

Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital

Human Papillomavirus and Condyloma Anogenital Infections

Alejandro Eduardo de Aguinaga Inurriaga,¹ Patricia Ruiz López² y Marisol Ramírez Padilla¹

¹ Servicio de Dermatología, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

² Dermatología adscrita al Servicio de Infecciones de Transmisión Sexual y Dermatología, Clínica Especializada Condesa, Ciudad de México.

RESUMEN

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es la principal infección de transmisión sexual en la actualidad, y su incidencia continúa aumentando en todo el mundo. Entender el ciclo celular del VPH y su papel en la formación de lesiones benignas (verrugas y condilomas), así como malignas (cáncer cervicouterino, de ano y pene) es de suma importancia para el médico que las evalúa. Nuestro objetivo es otorgar al personal de salud las herramientas para comprender la fisiopatología, las características clínicas y las distintas opciones de tratamiento para verrugas genitales y condilomas acuminados; así como entender el entorno psicosocial del paciente con condilomatosis.

PALABRAS CLAVE: condiloma, condilomatosis, virus del papiloma humano, verrugas genitales.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) genital infections are the main sexually transmitted infections today and continues to increase its incidence worldwide. It is crucial for the physician to understand the cell cycle in which the virus acts for the formation of benign lesions (warts and condylomas) as well as malignancies (cervical, anal and penile cancer). The aim of this review is to provide health professionals the tools to understand the physiopathology, clinical characteristics and different treatment options for warts and condylomas, along with a correct comprehension of the psychosocial environment of the patient.

KEYWORDS: condyloma, condylomatosis, human papilloma virus, genital warts.

Introducción

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) siguen incrementando su incidencia en todo el mundo, y representan problemas de salud pública con consecuencias económicas y sociales. El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo desde hace más de una década.¹⁻³

En los últimos 25 años el número de personas con infección por VPH aumentó 700%, según los datos de vigilancia de enfermedades de transmisión sexual del Centro para el Control de Enfermedades en 2011. Su incidencia ha aumentado en diversos países (Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, 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).^{4,5}

En la mayoría de los casos la infección es asintomática, sin predilección de sexo y puede pasar desapercibida. En otros, las manifestaciones clínicas pueden ser desde verrugas en los genitales externos (sobre todo en hombres) y condilomas (cuando afectan las mucosas) hasta el desarrollo de neoplasias intraepiteliales de cérvix, pene y ano, cuya incidencia también va en aumento. A su vez, los cánceres localizados en zonas genitales han aumentado su tasa anual en 3%, y los de la cavidad oral en 1%. Debido a lo anterior, diversos estudios han considerado y demostrado la presencia del virus de manera asintomática en hombres en edad reproductiva, y sólo 1% de ellos experimentará algún signo o síntoma clínico.^{1,3,6-8}

La presente revisión bibliográfica pretende otorgar al personal de salud las herramientas para entender la

CORRESPONDENCIA

Dr. Alejandro Eduardo de Aguinaga Inurriaga ■ alexdeaguinaga@hotmail.com ■ Teléfono celular: 311 112 8665
Calle Hospital 278, Colonia El Retiro, Guadalajara, Jalisco

fisiopatología de las verrugas genitales y los condilomas acuminados, así como su diagnóstico y tratamiento, o derivar al paciente con un especialista, pero también y muy importante, comprender el entorno psicosocial de estos enfermos, asegurándonos de darles información clara, precisa y actualizada.

Virus del papiloma humano y fisiopatología

Este virus pertenece a la familia Papillomaviridae y al género *Papillomavirus*. Tiene un ADN circular de doble hebra con 7900 pares de bases, asociado con histonas que forman un complejo similar a la cromatina. No posee envoltura. Su cápside icosaédrica está compuesta por 72 capsómeros.²⁻³

El VPH penetra el queratinocito después de un microtrauma ocasionando que éste introduzca viriones en la capa basal del epitelio y así inicie la transcripción-replicación de su genoma por medio de inmunogenes que le permiten alterar el sistema inmune del hospedador.^{3,9}

