladas o en placas, de base amplia o pediculadas, con un tamaño de entre 1 y 10 mm cada una, más o menos sobreelevadas, con una superficie espiculada (formaciones similares a crestas) o plana. Generalmente con el tiempo de evolución, la superficie de las lesiones va perdiendo espiculaciones y tornándose más lisa y redondeada y la coloración pasa de un tono rosado inicial (debido a la hipervascularización) a uno más pigmentado, pudiendo llegar a hacerse marrones. Cuando predomina la queratinización el aspecto se torna blanco grisáceo <sup>47</sup>.

En las mucosas de cérvix y vagina, los condilomas acuminados suelen presentarse como una o múltiples lesiones sobreelevadas, de superficie rugosa, pediculadas o sésiles y de un color rosado. En ocasiones se presentan como placas de color blanco a simple vista y con menos frecuencia como máculas o pápulas hiperpigmentadas. Con frecuencia son lesiones multicéntricas por lo que, ante la presencia de condilomas acuminados en el área anovulvar hay que explorar la vagina y el cérvix <sup>52</sup>.

### 7.2. BIOPSIA

#### Indicaciones

1) sospecha de patología preneoplásica (VIN, VaIN...) o neoplásica; 2) empeoramiento de las lesiones durante el tratamiento (mala respuesta a los tratamientos a pesar del buen cumplimiento de los mismos).

#### Técnica

Previamente se debe realizar una adecuada antisepsia de la lesión a biopsiar. A continuación se infiltra o se pulveriza el área donde se realizará la biopsia con algún agente anestésico local. La biopsia se puede obtener mediante una pinza sacabocados (similar a la empleada sobre cérvix y vagina), una cureta o un punch tipo Keyes.

Tras la biopsia se realizará hemostasia mediante presión sobre la zona durante tres minutos o aplicando agentes hemostáticos (nitrate de plata, percloruro de hierro o solución de Monsel). Si lo anterior no es suficiente y persiste el sangrado, lo cual es excepcional, se puede recurrir a la sutura de la zona. En este caso aplicaremos los menores puntos posibles usando un hilo reabsorbible de pequeño calibre.

### 7.3. DIAGNÓSTICO MOLECULAR

La determinación de VPH no está indicada en pacientes con condilomas acuminados ya que no añade información clínica ni modifica la conducta ante estas lesiones <sup>52</sup>. Únicamente en la población pediátrica, puede estar indicada ya que con frecuencia es necesario descartar o confirmar la existencia del VPH debido a la posible asociación entre su detección y el maltrato sexual del menor.

Los biomarcadores p16ink4 y ki-67 pueden ayudar en el diagnóstico diferencial poniendo de manifiesto el origen de la lesión, sin embargo su realización sistemática no es necesaria en la práctica clínica. Las lesiones clasificadas como condilomas acuminados exofíticos y sus variantes, frecuentemente asociados a los genotipos VPH 6 y 8, típicamente se tiñen débilmente o de forma parcheada para p16ink4, distinguiéndose así de la VIN de alto grado <sup>35</sup>. La tinción con ki-67, en los estratos medio y superior del epitelio pone de manifiesto un incremento de la actividad proliferativa en estos estratos, patrón que no se observa en el epitelio normal <sup>35, 53;54</sup>.

## 7.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es muy extenso. En este apartado sólo se mencionan las entidades más frecuentes o más importantes en relación al mismo<sup>55</sup>.

### Estructuras anatómicas normales

- Papiomatosis vestibular: proliferaciones digitiformes de mucosa centradas por un eje conectivovascular. Se localizan en la cara interna de labios menores, extendiéndose a veces a todo el vestíbulo. No está relacionada con el VPH<sup>56</sup>. Es una entidad benigna y sin correlación patológica alguna.
- Gránulos de Fordyce: se trata de glándulas sebáceas heterotópicas. Se presentan en forma de pápulas blanco-amarillentas de 1-3 mm de diámetro, aisladas o agrupadas en placas que asientan sobre todo en labios menores y cara interna de labios mayores.

### Lesiones secundarias a infecciones

- Molluscum contagiosum: lesión de etiología vírica (poxvirus), concretamente Molluscipoxvirus. Se presenta como pápulas rosadas o del color de la piel, de superficie lisa y con una umbilicación central característica.

### Tumores benignos:

- Acrocordón o fibroma blando: asienta principalmente en flexuras. Es un tumor de origen dérmico con una base de implantación pediculada o sésil y una superficie lisa. No suele presentar alteración en la pigmentación original de la piel.
- Queratosis seborreica: es de aspecto verrucoso y coloración parda o grisácea. Por lo general son lesiones redondeadas u ovaladas con una superficie elevada y áspera.
- Angioqueratomas: son tumores vasculares adquiridos. Se presentan como pápulas, aisladas o múltiples, no coalescentes, azuladas-rojizas, con un tamaño que oscila entre 1-5 mm aproximadamente.
- Pliegues hemorroidales y hemorroides: Son dilataciones vasculares de las venas hemorroidales. Se presentan como tumoraciones anales de superficie lisa de color azulado o como repliegues de piel en la zona perianal del mismo color que la piel adyacente.

### Tumores malignos

Se deben sospechar ante la presencia de lesiones exofíticas, duras, ulcerativas, de bordes carnosos y superficie sangrante.

### Formas especiales

- Condilomatosis Gigante o Tumor de Buschke-Löwenstein: se presenta en forma de lesiones genitales exofíticas, vegetantes, carnosas, de crecimiento rápido. Es un tumor benigno, con gran capacidad de destrucción local, pero sin capacidad de malignización, ni de metastatizar.
- Papulosis Bowenoide: son lesiones papulosas semiesféricas de color marrón oscuro, pardo o negro, de superficie brillante, que pueden encontrarse aisladas o confluyendo generando placas de distinto tamaño. En la vulva se considera un carcinoma in situ y puede progresar a carcinoma invasor. Debe descartarse la existencia de un carcinoma invasor oculto, especialmente en lesiones extensas y en mujeres de edad avanzada.

## 7.5. CONDILOMAS COMO MARCADOR DE RIESGO DE LESIONES PREMALIGNAS DEL TRACTO GENITAL

Existe una asociación entre los condilomas acuminados y el cáncer anogenital<sup>57,58</sup>. Un amplio estudio publicado recientemente que incluyó 16.155 hombres y 32.933 mujeres, observó que los individuos diagnosticados de condilomas acuminados tenían un riesgo aumentado de padecer distintos tipos de cáncer anogenital así como de cabeza y cuello. Dicho aumento de riesgo se mantenía durante más de 10 años tras el diagnóstico de condilomas acuminados<sup>13</sup>.

A pesar de que la evidencia publicada hasta la fecha sugiere que los condilomas acuminados son marcadores de lesiones premalignas del tracto genital, y hasta no disponer de más datos al respecto, las mujeres que presentan o han presentado en el pasado condilomas acuminados deben realizarse los controles de cribado del cáncer de cuello uterino de acuerdo a la guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España publicada en el año 2014<sup>131</sup>.

## 7.6. ESTUDIO EXTRAGENITAL (OROFARINGE Y ANO)

- **Ano:** la exploración del canal anal mediante proctoscopia debería realizarse en aquellas mujeres con condilomas acuminados en el margen anal o ante la presencia de síntomas tales como rectorragia, irritación o picor<sup>47</sup>. Esta recomendación es independiente de que las pacientes refieran o no relaciones anales, puesto que el VPH puede infectar la mucosa anal desde la vulva, la vagina e incluso el cérvix.

- **Orofaringe:** el examen de la cavidad oral es objeto de controversia en la actualidad. Algunos autores aconsejan explorar todas y cada una de las zonas expuestas durante las relaciones sexuales<sup>55</sup>. Sin embargo, revisando la literatura, no se ha encontrado una indicación clara en este sentido, así como tampoco, una sistemática exploratoria adecuada que permita revisar con seguridad tanto la cavidad oral como la orofaringe.

### CONCEPTOS CLAVE

El diagnóstico de los condilomas acuminados se basa fundamentalmente en la exploración física.

En caso de ser necesario descartar malignidad o cuando los tratamientos no funcionan se debe practicar una biopsia de las lesiones.

No se recomienda la determinación de VPH para el diagnóstico de los condilomas.

## 8. TRATAMIENTO

### 8.1. PRINCIPIOS GENERALES

La planificación terapéutica de los condilomas acuminados implica tener en cuenta las diferentes opciones disponibles para su tratamiento y una adecuada comunicación con la paciente con tal de que pueda entender: 1) la historia natural del proceso, 2) la finalidad de los tratamientos, 3) los posibles efectos adversos, 4) la tasa de curación y 5) las posibilidades de recidiva.

Para el tratamiento de los condilomas acuminados existen múltiples opciones, que van desde la abstención terapéutica u observación a la combinación de varias modalidades terapéuticas. No hay evidencia científica que demuestre que un tratamiento es claramente superior a otro. Por tanto, el tratamiento debe ser siempre individualizado ya que no existe uno que sea el más apropiado para todas las pacientes y para todos los tipos de condilomas acuminados. Las principales variables a tener en cuenta a la hora de elegir un determinado tratamiento se recogen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Variables a considerar en la elección del tratamiento

- Edad.
- Localización, número, área lesional y grado de queratosis.
- Situaciones especiales: embarazo, infancia, inmunodepresión.
- Evidencia científica.
- Experiencia personal y preferencias del terapeuta.
- Preferencias de la paciente.
- Posibilidad de adhesión y seguimiento adecuados.
- Eficacia.
- Tasa de persistencia y recidivas.
- Toxicidad, efectos secundarios.
- Disponibilidad y precio.