Su genoma contiene aproximadamente ocho *open reading frame* (ORF) importantes que son expresados a través de ARNm policistrónicos, transcritos de una sola hebra de ADN. Su ADN se puede dividir en tres secciones: región de control (LCR, *long control region*), región temprana E (*early*) y una región tardía L (*late*).³

A partir de la región E se transcriben las proteínas E1 y E2, las cuales son responsables de la replicación viral y la expresión génica, y las proteínas E6 y E7 son las encargadas de paralizar el ciclo celular de la célula hospedera y del proceso carcinogénico. La región L codifica las proteínas L1 y L2, componentes de 95% y 5% de la cápside viral.¹⁰

Cuando la célula se va diferenciando el virus aumenta su replicación y produce las proteínas L1 y L2 que codifican las principales proteínas de la cápside del virus.

Los genes virales E6 y E7 son los primeros transcritos y son esenciales para la proliferación celular mejorada. La proteína E6 se une con la “proteína asociada a E6” logrando así afinidad por p53 y la proteína retinoblastoma (RB), las cuales degrada rápidamente (mediante un complejo enzimático de ubiquitinización), así detiene las funciones del ciclo celular e impide la apoptosis.

Posterior a esto se produce la transcripción de la proteína E5 que incrementa la actividad de las cinasas de proteínas, aumentando la cantidad de factores de crecimiento y diferenciación. Siguiendo con el ciclo, se produce la transcripción de E1 y E2. E1 posee una actividad de helicasa que separa las hebras de ADN y permite la unión del complejo de replicación. La proteína E2 bloquea la transcripción de E6 y E7, permitiendo que E1 se una al ori-

gen de la replicación del virus. Esto inicia la replicación del ADN viral en forma extracromosómica partiendo con la fase S del ciclo celular. Una vez terminada la transcripción de E6 y E7 debido a la regulación de E2, las proteínas p53 y RB pueden continuar con su función normal.

La importancia de los tipos virales y el desarrollo de los distintos tipos de cáncer radican en la capacidad del virus de alto riesgo para integrar su genoma en la célula humana, y como éste presenta gran afinidad (gracias a las proteínas E6 y E7) por las proteínas p53 y RB. En el VPH de bajo riesgo la tasa de integración de ADN es menor y existe poca afinidad por las proteínas p53 y RB.^{3,11-12}

Genotipificación

El VPH no crece en medios de cultivo y los estudios de serología no son específicos, por lo que para el diagnóstico etiológico se utilizan técnicas que detecten ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual brinda un diagnóstico certero de la presencia o ausencia de dicho virus y su subtipo viral.¹⁰

Existen varios géneros de VPH, de éstos, los que afectan a humanos son: Alpha-papillomavirus, Beta-papillomavirus y Gamma-papillomavirus. Se han descrito aproximadamente más de 200 genotipos de VPH, los cuales tienen afinidad por epitelios escamosos estratificados. Se estima que aproximadamente de 30 a 40 de éstos se pueden encontrar en las áreas genital y anal. El ADN del VPH se detecta en alrededor de 90% de los condilomas, con tipos 6 y 11 que representan el 95%.^{6,9,10,13,14}

Las manifestaciones benignas como los condilomas o las verrugas genitales las producen los genotipos no oncogénicos, donde los tipos 6 y 11 son los más comunes, seguidos de los 42, 43 y 44.^{1,2,6}

Las manifestaciones malignas, como neoplasias intraepiteliales o carcinoma de células escamosas invasoras, son dadas por VPH oncogénicos como el 16 y el 18 (los más comunes en un 50% y los más relacionados con carcinomas de cérvix uterino en un 70%) asociados con displasias junto con tipos 31, 35 y 58.^{1,2,11}

Los VPH cutáneos, entre ellos los tipos 1, 2, 3, 7 y 10, se ven principalmente en manos y pies, formando verrugas típicas de la infección.¹⁰

La prevalencia de la infección por VPH puede variar de un estudio a otro, esto se debe a las técnicas de detección realizadas, la zona topográfica de la muestra, el tipo de muestra y la población estudiada. Se estima una tasa de infección entre 1.4 y 25.6% de la población general, las tasas más altas se encuentran en África subsahariana y Sudamérica.^{3,10}

En 2011 Blanco y colaboradores realizaron el primer estudio de detección y tipificación de VPH en lesiones

condilomas anogenitales en hombres cubanos seropositivos con resultado de la tipificación de VPH 6 y 11 de bajo riesgo en la población cubana, lo anterior concuerda con datos publicados por otros autores que realizaron tipificación en pacientes inmunocompetentes.¹ A su vez, los serotipos de alto riesgo que más se aislaron o tipificaron fueron VPH 16 y 18, a pesar de que ninguna lesión tenía características atípicas que indicaran malignidad.¹

La mayoría de los estudios en mexicanos se han realizado en población heterosexual y en muestras diferentes a la región anal utilizando métodos de cepillado.³⁷⁻⁴¹

Recientemente Torres-Ibarra y colaboradores⁴² estudiaron muestras intraanales de una población mexicana de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) VIH positivos, en 72.2% de los casos se detectó VPH oncogénico, donde el VPH 16 y/o 18 se presentó en 30.7% de ellos.¹⁴

En el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, en la Ciudad de México (2014), se realizó la determinación de los genotipos de VPH por reacción de cadena por la polimerasa (PCR) en condilomas acuminados de pacientes hombres atendidos en ese centro. Con 48 biopsias se logró determinar el predominio de VPH 6 y 11, donde el primero fue el de mayor frecuencia, pero sin corroborar la coinfección con varios genotipos. Sin embargo, el método con el que realizó dicho estudio no fue definido.¹⁵

En Chihuahua, Hinojosa y colaboradores¹⁴ detectaron VPH en muestras anales de HSH sin diagnóstico de condilomatosis, con cepillo muy parecido al utilizado en métodos de prevención para cáncer cervicouterino (papanicolaou). De un total de 104 muestras, 34% fueron positivas para VPH; mediante PCR y secuenciación se determinó que 28.6% eran genotipos oncogénicos y 71.4% eran de bajo riesgo.¹³

Infeción y clínica por VPH

Factores de riesgo

La alta incidencia de esta infección está directamente relacionada con factores como conductas sexuales de alto riesgo, pero también existen otros aspectos que favorecen la adquisición de la infección:

- Inicio precoz de relaciones sexuales: la edad del comienzo de la vida sexual activa antes de los 20-30 años, y sobre todo antes de los 18 años, se considera como factor de riesgo debido a la susceptibilidad y a las características del epitelio que propician mejor ambiente para el virus.
- Coinfección con otras ITS: la coexistencia de infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana, herpes

simple genital tipo 2, *Chlamydia trachomatis* y trichomonas pueden actuar de manera sinérgica en la acción oncogénica del VPH.

- Número de parejas sexuales: algunos estudios demuestran mayor cantidad de actividad sexual en la adolescencia y en adultos jóvenes infectados, esto aunado al gran número de compañeros sexuales o promiscuidad de al menos un miembro de la pareja sin uso correcto del condón o preservativo.
- Multiparidad: se ha encontrado mayor número de lesiones intraepiteliales con características malignas durante el embarazo debido a la inmunosupresión propia de dicho estado, junto con los efectos hormonales de la progesterona, déficit de folatos y los cambios vasculares; lo anterior ocasiona una menor respuesta inmunológica frente al VPH.
- Edad: a mayor edad disminuye la prevalencia de infección por VPH. Esto se debe al “aclaramiento” que realiza el sistema inmune dentro de la quinta y sexta décadas de vida eliminando sistemáticamente los tipos virales y las células infectadas del cuerpo.
- Tabaquismo: la acción carcinogénica se explica debido a la nicotina y la cotinina que se encuentran disueltas en la sangre y que se han detectado en el cuello uterino y el moco cervical, las cuales participan en la acción del VPH (de predominio oncogénico) sobre las células del cérvix e inducen (por la inmunodepresión local que produce) la aparición de dichas lesiones.
- Circuncisión: en un metaanálisis hecho por Zhu y colaboradores⁴³ con 4103 pacientes circuncidados y 5916 no circuncidados, se llegó a la conclusión de la fuerte asociación en la reducción de la prevalencia de VPH genital, por lo que se sugiere dicha intervención en países donde las vacunas contra el VPH no están disponibles.
- Deficiencias nutricionales y de alimentación: falta de antioxidantes en la dieta, como alimentos con alto contenido en vitamina A, folatos, vitamina B, vitamina B12 y metionina
- Factores hormonales: uso de anticonceptivos durante más de cinco años.
- Factores genéticos: como la susceptibilidad genética o, al contrario, el déficit de alfa 1 antitripsina, que tiene un efecto protector ante esta patología.^{2,5,6-11,17-19}