El uso simultáneo o secuencial de diferentes tratamientos está escasamente descrito en la literatura. Por tanto, los datos son limitados, tanto en términos de eficacia como de complicaciones. Las posibles combinaciones de diversos tratamientos, así como las secuencias terapéuticas hacen

muy difícil el análisis de las series publicadas. A pesar de la evidencia limitada, la práctica clínica aconseja, en determinados casos, efectuar tratamientos que impliquen la combinación de varias opciones, especialmente en casos con mala respuesta o riesgo de persistencia/recidiva como ocurre en pacientes inmunodeprimidas.

### 8.2. AGENTES CITOTÓXICOS

#### 8.2.1. Podofilotoxina

##### Mecanismo de acción

Impide la proliferación celular al inhibir la mitosis y la síntesis de ADN.

##### Posología

Existen dos presentaciones, 1) crema al 0.15% (1,5 mg/gr; crema de 5 gr), para autoaplicación, y 2) solución cutánea al 5 % (5 mg/ml; frasco de 3ml), que aunque puede autoaplicarse, es un tratamiento potencialmente más lesivo por lo que su aplicación debe tutelarse para asegurar un adecuado cumplimiento. La podofilotoxina se aplica dos veces al día durante tres días consecutivos, seguido de un periodo de descanso de cuatro días. Esta pauta se repite hasta un máximo de cuatro ciclos para la crema y dos ciclos para la solución. La crema se puede aplicar con los dedos y la solución con un hisopo de algodón, siendo la aplicación lo más selectiva posible sobre las lesiones. Posteriormente se recomienda lavarse las manos y evitar el contacto con los ojos.

##### Efectos adversos

Se han descrito reacciones cutáneas en el lugar de administración y destrucción de tejido en caso de aplicación excesiva (sobre todo en la formulación en solución), así como toxicidad neurológica sistémica, especialmente si se aplica en lesiones ulceradas con posibilidad de absorción del fármaco.

##### Indicación

Tratamiento de condilomas en genitales externos, perineales y perianales, no voluminosos y extensos. Está

contraindicado en la gestación y durante la lactancia.

Calidad de la evidencia: alta; Grado de recomendación: fuerte a favor.

### **Justificación**

La eficacia de este tratamiento valorada en un metaanálisis<sup>59</sup>, muestra una resolución completa de las lesiones en el 56% de las pacientes. En otros estudios más recientes, el aclaramiento es del 72%<sup>60</sup> y la tasa de recidivas de hasta el 79%<sup>61</sup>.

### **8.2.2. Acido tricloroacético (ATCA)**

#### **Mecanismo de acción**

Agente cáustico que destruye los condilomas por coagulación química de las proteínas y daño directo del ADN viral.

#### **Posología**

Preparado mediante fórmula magistral (concentración del 80 al 90%) y aplicación en consulta, por parte del profesional sanitario. La aplicación debe ser selectiva sobre la lesión con un hisopo previamente empapado en la solución. No debe aplicarse sobre la piel sana que rodea la lesión por lo que es útil proteger el margen lesional con una barrera de vaselina. Tras su aplicación dejarlo secar al aire hasta que la zona adquiera un aspecto blanquecino. Durante el tratamiento, se deben evitar los cambios de posición para impedir la extensión del producto debido a su escasa viscosidad.

La pauta de aplicación es semanal hasta un máximo de 10-12 semanas. La mayoría de lesiones se aclaran entre 4 y 6 semanas.

#### **Efectos adversos**

El más frecuente e inmediato es el dolor en la zona de aplicación como signo de sobreexposición al producto. En ese caso, se puede lavar la zona con solución bicarbonatada sódica. En casos extremos de sobretratamiento se producen úlceras, erosiones y quemaduras.

#### **Indicación**

Tratamiento de condilomas en genitales externos o mucosas (anogenitales), no voluminosos y extensos. Calidad de la evidencia: alta; Grado de recomendación: fuerte a favor.

### **Justificación**

La eficacia valorada en diferentes estudios muestra un aclaramiento completo de las lesiones entre el 56-81%, con una tasa de recurrencias del 36%<sup>52</sup>.

## **8.3. AGENTES INMUNOMODULADORES**

### **8.3.1. Imiquimod**

#### **Mecanismo de acción**

Fármaco inmunomodulador que incrementa la respuesta inmune local mediada por interferón y otras citoquinas<sup>62</sup>.

#### **Posología**

- Aplicación de crema al 5% tres veces por semana no consecutivos (p.e. lunes, miércoles y viernes) durante un máximo de 16 semanas<sup>63</sup>.
- Aplicación de crema al 3,75% una vez al día durante un máximo de 8 semanas<sup>64</sup>. En el momento actual, en España, la presentación de crema al 3.75%, sólo tiene aprobada la indicación para el tratamiento de la queratosis actínica.

La crema se aplica por la propia paciente, normalmente por la noche, y se recomienda lavar la zona con agua y jabón a las 6-10 horas de la aplicación. La paciente debe lavarse las manos antes y después de cada aplicación<sup>65</sup>.

#### **Efectos adversos**

El principal efecto secundario es la inflamación y el eritema local normalmente leve o moderado, aunque se han descrito casos excepcionales de erosiones y secuelas como hipopigmentación postinflamatoria y liquen escleroatrófico<sup>66</sup>. Las reacciones locales pueden reducirse efectuando períodos de descanso, o reduciendo la frecuencia de aplicación. A pesar de que la absorción sistémica es mínima<sup>67</sup>, en algunos casos puede aparecer cefalea, astenia, mialgias y náuseas<sup>68</sup>. Se ha relacionado el uso de imiquimod con el agravamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la psoriasis, el vitiligo o el lupus, o la aparición de reacciones a distancia como eritema multiforme o el síndrome de Stevens-Johnson<sup>69 70,72</sup>.

## **Indicación**

Tratamiento de condilomas en genitales externos, perineales y perianales. No existen datos suficientes para recomendar el tratamiento en mujeres durante la gestación o lactancia, sin embargo, los estudios en animales no han demostrado efectos nocivos. **Calidad de la evidencia: alta; Grado de recomendación: fuerte a favor.**

## **Justificación**

La eficacia valorada en estudios muestra una tasa de respuestas del 72 - 84 % (respuesta completa en 40-70%). La crema al 5 % suele ser eficaz antes de las 8-10 semanas (50 % de resolución completa antes de las 12 semanas). Aquellas pacientes que no eliminan completamente las lesiones muestran una reducción significativa del tamaño de las mismas. La tasa de recidivas oscila entre el 13-19%<sup>52, 62, 71, 73 - 77</sup>.

### **8.3.2. Sinecatequinas (Polifenol E)**

#### **Mecanismo de acción**

Las sinecatequinas son un extracto de las hojas del té verde (*Camellia sinensis*). La epigalocatequina galato es la catequina más importante. Es capaz de intervenir en múltiples vías de señalización celular, para finalmente inhibir el ciclo celular, activando la apoptosis de las células infectadas por el virus e inhibiendo la transcripción del VPH<sup>78;79</sup>. Tiene, por lo tanto, una actividad antioxidante, antiviral y potenciadora inmunológica.

#### **Posología**

La presentación comercializada en España es un tubo de 15 gr de pomada al 10% (en otros países, como EEUU se comercializa al 15%). Se aplica tres veces al día, distribuyendo con el pulpejo de los dedos una capa fina de pomada sobre la superficie a tratar. No hay que lavar la zona después. Se aplica el tratamiento hasta la desaparición completa de las lesiones, con un máximo de 16 semanas.

#### **Efectos adversos**

Aparecen hasta en el 80% de los casos. En general los efectos adversos como eritema y erosión son locales y se correlacionan con el aclaramiento lesional. Suelen aparecer a finales de la tercera semana, aunque es más

pronunciado a partir de la cuarta-sexta semana<sup>80</sup>. Se debe informar a la paciente de que dichos efectos adversos coinciden con el inicio del aclaramiento de las lesiones. De forma excepcional, se han descrito secuelas como cambios en la pigmentación y estenosis del meato uretral<sup>81;82</sup>.

## **Indicación**

Tratamiento de condilomas en genitales externos, perineales y perianales. No existen datos suficientes para recomendar el tratamiento en mujeres durante la gestación o lactancia. **Calidad de la evidencia: alta; Grado de recomendación: fuerte a favor.**

## **Justificación**

La eficacia valorada en dos ensayos muestra una tasa de aclaramiento de condilomas acuminados prevalentes e incidentes del 47 al 59% (en las pacientes que completan las 16 semanas de tratamiento el aclaramiento total alcanza el 64.5%) y unas tasas de recurrencia que oscilan entre el 7-11% (para un seguimiento de 12 semanas)<sup>80, 83;84</sup>.