Transmisión

En general la transmisión del VPH se da por el contacto directo con fluidos corporales o epitelios previamente dañados (microtrauma) ya sea de manera sexual, por sangre, por vía perinatal, por infección vertical, entre otros. A continuación comentamos los principales:

- Sexual: mediante contacto directo de la piel o mucosas que presenten condilomas acuminados subclínicos o visibles. La principal vía es por medio del coito vaginal, seguido por el anal receptivo que se encuentra asociado con la aparición de condilomas anales en HSH y en menor medida en mujeres; sexo oral por el contacto directo de mucosas
- Vertical: transmisión producida a través del canal de parto e incluso posnatal. La cesárea está indicada para finalizar la gestación únicamente cuando el canal del parto está obstruido o si el parto por vía vaginal puede provocar un sangrado.

El tiempo de incubación de este virus es variable, algunos autores mencionan desde semanas (un promedio de tres) a meses (de seis a ocho en promedio). La infección afecta principalmente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres heterosexuales, con una edad entre los 20 a 29 años aproximadamente.^{2,5,9}

Clínica

Condilomatosis acuminata

La forma clínica de la infección es variable, incluso en 30% de los casos las lesiones pueden resolver espontáneamente, es posible que permanezcan sin cambios o aumenten en número y/o tamaño. Generalmente el motivo de consulta es la aparición de lesiones en la piel que la persona nota durante la higiene personal.^{2,5,9}

La lesión elemental del condiloma acuminado es la vegetación. Dichas lesiones presentan diversos tamaños, en ocasiones se observan a simple vista como placas milimétricas de color blanco o blanquecino-grisáceo, y con menos frecuencia como máculas o pápulas hiperpigmentadas friables al tacto, que ocasionan sintomatología leve. Posteriormente las lesiones suelen crecer en forma radial y tienden a confluir formando placas y extendiéndose en forma superficial de acuerdo con factores del huésped y del ambiente en el que se desarrolla, como la humedad de la mucosa, la temperatura y la carga viral. El tracto anogenital es el principal reservorio de los VPH, y son más comunes en la zona anal debido a la humedad y al epitelio escamoso presente en esta región.^{1,2,5}

Hay cuatro tipos morfológicos de condilomas genitales: en forma de coliflor, papular lisa, queratósica y plana.⁴

En los hombres el condiloma acuminado comúnmente se localiza en lesiones en el pene, con predominio en el prepucio y la zona balanoprepucial (figuras 1-3); en la mujer se asocia a lesiones en la vagina, la vulva, la uretra y el cérvix (figuras 4 y 5). En la mucosa del cérvix y la



Figura 1. Condiloma en forma de cuerno cutáneo en hombre adulto que histológicamente mostró atipia celular.



Figura 2. Condilomas en la región del glande y el surco balanoprepucial en paciente adolescente con vida sexual activa.



Figura 3. Verrugas genitales en la base del pene caracterizadas por su vegetación asociada a estrías inguinales por uso crónico de corticoesteroides tópicos.



Figura 4. Verrugas genitales en la vulva.