## **8.4. TRATAMIENTO ESCISIONAL**

Consiste en la escisión de la totalidad de la lesión con bisturí frío o procedimientos electroquirúrgicos (bisturí eléctrico o aguja de diatermia). Se debe realizar hemostasia cuidadosa del lecho quirúrgico, sin que la cauterización se extienda a la grasa subcutánea o submucosa, lo que puede causar cicatrices antiestéticas, dolorosas o estenosis. Este procedimiento requiere anestesia (local, regional o general) e implica riesgos quirúrgicos habituales, tales como infección y hemorragia.

La ventaja de la intervención quirúrgica es que proporciona resultados inmediatos, especialmente en pacientes con condilomas grandes, obstructivos o extensos.

## **Indicación**

No se considera el tratamiento de elección en condilomas del área anogenital. Su uso estaría justificado en los siguientes casos: 1) fallo de los tratamientos previos, 2) no disponibilidad de otros tratamientos, 3) condilomas de gran volumen que requieren tratamientos combinados, 4) ante

la sospecha de neoplasia intraepitelial o invasora que haga necesario el estudio histológico de las lesiones. **Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: fuerte a favor.**

### **Justificación**

En una revisión reciente se ha reportado una tasa de eficacia que oscila entre el 89–100% y una tasa de recurrencia del 19-29% a los 10-12 meses de realizarse el tratamiento<sup>52</sup>.

## **8.5. TRATAMIENTO DESTRUCTIVO**

### **8.5.1. Crioterapia**

#### **Mecanismo de acción**

Basado en la destrucción de tejidos mediante necrosis epidérmica y dérmica producida con nitrógeno líquido a baja temperatura (-196°C).

#### **Técnica**

Consiste en la aplicación de nitrógeno líquido sobre la lesión, ya sea pulverizándolo o con un bastoncillo previamente empapado. Otra opción es la aplicación de óxido nítrico o dióxido de carbono con una criosonda sobre la lesión. Se suele aplicar una vez por semana, realizando 2-3 secuencias de congelación/reposo por sesión. El tratamiento se repite cada 2-3 semanas hasta un máximo de 3-4 meses.

#### **Efectos adversos**

Tras el tratamiento a veces se producen ampollas, que reepitelizan en pocos días. Rara vez produce cicatrices o cambios pigmentarios como secuela.

#### **Indicación**

Tratamiento de condilomas acuminados de cualquier área del tracto anogenital. **Calidad de la evidencia: alta; Grado de recomendación: fuerte a favor.**

#### **Justificación**

La eficacia valorada en diversos estudios demuestra un aclaramiento completo de las lesiones en 44-75% de las pacientes<sup>85-88</sup> y en la mayoría de los casos éste se produce alrededor de la tercera sesión. Sin embargo, puesto que

la crioterapia no tiene actividad antiviral ni modula el sistema inmune, las tasas de recurrencia son elevadas, entre 21-42% tras un período de seguimiento de 1 a 3 meses<sup>71</sup>. Se ha estudiado el efecto de combinar crioterapia con sinecatequinas una semana después de la primera (tratamiento secuencial) resultando en una mejor respuesta que con la crioterapia aislada<sup>89</sup>.

### **8.5.2. Láser CO2**

#### **Mecanismo de acción**

El fundamento físico del láser de CO2 se basa en la absorción por parte del agua de los tejidos de la energía que llega en forma de haz láser, consiguiéndose la vaporización del tejido por la ebullición de dicho agua.

#### **Técnica**

Debe realizarse bajo control colposcópico y se lleva a cabo en el quirófano o centro de cirugía ambulatoria. Requiere anestesia regional o sedación y un aprendizaje previo específico. En función de la intensidad de potencia empleada, el tamaño del punto focal que incide en el tejido y el tiempo, los efectos del láser así como la profundidad de penetración en los tejidos son variables. Conviene no profundizar más de 1 mm para evitar secuelas cicatriciales. Deben utilizarse máscaras protectoras, y aspirador de humos. No está demostrada la infectividad de los fragmentos virales vaporizados que contiene el humo, pero estas medidas permiten reducir las molestias asociadas a la inhalación del mismo<sup>90,91</sup>.

#### **Efectos adversos**

Los eventos adversos son en general leves e incluyen cicatrices y dolor.

#### **Indicación**

Tratamiento de condilomas en cualquier área del tracto anogenital. **Calidad de la evidencia: baja; grado de recomendación: débil a favor.**

#### **Justificación**

La eficacia con esta técnica muestra una tasa de eliminación de verrugas muy alta (con frecuencia es posible vaporizar la totalidad de las lesiones visibles); sin embargo, las tasas de recurrencia son elevadas, aunque hay gran disparidad

de datos en la literatura ya que las series incluyen casos refractarios a otros tratamientos o pacientes con elevado riesgo (recurrencias de 12,6 % a un mes hasta 77%)<sup>92,94</sup>.

### 8.5.3. Electrocoagulación diatérmica

Parecida a la electrocoagulación tradicional, produce menos lesión subdérmica. Puede utilizarse la punta de bisturí o una bola diatérmica. Requiere anestesia local previa. El bisturí de punta fina de diatermia también puede utilizarse como método escisional.

#### **Indicación**

Tratamiento de condilomas en número y extensión limitadas situados en cualquier área del tracto anogenital. No resulta viable ante lesiones múltiples o gran volumen de enfermedad. **Calidad de la evidencia: alta; Grado de recomendación: fuerte a favor.**

#### **Justificación**

En una revisión reciente se ha reportado una tasa de eficacia que oscila entre el 94–100% y una tasa de recurrencia del 22% a los 3 meses de realizarse el tratamiento<sup>52</sup>.

## 8.6. OTROS TRATAMIENTOS EN FASE EXPERIMENTAL

### 8.6.1. Terapia Fotodinámica (TFD)

#### **Mecanismo de acción**

El efecto terapéutico de la TFD en los condilomas acuminados se explica por la activación de las células dendríticas y de los linfocitos CD4 en la piel lesional<sup>95</sup>.

#### **Técnica**

Aplicación previa de un fotosensibilizador (ácido 5-aminolevulínico o ALA), que se acumula en las células infectadas por el VPH, que serán posteriormente destruidas mediante foto-oxidación.

#### **Efectos adversos**

El principal es el dolor. Se han descritos casos de eritema, erosiones o úlceras.

#### **Indicación**

Actualmente debería limitarse su utilización en el ámbito de estudios experimentales de condilomas en cualquier área del tracto anogenital.

#### **Justificación**

Existen escasos estudios en condilomas acuminados que sugieren que una o 2 sesiones de TFD con ALA podrían ser tan efectivas como la cirugía o el láser, con tasas de recurrencia menores a las 12 semanas<sup>96,97</sup>. No existe suficiente evidencia para proponer el tratamiento con TFD en primera línea para las verrugas del área anogenital, sin embargo podría tener un papel en casos refractarios o cuando se desea preservar la anatomía funcional. Se ha propuesto la asociación de TFD con crioterapia, por la capacidad de la TFD de actuar sobre las lesiones subclínicas, obteniéndose mejores resultados que con la crioterapia aislada<sup>98</sup>. **Calidad de la evidencia: no aplicable; Grado de recomendación: no aplicable.**

### 8.6.2. Cidofovir

#### **Mecanismo de acción**

Nucleótido análogo del monofosfato de deoxicidina que actúa mediante la inducción de la apoptosis de las células infectadas por el VPH. Este fármaco reduce la expresión de E6 y E7, permitiendo la expresión de las proteínas supresoras p53 y pRb in vitro<sup>99,101</sup>.

#### **Posología**

Formulación tópica (gel, crema o intralesional) al 1% o 3 %, aplicado una o dos veces al día, hasta un máximo de 10 semanas. Esta indicación no consta en ficha técnica.

#### **Efectos adversos**

La administración tópica en crema o intralesional es segura, especialmente si se usa sobre piel o mucosa no ulcerada, aunque su uso intravenoso se asocia a toxicidad sistémica (nefrototoxicidad, neutropenia, acidosis metabólica y toxicidad ocular), y debe aplicarse en condiciones de monitorización estricta.

### Indicación

Tratamiento de segunda línea de condilomas en cualquier área del tracto anogenital (fuera de ficha técnica). Puede ser un recurso a tener en cuenta en pacientes inmunodeprimidas con condilomas recalcitrantes y refractarios a otras terapias.

### Justificación

Existen 2 ensayos clínicos randomizados y controlados en los que se evalúa la eficacia del cidofovir frente al placebo para el tratamiento de condilomas anogenitales. En ambos cidofovir fue significativamente superior a placebo. En el ensayo de Snoeck, se alcanzó una remisión completa en 47% de los pacientes, con un buen perfil de seguridad<sup>102</sup>. La pauta fue: cidofovir al 1% en gel, 5 días seguidos a semanas alternas durante un máximo de 6 semanas en función de evolución. En el ensayo de Matteelli llevado a cabo en pacientes infectados por el VIH, se describe una reducción de más del 50% de las lesiones en 58% de los pacientes tras tratamiento con cidofovir 1% en crema 5 días a la semana 2 semanas seguido de dos semanas de observación<sup>103</sup>. **Calidad de la evidencia: no aplicable; Grado de recomendación: no aplicable.**

## 8.7. CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES PARA LAS TERAPÉUTICAS DE USO COMÚN EN MUJERES INMUNOCOMPETENTES NO EMBARAZADAS SIGUIENDO EL SISTEMA GRADE

Tratamiento	Grado de recomendación	Calidad de la evidencia
Podofilotoxina	Fuerte a favor	Alta
Ac. Tricloroacético	Fuerte a favor	Alta
Imiquimod	Fuerte a favor	Alta
Sinecatequinas (Polifenol E)	Fuerte a favor	Alta
Tratamiento escisional	Fuerte a favor	Baja
Crioterapia	Fuerte a favor	Alta
Láser CO2	Débil a favor	Baja
Electrocoagulación diatérmica	Fuerte a favor	Alta
Terapia fotodinámica	No aplicable	No aplicable
Cidofovir	No aplicable	No aplicable

## 8.8. TRATAMIENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

### 8.8.1. Gestación

En general se prefiere el tratamiento a la actitud expectante. En algunos casos los condilomas durante el embarazo pueden crecer notablemente. El tratamiento pretende disminuir la carga viral, disminuir la exposición perinatal y evitar el crecimiento y proliferación de lesiones que, en caso de grandes tumoraciones excrecentes, pueden dificultar o imposibilitar el parto vaginal.