Figura 5. Verrugas genitales en la vulva. Pápulas hiperpigmentadas ligeramente hiperqueratósicas en mujer adulta.

vagina raramente ocasionan dolor, ardor, prurito, dispareunia, leucorrea o sangrado durante el coito. En el área vulvar, los condilomas pueden presentar prurito o datos de hipersensibilidad como ardor, dolor o incluso sangrado. Cuando se localizan en el meato uretral (con mayor frecuencia en el hombre, entre 4 y 8%) pueden llegar a causar obstrucción y disuria secundaria. En el ano existe leve sintomatología en los pacientes con mayor número de lesiones como prurito, humedad en la zona o incluso pueden presentar dificultades para la higiene o para la defecación cuando las lesiones son grandes (figura 6). En áreas extragenitales –como la boca, la conjuntiva o la cavidad nasal– los síntomas dependen del tamaño de la lesión (figura 7). Generalmente los pacientes presentan alteración del estado psicológico y acuden a la consulta con preocupación, vergüenza, y problemas tanto de autoestima como de la esfera sexual. En etapas avanzadas las lesiones pueden evolucionar a cáncer cervicouterino invasivo en mujeres; y cáncer epidermoide anal (en especial la neoplasia intraepitelial anal en pacientes HSH con VIH) y de pene en hombres.^{2,5,9,13}



Figura 6. Lesiones vegetantes en la región anal con presencia de humedad en la zona y dificultad para la higiene.



Figura 7. Condilomatosis extragenital.

En pacientes inmunodeprimidos por VIH/SIDA, aun con las mejoras con la terapia antirretroviral en las cifras de CD4, hay enfermedades cutáneas que no han disminuido en frecuencia e incluso han aumentado, como es el caso del VPH, que ocurre más comúnmente en pacientes con cuentas de CD4 menores a 200 cel/mm³ (hasta 86%) y postoperados de trasplante renal (hasta 4%).^{3,19}

En niños, el hallazgo de condilomas acuminados debe ser causa de sospecha de abuso sexual, por lo que es obligación del personal de salud dar aviso a las autoridades correspondientes para la asistencia legal, realizar estudios moleculares y manejo integral al paciente con un equipo interdisciplinario.^{2,5,19}

Otras formas clínicas

Carcinoma gigante o tumor de Buschke-Löwenstein

Esta forma clínica es una variante de la condilomatosis anal que se presenta generalmente en hombres de la cuarta y quinta décadas de vida, se caracteriza por una lesión exofítica, blanco-grisácea, suave al tacto y de crecimiento rápido de hasta 10 cm o más, que se extiende por continuidad y causa necrosis de los tejidos adyacentes con gran capacidad de invasión a la fosa isquioanal, los tejidos perirectales o incluso dentro de la cavidad pélvica, con desarrollo de carcinoma de células escamosas en hasta 50% de los casos y mortalidad de hasta 30%.

Microscópicamente no existe mucha diferencia con el condiloma acuminata común, sólo la proliferación de epitelio escamoso bien diferenciado altamente queratinizado.

En general el tratamiento es quirúrgico y dependerá de la invasión. Si éste llega a los esfínteres, se debe

realizar resección abdomino-perineal con énfasis en la resección perianal amplia. Siempre teniendo en cuenta los márgenes de la lesión.^{2,5,19}

Papulosis bowenoide

Se presenta como pápulas semiesféricas de color marrón oscuro, pardo o negro, de superficie aperlada o brillante, de manera aislada o confluyendo en placas. Se considera un carcinoma *in situ* que puede progresar a carcinoma invasor, por lo que es indicativo de biopsia sobre todo en lesiones extensas y en mujeres de edad avanzada. En los genitales los cambios se pueden denominar como neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) III o neoplasia intraepitelial del pene (PIN) III, las cuales son más frecuentes en la región perianal en pacientes coinfectados por VIH.^{5,20}

Las características histológicas demuestran atipia epidérmica similar al carcinoma *in situ* de células escamosas (enfermedad de Bowen). La membrana basal permanece intacta. Las mitosis son frecuentes sobre todo en metafase. Las disqueratosis y los coilocitos típicos son raros. A menudo el estrato córneo y la capa granular contienen inclusiones basófilas, redondeadas y con un halo. Los cuerpos basófilos junto con las numerosas mitosis en metafase son características que apoyan a papulosis bowenoide en lugar de una enfermedad de Bowen.