Las principales opciones médicas se consideran contraindicadas. La podofilotoxina tiene probada su embriotoxicidad. Para imiquimod y sinecatequinas se dispone de pocos datos sobre la seguridad en gestantes. Las opciones recomendadas aparecen en la tabla 3.

Tabla 3. Tratamiento de condilomas acuminados en mujeres embarazadas

	AUTORIZADO	MOTIVO
Podofilotoxina	No	Teratogénico
Sinecatequinas	No	Pocos datos
Imiquimod	No	Pocos datos
Láser CO2	SI*	Seguro
Crioterapia	SI*	Seguro
ATCA	SI*	Seguro
Escisión	SI*	Seguro
Electrocoagulación diatérmica	SI*	Seguro

\*Incluidas las mucosas vaginocervical y anal

### 8.8.2. Inmunodepresión

Los condilomas acuminados en estas pacientes son más frecuentes, presentan un mayor tamaño, asientan en localizaciones infrecuentes, y son resistentes a tratamientos y recidivantes.

Las terapias que activan el sistema inmune (imiquimod y sinecatequinas) pueden ser menos eficaces. Diversos estudios muestran la eficacia de imiquimod en este tipo de pacientes<sup>69, 104;106</sup>. El ácido tricloroacético y los tratamientos destructivos como crioterapia, láser de CO2 son eficaces

en estos pacientes. La terapia escisional está indicada en todos los casos en los que se precise estudio histológico para descartar lesión neoplásica asociada a los condilomas (más frecuente en este colectivo).

En ocasiones, la severidad y refractariedad de las lesiones obligan a la utilización de múltiples tratamientos de forma secuencial o combinada y tratamientos más experimentales como cidofovir<sup>107-109</sup>.

Por otro lado, el restablecimiento de la normalidad inmunológica (con la terapia antiretroviral) representa una ayuda inestimable para el control de esta patología. Se puede optar por una actitud expectante ante un estado de depresión inmunológica que se supone reversible, puesto que se ha observado la desaparición de las lesiones tras restituirse la normalidad de los parámetros inmunológicos (CD-4, carga viral).

### 8.8.3. Infancia

Debido a las altas tasas de regresión espontánea puede adoptarse una actitud en principio expectante<sup>110</sup>. No se ha probado la inocuidad de los tratamientos médicos en la infancia, por lo que no se aconsejan; la mayoría de autores optan por procedimientos ablativos, como el láser de CO<sub>2</sub><sup>111</sup>.

## 8.9. TRATAMIENTO DE CONDILOMAS EN OTRAS ÁREAS DEL TRACTO GENITAL

### 8.9.1. Vagina

Los condilomas vaginales generalmente son lesiones multifocales y extensas. Los tratamientos de elección

son los tratamientos destructivos como la crioterapia, la vaporización con láser de CO<sub>2</sub>, y electrocoagulación diatérmica o los tratamientos citotóxicos como el ácido tricloroacético.

La podofilotoxina está contraindicada por el riesgo de absorción sistémica. Los tratamientos inmunomoduladores como imiquimod y las sinecatequinas no se recomiendan tanto por el riesgo de mucositis grave como por la posible absorción sistémica de los mismos.

### 8.9.2. Cuello uterino

La presencia de condilomas acuminados en el cuello del útero implica realizar una colposcopia antes de tomar una decisión terapéutica. Los casos en los que no existe SIL pueden tratarse con láser de CO<sub>2</sub>, crioterapia, electrocirugía o ácido tricloroacético. Podofilotoxina, imiquimod y sinecatequinas no se recomiendan por la mismas razones expuestas anteriormente.

### 8.9.3. Ano

En los condilomas acuminados intra-anales el tratamiento de elección es destructivo. Puede considerarse el uso de ácido tricloroacético o bien el uso de crioterapia en lesiones pequeñas y escasas<sup>68, 112</sup>. En casos extensos el tratamiento de elección es la cirugía, mediante electrocoagulación, láser CO<sub>2</sub> o coagulación mediante infrarrojos<sup>68, 113, 114</sup>.

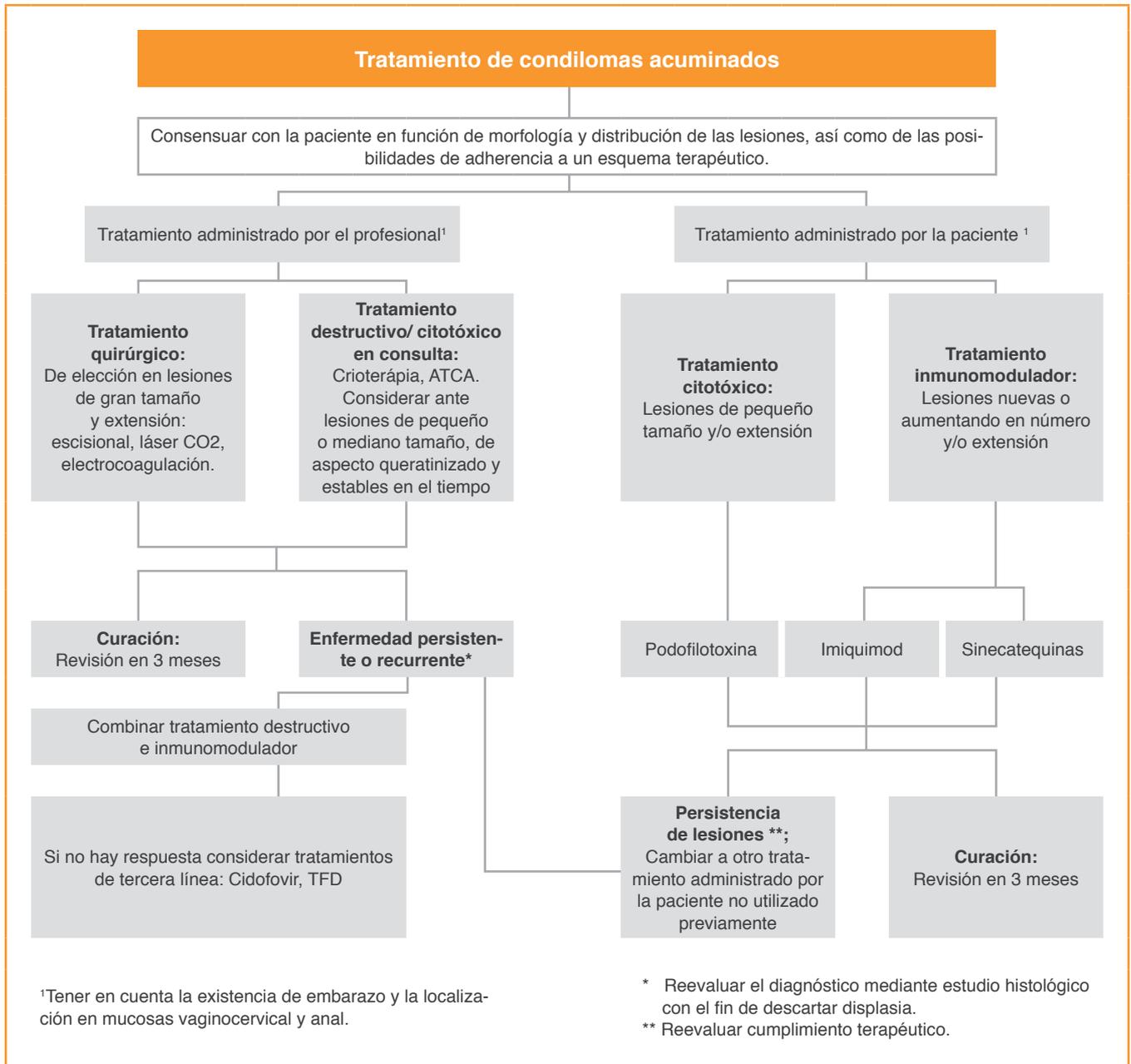
A pesar de que no está aprobado su uso en mucosas, el imiquimod en crema o en supositorios se ha utilizado en series de casos y ensayos clínicos como coadyuvante a la cirugía en casos de verrugas intra-anales extensas con resultados prometedores (Tabla 4)<sup>115, 118</sup>.