Generalmente presenta comportamiento benigno e incluso casos de regresión espontánea; sin embargo, se debe hacer seguimiento estrecho por la tendencia a evolucionar hacia un carcinoma epidermoide invasor. El tratamiento es el mismo que se utiliza para un condiloma.²⁰

Neoplasia intraepitelial anal (NIA)

Existe una relación entre condilomas con VPH oncogénico (generalmente 16 y 18) con NIA de hasta 37 por cada 100 mil casos de condilomatosis anogenital en HSH. El riesgo en pacientes inmunosuprimidos con infección por VIH es 84 veces mayor.

El estándar de oro es el tratamiento quirúrgico con uso de terapias adicionales, como rotación de colgajos o derivación intestinal, sin embargo, sigue siendo un tratamiento agresivo, con recurrencia alta y con niveles elevador de morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, el seguimiento del paciente debe ser estrecho debido al riesgo de evolución a carcinoma de células escamosas.²⁻²⁰

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la exploración física y las características clínicas en la consulta médica. Hacerlo oportunamente nos permite llevar a cabo un tratamiento

inmediato y efectivo que disminuya las complicaciones, la capacidad de transmisión a las parejas sexuales y reducir la morbilidad y la mortalidad.

Anteriormente el uso del ácido acético en la vulva, la vagina y/o el cérvix se utilizaba para poner de manifiesto condilomas acuminados de menor tamaño con el tinte blanquecino que mostraban secundario a la aplicación. Sin embargo, actualmente no es una práctica estandarizada puesto que puede conducir a falsos positivos.

En general no está indicada la biopsia a menos que exista la sospecha de patología preneoplásica o neoplásica, así como el empeoramiento de las lesiones durante el tratamiento.

El diagnóstico molecular no está indicado debido a que no modifica la clínica ni el tratamiento de la lesión. En la población pediátrica se puede indicar para descartar o confirmar la existencia del VPH debido a la posible asociación con maltrato sexual.

En los pacientes hombres se ha utilizado la técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR) y sus variaciones, esto ha permitido detectar hasta 3,9 copias del ADN viral.

Actualmente las medidas de cribado, que se define como la medida de prevención para el diagnóstico de la enfermedad en una población sana, deben tener como diana la detección de una neoplasia intraepitelial.^{2,5,9}

Histología

Se pueden presentar distintas alteraciones histológicas, muchas de las cuales pueden coexistir. El cambio citológico característico es la atipia coilocítica o coilocitosis (atipia nuclear y vacuolización perinuclear). Otros cambios que se observan son papilomatosis (crecimiento vertical de las papilas dérmicas), acantosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. Se considera que la presencia de papilomatosis y acantosis son suficientes para hacer diagnóstico histopatológico (figuras 8 y 9).

El diagnóstico diferencial histológico se debe realizar con pólipos fibroepiteliales, pliegues de la mucosa vaginal distal o del introito, xantoma verruciforme, disqueratosis acantolítica, atipia celular asociada a cambios inflamatorios no específicos y neoplasia vulvar intraepitelial de tipo verrucoso.⁵

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial clínico se debe hacer con estructuras anatómicas normales como papilomatosis vestibular, gránulos de Fordyce o pápulas perladas; e histopatológicamente con lesiones secundarias a otras infecciones de transmisión sexual como molusco contagioso, condilomas planos (sífilis secundaria); tumo-