	AUTORIZADO	RIESGOS
Imiquimod*	No	- Mucositis - Absorción sistémica
Podofilotoxina	No	
Sinecatequinas	No	
Láser CO <sub>2</sub>	SI	SEGURIDAD CONTRASTADA
Crioterapia	SI	
ATCA	SI	
Escisión	SI	
Electrocoagulación diatérmica	SI	

\* en algunas series, imiquimod se ha probado en mucosas en preparaciones en crema o supositorios <sup>115-118</sup>

## 8.10. ALGORITMO DE TRATAMIENTO

Algoritmo de tratamiento de condilomas acuminados (modificado de 119).



### CONCEPTOS CLAVE

No hay evidencia científica que demuestre que un tratamiento es claramente superior a otro.

El tratamiento debe ser siempre individualizado ya que no existe uno que sea el más apropiado para todas las pacientes y para todos los tipos de condilomas acuminados.

En pacientes gestantes, las opciones preferidas son crioterapia, láser de CO2 y ácido tricloroacético.

En pacientes inmunodeprimidas las terapias que activan el sistema inmune podrían ser menos eficaces. Es por ello que las opciones preferidas sean la crioterapia, el láser de CO2 y ácido tricloroacético.

## 9. Seguimiento post-tratamiento

El seguimiento post-tratamiento tiene como objetivo verificar la curación y/o diagnosticar la recidiva de las lesiones<sup>120,124</sup>.

### **Pauta de seguimiento**

Tras la desaparición de las lesiones se recomienda realizar visitas de control a los 3, 6 y 12 meses. Si tras ese tiempo la paciente persiste sin lesiones no es necesario seguimiento específico para los condilomas acuminados, pero deben realizarse los controles de cribado del cáncer de cuello uterino que les corresponda.

### **Justificación**

La tasa de recurrencia global, incluyendo nuevas lesiones en los sitios previamente tratados o no, suele ser al menos de un 20-30%. Se considera recidiva post-tratamiento de los condilomas acuminados la aparición de nuevas lesiones durante los primeros seis meses de seguimiento. La mayoría de recidivas se observan entre los tres y seis meses tras la finalización del tratamiento<sup>52</sup>. Esto significa que tras la eliminación de las lesiones se debe informar a la paciente que no es infrecuente que en el transcurso de

los 3-6 meses posteriores a su curación aparezcan nuevas lesiones<sup>120, 123-125</sup>. Tras 1-2 años la presencia del VPH disminuye hasta niveles indetectables por lo que disminuye el riesgo de recidiva.

Las condilomas recidivados deben tratarse de nuevo con los tratamientos primarios que han mostrado efectividad, sin olvidar tener en cuenta otros tratamientos en función de la extensión y localización de los mismos. No es necesaria realizar la evaluación de la pareja<sup>123</sup>.

#### CONCEPTOS CLAVE

La aparición de condilomas acuminados en los primeros seis meses tras su desaparición se considera recidiva.

En las recidivas, el tratamiento empleado debe ser el mismo que se eligió en su momento, acorde a estrategia terapéutica más adecuada.

# 10. Prevención primaria de los condilomas. Vacunas profilácticas frente al VPH

La medida preventiva más eficaz para evitar la aparición de los condilomas acuminados es la vacunación contra el VPH, especialmente si ésta se realiza antes de la exposición a los virus incluidos en la vacuna.

En la actualidad existen tres vacunas profilácticas frente al VPH. Las dos vacunas que incluyen los genotipos de VPH relacionadas con los condilomas acuminados y su indicación en la profilaxis de los mismos en ficha técnica son: Gardasil® (vacuna tetravalente) y Gardasil9® (vacuna nonavalente de reciente introducción). La tercera, Cervarix® (vacuna bivalente), no incluye en su formulación genotipos de VPH implicados en la génesis de condilomas acuminados. Sin embargo, recientemente se ha comunicado una discreta efectividad de dicha vacuna en la reducción de condilomas en mujeres del Reino Unido entre los años 2008-2011. Esta cuestión es en la actualidad objeto de investigación y debate<sup>126</sup>.

La mayoría de estudios que avalan la efectividad de la vacuna VPH en la prevención de los condilomas acuminados se han realizado en mujeres vacunadas con Gardasil®. En un amplio estudio, que abarcaba a toda la población de Suecia, la efectividad vacunal en la prevención de condilomas fue del 93% en las cohortes más jóvenes (< 14 años). Esta efectividad disminuía al aumentar la edad, lo que sugiere que la máxima efectividad se obtiene en las niñas que no han sido expuestas previamente al VPH<sup>127</sup>. Un estudio australiano<sup>3</sup> demuestra un descenso del 92,6% en la incidencia de condilomas acuminados en la población femenina menor de 21 años, a los 4 años de iniciada la campaña de vacunación sistemática con Gardasil®. En dicho estudio, ninguna de las 235 mujeres menores de 21 años fue diagnosticada de condilomas (figura 2).

Este mismo estudio indica un descenso de condilomas acuminados en la población masculina heterosexual menor de 30 años (figura 3), por efecto de inmunidad de grupo, mientras que no hubo impacto alguno en los mayores de 30 años entre la población homosexual (figura 4).

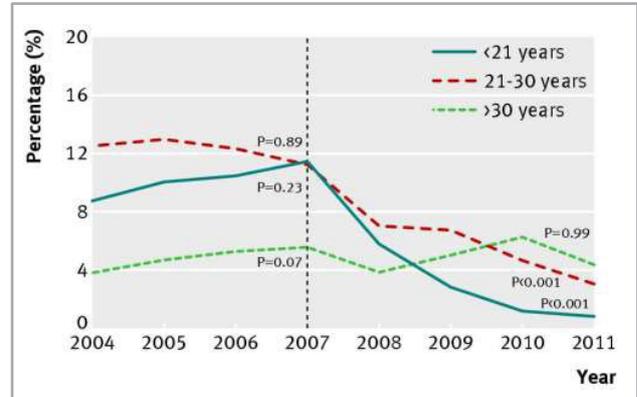


Figura 2. Proporción de mujeres nacidas en Australia diagnosticadas de condilomas acuminados en 1ª visita, por grupos de edad, entre los años 2004 y 2011.

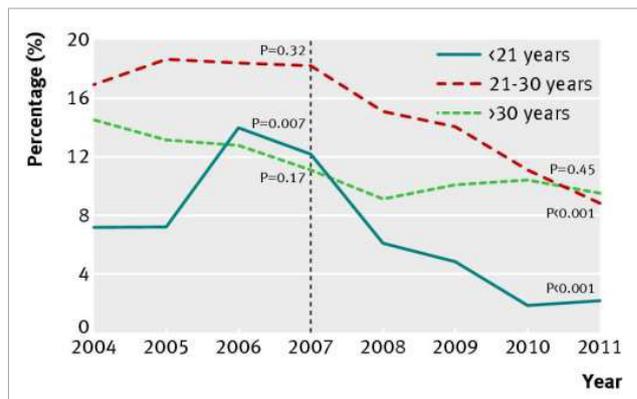


Figura 3. Proporción de hombres heterosexuales nacidos en Australia diagnosticados de condilomas acuminados en 1ª visita, por grupos de edad, entre los años 2004 y 2011.

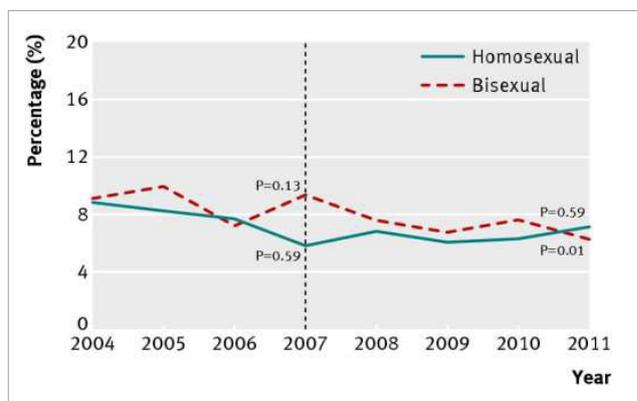


Figura 4. Proporción de hombres homosexuales y bisexuales nacidos en Australia diagnosticados de condilomas acuminados en 1ª visita, por grupos de edad, entre los años 2004 y 2011.

Una revisión sistemática publicada en 2015 sobre un total de 354 artículos de los que fueron seleccionados y analizados 56 y entre los cuales 16 presentaron datos de impacto y efectividad de la vacuna tetravalente sobre condilomas en 6 países (Australia, Nueva Zelanda, USA, Dinamarca, Alemania y Suecia) evidenció que, a pesar de los diferentes diseños de los estudios, poblaciones estudiadas e implementación vacunal y coberturas, se produjo una rápida reducción en la incidencia de condilomas después de la implementación de la vacuna tetravalente, al menos, en la población diana. Además, los casos de otras enfermedades de transmisión sexual aumentaron o permanecieron estables, lo cual sugiere que la reducción de la incidencia de condilomas acuminados no se debe a cambios en la educación o en los hábitos sexuales<sup>128</sup>.

Otra revisión sistemática, también publicada en 2015, que incluye 20 estudios realizados en 9 países desarrollados, refleja que en los países con una cobertura vacunal femenina (vacuna tetravalente) de al menos el 50%, existe una reducción significativa de los condilomas anogenitales no sólo en las niñas de 16 a 19 años de edad (61% (0.39, 0.22-0.71)) sino también en los varones menores de 20 años (0.66 (95% CI 0.47-0.91)) y en mujeres de 20 a 39 años de edad (0.68 (95% CI 0.51-0.89)), lo cual sugiere un efecto de inmunidad de grupo. Por el contrario, cuando la cobertura vacunal femenina es inferior al 50%, se reducen los casos de condilomas anogenitales (0.86 (95% CI 0.79-0.94)) en las mujeres menores de 20 años pero no se demuestra protección cruzada ni inmunidad de grupo (figura 5)<sup>129</sup>.

A pesar de las limitaciones, los estudios realizados muestran que los programas de vacunación con vacuna tetravalente tienen el potencial de reducir significativamente la carga asociada a los condilomas acuminados. Algunos modelos basados en los datos extraídos de los ensayos clínicos y estimados para la alta carga en costes que suponen los condilomas para los sistemas de salud, predicen que los costes de la vacunación pueden ser compensados por la reducción del gastos asociados al tratamiento y seguimiento de los mismos.

Un estudio de cohorte sobre 100.000 mujeres realizado en Holanda estimó que la vacuna tetravalente adicionalmente prevendría 4930 casos de condilomas lo que reduciría el ICER (incremental cost-effectiveness ratio) a 16.300 euros/QALY (quality-adjusted life-year)<sup>130</sup>.

#### CONCEPTOS CLAVE

La prevención primaria de los condilomas acuminados es posible, a día de hoy, de forma muy eficaz.

La vacunación con vacunas que contienen los genotipos virales 6 y 11 (tetravalente y nonavalente) son, a día de hoy, el método más eficaz para la prevención primaria de los condilomas acuminados, obteniéndose la máxima efectividad si se administran antes del debut sexual.

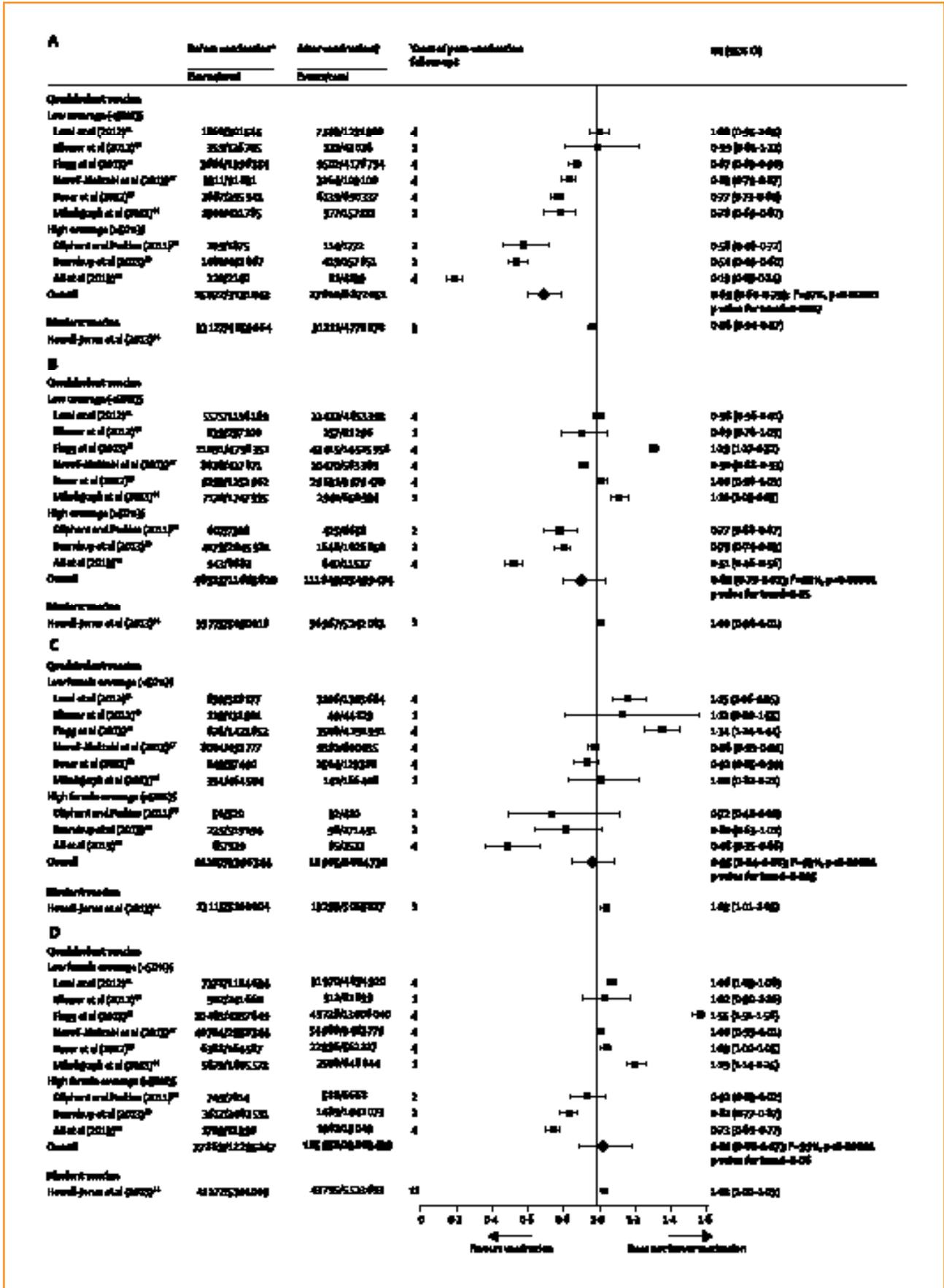


Figura 5. Cambios en el diagnóstico de condilomas acuminados entre el período prevacunación y postvacunación en (A) niñas de 15 a 19 años, (B) mujeres de 20 a 39 años, (C) niños de 15 a 19 años y (D) hombres de 20 a 39 años, relacionados con la tasa de cobertura vacunal en la población femenina.

## 11. Recomendaciones

1. Las mujeres que presentan o han presentado en el pasado condilomas acuminados deben realizarse los controles de cribado del cáncer de cuello uterino de acuerdo a la guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España publicada en el año 2014.
2. El uso del ácido acético en vulva, vagina y /o cérvix para poner de manifiesto condilomas acuminados de menor tamaño no es recomendable puesto que puede conducir a diagnósticos falsamente positivos.
3. Ante la presencia de condilomas acuminados en el área anovulvar hay que explorar la vagina y el cérvix.
4. Se deben tomar biopsias ante la sospecha de patología preneoplásica, neoplásica o ante el empeoramiento de las lesiones durante el tratamiento.
5. La determinación de VPH no está indicada en pacientes con condilomas acuminados ya que no añade información clínica ni modifica la conducta ante estas lesiones. Únicamente en la población pediátrica, puede estar indicada ya que con frecuencia es necesario descartar o confirmar la existencia del VPH debido a la posible asociación entre su detección y el maltrato sexual del menor.
6. La exploración del canal anal mediante proctoscopia debería realizarse en aquellas mujeres con condilomas acuminados en el margen anal o ante la presencia de síntomas tales como rectorragia, irritación o picor.
7. El tratamiento de los condilomas acuminados debe ser siempre individualizado ya que no existe uno que sea el más apropiado para todas las pacientes y para todos los tipos de condilomas acuminados. Las principales variables a tener en cuenta a la hora de elegir un determinado tratamiento son:
  - Edad.
  - Localización, número, área lesional y grado de queratosis.
  - Situaciones especiales: embarazo, infancia, inmunodepresión.
  - Evidencia científica.
  - Experiencia personal y preferencias del terapeuta.
  - Preferencias de la paciente.
  - Posibilidad de adhesión y seguimiento adecuados.
  - Eficacia.
  - Tasa de persistencia y recidivas.
  - Toxicidad, efectos secundarios.
  - Disponibilidad y precio.
8. En el caso de condilomas acuminados en gestantes evitar tanto el uso de podofilotoxina (tiene probada su embriotoxicidad) como de imiquimod y sinecatequinas (se dispone de pocos datos sobre su seguridad en gestantes).
9. No se considera indicada la cesárea para finalizar la gestación en una mujer con condilomatosis genital, salvo si el canal del parto está obstruido por las lesiones o si el parto por vía vaginal puede provocar un sangrado excesivo.
10. En el caso de condilomas acuminados que asientan en mucosa vaginocervical y/o anal evitar el uso de podofilotoxina, imiquimod y sinecatequinas por los riesgos de mucositis grave y posible absorción sistémica de los mismos.
11. En el caso de condilomas acuminados en la infancia y debido a las altas tasas de regresión espontánea puede adoptarse una actitud en principio expectante.
12. No se aconsejan los tratamientos médicos de los condilomas acuminados en la infancia porque no se ha probado su inocuidad.
13. Ante la aparición de condilomas acuminados en la infancia sería conveniente descartar la posibilidad de abusos sexuales.
14. Tras la desaparición de los condilomas acuminados se recomienda realizar visitas de control a los 3, 6 y 12 meses con el objetivo de detectar la aparición de recurrencias.
15. Las condilomas recidivados deben tratarse de nuevo con los tratamientos primarios que han mostrado efectividad.
16. La medida preventiva más eficaz para evitar la aparición de los condilomas acuminados es la vacunación contra el VPH, especialmente si ésta se realiza antes de la exposición a los virus incluidos en la vacuna.