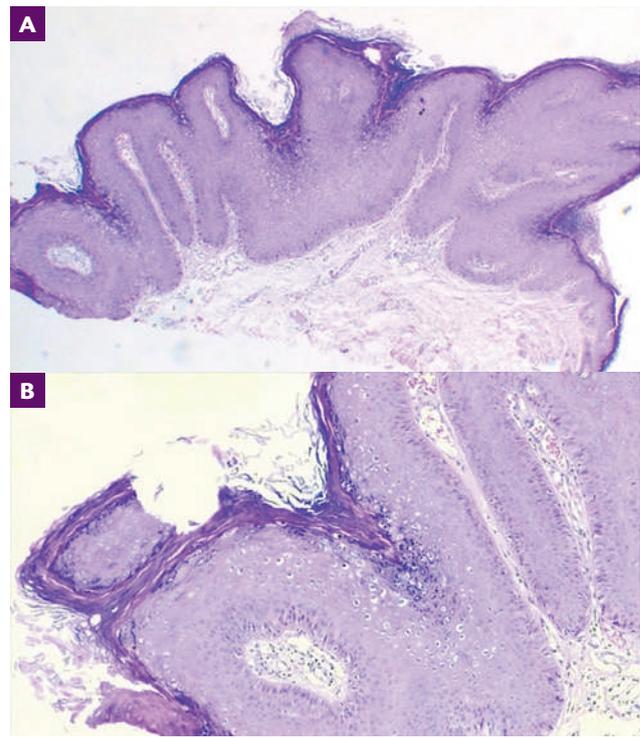


Figura 8. Condiloma perianal. PCR positivo +++ (infección moderada) para genotipo de virus VPH 11 (riesgo bajo). A) Neoformación exofítica con epidermis anfractuosa, con paraqueratosis e hipergranulosis (HE 10x). A mayor aumento se observan macrogránulos de queratohialina y queratinocitos con vacuola paranuclear y núcleos picnóticos (coilocitos) (HE 40x). B) En la dermis papilar, vasos capilares sanguíneos congestivos y leve infiltrado inflamatorio perivasculoso por linfocitos (HE 40x).

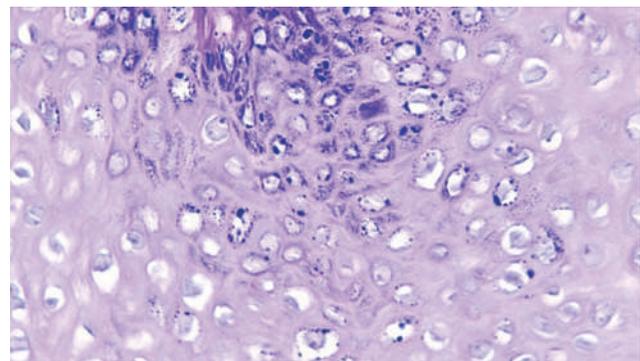


Figura 9. Condiloma perianal. PCR positivo +++ (infección moderada) para genotipo de virus VPH 6 (riesgo bajo). Neoformación exofítica con epidermis papilomatosa, hiperqueratosis y paraqueratosis (HE 10x). A mayor aumento se reconoce hipergranulosis con macrogránulos de queratohialina, así como queratinocitos con vacuola paranuclear y núcleos picnóticos (coilocitos) (HE 40x).

raciones benignas como acrocordones, queratosis seborreicas, angioqueratomas, pliegues hemorroidales y hemorroides; y tumoraciones malignas del conducto anal o fístulas complejas cuando se localiza en la región anal, con ayuda de estudios de imagen como tomografía o resonancia magnética.²

Prevención

Para la prevención primaria existen tres vacunas aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA). La bivalente, que protege contra los tipos 16 y 18, se utiliza en nuestro país en serie de tres vacunas (en los meses cero, dos y seis); la tetravalente protege contra el VPH 6 y 11, que son los implicados en la infección por verrugas; y las nonavalentes, que permiten la presentación lenta del antígeno viral de los monocitos a los linfocitos B.^{2,9,21}

Un estudio en Australia encabezado por Leval y colaboradores demostró un descenso de 92.6% en la incidencia de condilomas acuminados en mujeres menores de 21 años, cuatro años después de iniciada la campaña de vacunación sistemática con Gardasil® (para prevenir cepas del VPH 6, 11, 16 y 18).²³