## 12. Referencias bibliográficas

1. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 25;13(1):39.
2. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12–23.
3. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032.
4. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis*. 2013 Feb;40(2):130–5.
5. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Walum H, Frans E, Spar n P, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis*. 2012 Sep 15;206(6):860–6.
6. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of Human Papillomavirus Vaccine-Effectiveness in Reducing Genital Warts: An Analysis of California Public Family Planning Administrative Claims Data, 2007-2010. *Am J Public Health [Internet]*. 2012 Mar 15 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22420808>
7. Castellsagué X, Cohet C, Puig-Tintor  LM, Acebes LO, Salinas J, San Martin M, et al. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health*. 2009 Jan;19(1):106–10.
8. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT). Sistema Integrat de vigilància epidemiol gica de la SIDA/VIH/ITS a Catalunya (SIVES). Document tècnic núm. 22. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Agència de Salut Pública de Catalunya; 2015.
9. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS*. 1998 Oct;9(10):571–8.
10. Dominiak-Felden G, Cohet C, Atrux-Tallau S, Gilet H, Tristram A, Fiander A. Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK. *BMC Public Health*. 2013;13:1065.
11. Garland SM, Steben M, Sing S, James M, Lu S, Ravilkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 y 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009; 199: 805-14.
12. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
13. Blomberg M, Friss S, Munk C, et al. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50000 patients with genital warts. *J Infect Dis* 2012; 205:1544.
14. Ahsaini M, Tahiri Y, Tazi MF, Elammari J, Mellas S, Khallouk A, et al. Verrucous carcinoma arising in an extended giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor): a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2013 Dec 19;7:273.
15. Tying S. Immune-response modifiers: A new paradigm in the treatment of human papillomavirus. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000; 61:584-596.
16. Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their regulation. *Current Opinion in Virology* 2013, 3:416–421.
17. Koutsky L. Epidemiology of genital warts human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
18. Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol*. 2005 Mar;32 Suppl 1:S82-90.
19. Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital warts in children. Clinical and virologic evaluation for sexual abuse. *Arch Dermatol* 126: 1575, 1990.
20. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 645-652.



21. Syrjanen S, Puraren M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crt Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 259-274.
22. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157(3):218-226.
23. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of the patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 74: 950, 1989.
24. Fairley CK, Chen S, Ugoni A, Tabrizi SN, Forbes A, Garland SM. Human papillomavirus infection and its relationship to recent and distant sexual partners. *Obstet Gynecol* 84: 755, 1994.
25. Kaderli R, Schnuriger B, Brugger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(8):899-908.
26. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359:108.
27. Massad LS, Silverberg MJ, Springer G, Minkoff H, Hessel N, Palefsky JM, et al. Effects of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1241.
28. Donders G, Parent D. HPV Questions & Answers. Benign genital HPV infections. ISBN/EAN 9789081501996. Pag 18.
29. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005, 191:731-738.
30. Zur Hausen H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. Review. *JNCI* 2000; 92(9): 690-8.
31. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137.
32. Friedman-Kien A. Management of condylomata acuminata with Alferon N injection, interferon alfa-n3 (human leukocyte derived). *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172:1359-1368.
33. Taichman LB, Reilly SS, LaPorta RF. The role of keratinocyte differentiation in the expression of epitheliotropic viruses. *J Invest Dermatol*.1983;81:137s-140s.
34. Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:1135-1139.
35. Bai H, Cviko A, Granter S, Yuan L, Betensky RA, Crum CP. Immunophenotypic and viral (human papillomavirus) correlates of vulvar seborrheic keratosis. *Hum Pathol*.2003;34(6):559-564.
36. Li J, Ackerman AB. Seborrheic keratoses that contain human papillomavirus are condylomata acuminata. *Am J Dermatopathol*.1994;16(4):398-408.
37. Nucci MR, Genest DR, Tate JE, Sparks CK, Crum CP. Pseudobowenoid change of the vulva: a histologic variant of untreated condylomata acuminatum. *Mod Pathol*. 1996;9:375-379.
38. Slater LJ. Correspondence re: Nucci MR, Genest DR, Tate JE, Sparks CK, Crum CP. Pseudobowenoid change of the vulva: a histologic variant of untreated condyloma acuminatum, in *Mod Pathol*. 1996;9:375. *Mod Pathol*. 1996;9(8):871.
39. Archard HO, Heck JW, Stanley HR. Focal epithelial hyperplasia: an unusual oral mucosal lesion found in Indian children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1965;20:201-212.
40. Nucci MR, Young RH, Fletcher CD. Cellular pseudosarcomatous fibroepithelial stromal polyps of the lower female genital tract: an under-recognized lesion often misdiagnosed as sarcoma. *Am J Surg Pathol*.2000;24:231-240.
41. McLachlin CM, Mutter GL, Crum CP. Multinucleated atypia of the vulva. Report of a distinct entity not associated with human papillomavirus. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:1233-1239.
42. LeBoit PE. Multinucleated atypia. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(4):507.
43. De la Fuente J, Coronado P, Calleja J, Márquez F, del Palacio R, Sánchez JL, et al. Verrugas genitales: estudio multicéntrico español. Presentado en Spanish Workshop Eurogin 2015.

44. E Breen, R Bleday. *Condyloma acuminata (anogenital warts) in adults. UpToDate revision Apr 30, 2015.*
45. Cubie HA. *Diseases associated with human papillomavirus infection. Virology 2013; 445: 21–34.*
46. Banura C, Mirembe FM, Orem J, Mbonye AK, Kasasa S, Mbidde EK. *Prevalence, incidence and risk factors for anogenital warts in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta analysis. Infect Agent Cancer. 2013 Jul 10;8(1):27.*
47. Von Krogh J. *Management of anogenital warts (condyloma acuminata). Eu J Dermatol 2001; 11: 598-603.*
48. Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, Stone KM. *Genital Warts and their treatment. Clinical Infectious Diseases 1999; 28(Suppl 1): S37–56.*
49. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Turek LP, Haugen TH. *HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. Infect Dis Obstet Gynecol 2004; 12: 45–56.*
50. Woodhall S, Ramsey T, Cai C, Crouch S, Jit M, Birks Y, et al. *Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. Sex. Transm. Infect. 84, 161–166.*
51. Koupidis SA, Nicolaidou E, Hadjivassiliou M, Bellos S, Skapinakis P, Stefanaki C, et al. *Health related quality of life in patients with anogenital warts. Health Qual Life Outcomes. 2011 Aug 16;9:67.*
52. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. *2012 European guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Mar;27(3):e263-70.*
53. Logani S, Lu D, Quint WG, Ellenson LH, Pirog EC. *Low-grade vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia: correlation of histologic features with human papillomavirus DNA detection and MIB-1 immunostaining. Mod Pathol. 2003;16(8):735–741.*
54. Mittal K, Palazzo J. *Cervical condylomas show higher proliferation than do inflamed or metaplastic cervical squamous epithelium. Mod Pathol. 1998;11(8):780–783.*
55. Ballesteros J, Beá S. *Algoritmo de diagnóstico de las verrugas anogenitales. En Verrugas Genitales: un enfoque práctico. ISBN:978-84-606-8782-5. Pags: 27-48.*
56. de Deus JM, Focchi J, Stávale JN, de Lima GR. *Histologic and biomolecular aspects of papillomatosis of the vulvar vestibule in relation to human papillomavirus. Obstet Gynecol. 1995 Nov;86(5):758-63.*
57. Kjaer SK, Dahl C, Engholm G, et al. *Casecontrol study of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. II. Role of sexual activity, reproductive factors, and venereal infections. Cancer Causes Control 1992; 3:339–48.*
58. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al. *Case-control study of in situ and invasive carcinoma of the vagina. Gynecol Oncol 1990; 38:49–54.*
59. Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. *Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. Dermatology. 2006;213(3):218–23.*
60. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. *Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. Sex Transm Dis. 2011 Mar;38(3):216-8.*
61. Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. *Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. Am J Med. 1990 May;88(5):465-9.*
62. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM. *Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). J Am Acad Dermatol 1998; 38:230–239.*
63. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Lairson DR. *Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis. Sex Transm Dis 2008; 35:346–351.*
64. Baker DA, Ferris DG, Martens MG, Fife KH, Tyring SK, Edwards L, et al. *Imiquimod 3.75% cream applied daily to treat anogenital warts: Combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. Infect Dis Obstet Gynecol 2011;2011:806105.*
65. Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, Petersen CS, Aranda C, Aractingi S, et al. *Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts--results of an open-label, multicentre Phase IIIB trial; Int J AIDS. 2001;12:722-9.*
66. O'Mahony C, Yesudian PD, Stanley M. *Imiquimod use in the genital area and development of lichen sclerosus and lichen planus. Int J STD AIDS. 2010;21:219-21.*
67. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. *Review article Imiquimod applied topically: A novel immune response modifier and new class of drug. Int. J. Immunopharmacol. 1999; 21:1–14.*
68. Jaffary F, Musini V, Nilforoushzadeh MA, Bassett K. *Systematic review of imiquimod for the treatment of external genital wart. Int. J. Pharmacol. 2007; 3:1–10.*



69. Gilson RJ, Shupack JL, Friedman-Kien AE, Conant MA, Weber JN, Nayagam AT, et al. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. *Imiquimod Study Group. AIDS.* 1999;13:2397-404.; 1999.
70. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of vitiligo-like hypopigmentation by topical imiquimod. *Clin. Exp. Dermatol.* 2008; 33:74–76.
71. Wu JK, Siller G, Strutton G. Psoriasis induced by topical imiquimod. *Australas J Dermatol* 2004; 45:47–50.
72. Chan MP, Zimarowski MJ. Lupus erythematosus-like reaction in imiquimod-treated skin: a report of 2 cases. *Am J Dermatopathol* 2011; 33:523–527.
73. Garland SM, Waddell R, Mindel A, Denham IM, McCloskey JC. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. *Int J AIDS STD.* 2006;17:448-52.
74. Buck HW, Fortier M, Knudsen J, Paavonen J. Imiquimod 5% cream in the treatment of anogenital warts in female patients. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77:231–238.
75. Gunter J. Genital and perianal warts: New treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003;189:3-11.
76. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. 2004;31:627-31.
77. Schöfer H, Van Ophoven A, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatology* 2006; 16:642–648.
78. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus.* 1998.;134:25-30.
79. Tyring SK. Effect of sinecatechins on HPV-activated cell growth and induction of apoptosis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5:34–41.
80. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1371-9.
81. Stockfleth E, Meyer T. The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12:783–793.
82. Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. *Dermatol Online J.* 2013;19:18559.
83. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, et al. Topical Polyphenon?? E in the treatment of external genital and perianal warts: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158:1329–1338.
84. 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 Dermatology Venereol* 2007; 21:1404–1412.
85. Simmons PD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *Br J Vener Dis.* 198;57:273-4.
86. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med.* 1990;66:16-9.
87. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med.* 1987;63:390-2.
88. Handley JM, Maw RD, Horner T, Lawther H, McNeill T, Dinsmore WW. Non-specific immunity in patients with primary anogenital warts treated with interferon alpha plus cryotherapy or cryotherapy alone. *Acta Derm Venereol.* 1992; 72:39–40.
89. On SC, Linkner RV, Haddican M, Yaroshinsky A, Gagliotti M, Singer G, Goldenberg G.A Single-Blinded Randomized Controlled Study to Assess the Efficacy of Twice Daily Application of Sinecatechins 15% Ointment When Used Sequentially With Cryotherapy in the Treatment of External Genital Warts. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:1400-5.
90. Ilmarinen T, Auvinen E, Hiltunen-Back E, Ranki A, Aaltonen L-M, Pitkäranta A. Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Nov;269(11):2367-71.

91. Kofoed K, Norrbom C, Forslund O, Møller C, Frøding LP, Pedersen AE, et al. Low prevalence of oral and nasal human papillomavirus in employees performing CO<sub>2</sub>-laser evaporation of genital warts or loop electrode excision procedure of cervical dysplasia. *Acta Derm Venereol.* 2015 Feb;95(2):173-6.
92. Bellina JH. The use of the carbon dioxide laser in the management of condyloma acuminatum with eight-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Oct 15;147(4):375-8.
93. Aynaud O, Buffet M, Roman P, Plantier F, Dupin N. Study of persistence and recurrence rates in 106 patients with condyloma and intraepithelial neoplasia after CO<sub>2</sub> laser treatment. *Eur J Dermatol.* 2008 Mar-Apr;18(2):153-8.
94. Tuncel A, Görgü M, Ayhan M, Deren O, Erdogan B. Treatment of anogenital warts by pulsed dye laser. *Dermatol Surg.* 2002 Apr;28(4):350-2.
95. Giomi B, Pagnini F, Cappuccini A, Bianchi B, Tiradritti L, Zuccati G. Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. *Br J Dermatol* 2011; 164:448–451.
96. Chen K, Chang BZ, Ju M, Zhang XH, Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs CO<sub>2</sub> laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2007; 156:516–520.
97. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA, Fink D, Haller U, et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med* 2002; 30:273–279.
98. Mi X, Chai W, Zheng H, Zuo YG, Li J. A randomized clinical comparative study of cryotherapy plus photodynamic therapy vs. cryotherapy in the treatment of multiple condylomata acuminata. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27:176–180.
99. Coremans G, Snoeck R. Cidofovir: clinical experience and future perspectives on an acyclic nucleoside phosphonate analog of cytosine in the treatment of refractory and premalignant HPV-associated anal lesions. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1343–52.
100. Andrei G, Snoeck R, Schols D, De Clercq E. Induction of apoptosis by cidofovir in human papillomavirus (HPV)-positive cells. *Oncol Res* 2000; 12:397–408.
101. Abdulkarim B, Sabri S, Deutsch E, Chagraoui H, Maggiorella L, Thierry J, et al. Antiviral agent Cidofovir restores p53 function and enhances the radiosensitivity in HPV-associated cancers. *Oncogene* 2002; 21:2334–2346.
102. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis.* 2001;33:597-602.
103. Matteelli A, Beltrame A, Graifemberghi S, Forleo MA, Gulletta M, Ciravolo G, et al. Efficacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIV-infected persons. *Sex Transm Dis.* 2001;28:343-6.
104. Saiag P, Bauhofer A, Bouscarat F, Aquilina C, Ortonne JP, Dupin N, et al. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparative study. *Br J Dermatol.* 2009 Oct;161(4):904-9.
105. Herrera S, Correa LA, Wolff JC, Gaviria A, Tyring SK, Sanclemente G. Effect of imiquimod in anogenital warts from HIV-positive men. *J Clin Virol.* 2007 Jul;39(3):210-4.
106. Sanclemente G, Herrera S, Tyring SK, Rady PL, Zuleta J-J, Correa L-A, et al. Human papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Sep;21(8):1054-60.
107. Brockmeyer NH, Poffhoff A, Bader A, Hochdorfer B, Schlottmann R, Rasokat H, et al. Treatment of condylomata acuminata with pegylated interferon alfa-2b in HIV-infected patients. *Eur J Med Res.* 2006 Jan 31;11(1):27-32.
108. Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infections: Established and novel therapies. *Clin Dermatol.* 2014 Mar-Apr;32(2):299-306.
109. Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jun;66(6):883.e1-17; quiz 899-900.
110. Morel P. Genital warts in children: not a therapeutic emergency. *Ann Dermatol Venereol.* 2007 Nov;134(11):813-4.
111. Collet-Villette A-M, Gaudy-Marqueste C, Grob J-J, Richard M-A. Carbon dioxide laser therapy for anogenital warts in children. *Ann Dermatol Venereol.* 2007 Nov;134(11):829-32.
112. Cranston RD, Baker JR, Liu Y, Wang L, Elishaev E, Ho KS. Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. *Sex Transm Dis* 2014;41:420–6.



113. Individuals DH, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Panther LA, Jay N, et al. Infrared Coagulator Treatment of High-Grade Anal An AIDS Malignancy Consortium Pilot Study. 2008;47:56–61.
114. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walker F, Rioux C, Jestin C, et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS* 2007;21:1457–65.
115. Richel O, de Vries HJC, van Noesel CJM, Dijkgraaf MGW, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:346–353.
116. Dianzani C, Pierangeli A, Avola A, Borzomati D, Persichetti P, Degener AM. Intra-anal condyloma: Surgical or topical treatment? *Dermatol Online J* 2008;14.
117. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, Kapp a, Brodersen JP. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol* 2002; 147:757–9.
118. Silvera RJ, Smith CK, Swedish KA, Goldstone SE. Anal condyloma treatment and recurrence in HIV-negative men who have sex with men. *Dis Colon Rectum* 2014; 57:752–761.
119. Ballesteros J, Beá S, Herranz P. Algoritmo de tratamiento de las verrugas anogenitales. Editorial YOU ðUS. ISBN:978-84-697-0192-8.
120. Ballesteros J. Enfermedades de transmisión sexual: actualización de su abordaje. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2007; 31: 39-5454.
121. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2011 European Guideline for the Management of Anogenital Warts. IUSTI 2011 GW guidelines V7 130911.
122. Reynolds M, Fraser PA, Lacey CJN. Audits of the treatment of genital warts: closing the feedback loop. *Int J STD & AIDS* 1996;7:347-52.
123. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Dec 17;59(RR-12):1-110.
124. Ogunmodede F, Yale SH, Krawisz B, Tyler GC, Evans AC. Human Papillomavirus Infections in Primary Care. *Clin Med Res*. 2007 Dec;5(4):210-7.
125. United Kingdom National Guideline on the Management of Anogenital Warts, 2015. Clinical Effectiveness Group (British Association for Sexual Health and HIV) <http://www.bashh.org/documents/UK%20national%20guideline%20on%20Warts%202015%20FINAL.pdf>.
126. Howell-Jones R, Soldan K, Wetten S, Mesher D, Williams T, Gill ON, et al. Declining genital warts in young women in England associated with HPV 16/18 vaccination: an ecological study. *J Infect Dis* 2013; 208: 1397–403.
127. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(7):469–74.
128. Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checcucci-Lisi G, Drury R. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. *Adv Ther*. 2015 Jan;32(1):10-30.
129. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):565-80.
130. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, Tutuhaturunwa ED, de Vrij EL, Nijman HW, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb 7;13:75. doi: 10.1186/1471-2334-13-75.
131. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol*. 2014;57(Supl. 1):1-53