En México la vacuna contra el VPH se da gratis para mujeres entre los 10 a 25 años que no hayan iniciado vida sexual activa. Actualmente no hay políticas para incluir a los hombres en la vacunación a pesar de que está demostrada la presencia de VPH subclínico en hombres sexualmente activos, la FDA sólo la recomienda para su uso en hombres de 16 a 26 años. Existen controversias en cuanto al perfil de eficacia y seguridad de las vacunas comercializadas, así como respecto de su costo-efectividad.^{2,9,21}

Tratamiento

Debido a que en ocasiones las lesiones resuelven de forma espontánea o raramente producen sintomatología con complicaciones importantes, la causa por la que se tratan son para erradicar las lesiones, ya que actualmente no existe un medicamento específico contra el VPH y hay altas tasas de recurrencia (de 20 a 50%).¹²

El objetivo del médico será dar una mejor calidad de vida al paciente. El manejo depende de la forma clínica de presentación, localización, tamaño, la extensión de la enfermedad, si existe embarazo, si el tratamiento será aplicado por el paciente o por el médico según las opciones terapéuticas adaptadas, las preferencias y las adherencia al tratamiento.

Se dispone de múltiples opciones de tratamiento: tópicos, como el ácido tricloroacético (TCA) y los antimetabólitos que incluyen el 5-fluoracilo y agentes antimetabólicos (como la podofilina y la podofilotoxina); métodos que destruyen el tejido dañado, como crioterapia, electrocoagulación diatérmica, termocoagulación, vaporización con láser de CO₂; así como antivirales e inmunorreguladores como el interferón-alfa, el imiquimod y el ácido glicirricínico, que actúan mediante citotoxicidad.^{9,11-12,14,23-25}

Imiquimod: su mecanismo de acción regula los mediadores inmunes como factor de necrosis tumoral e interferón

para producir una respuesta en contra del VPH y el ciclo de producción de la lesión. Popularmente se encuentra en crema con concentración al 5%. En la actualidad encontramos formulaciones de 2.5 y 3.75%.

La aplicación la hace el propio paciente tres veces por semana (en formulaciones de 5%) o diaria (en formulaciones de 2.5 o 3.75%) hasta la resolución de la lesión, con un máximo de ocho a 16 semanas.

Las formulaciones con menor porcentaje hacen menos probable la aparición de reacciones adversas como la dermatitis por citosinas (eritema, erosión y alteraciones de la pigmentación postinflamatoria), que es la principal queja de los pacientes al tratamiento. En fase III ambos porcentajes (2.5% y 3.75%) han tenido mejores resultados en mujeres y una menor cantidad de efectos adversos.

En comparación con electrocauterio, el aclaramiento histológico o degradación histológica de lesiones intraanales y perianales fue menos frecuente con imiquimod que con electrocauterio, pero no a un nivel estadísticamente significativo; en cuanto a la respuesta a corto plazo, el imiquimod fue inferior estadísticamente significativo para el tratamiento intraanal. Los abandonos del tratamiento debido a eritema, irritación y dolor no difirieron entre los grupos de tratamiento.

En el mismo estudio se investigó un tercer grupo aplicando crema de fluoracilo al 2% vs. imiquimod en participantes con lesiones intraanales o perianales. A pesar de las tasas de respuesta a corto plazo, la degradación de las lesiones y los abandonos debido a las reacciones locales por imiquimod, no hay diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento.^{2,4,5,11,14,24,27}

Tratamiento escisional: consiste en la anestesia (local, regional o general) y la posterior escisión con bisturí o procedimientos electroquirúrgicos (bisturí eléctrico o aguja de diatermia), cuidando de realizar hemostasia de la base de la lesión sin que la cauterización se extienda a la grasa subcutánea o submucosa para evitar secuelas como cicatrices antiestéticas, dolorosas o incluso estenosis.^{2,5,27}

Ácido tricloroacético (TCA): es efectivo y relativamente barato. Éste es un agente cáustico que destruye tejido por coagulación de proteínas y daño directo al ADN viral. Esta solución la aplica personal de salud de manera localizada (no debe aplicarse sobre la piel sana que rodea la lesión) con hisopo mojado con la formulación magistral a saturación (100%) o, dependiendo de la bibliografía, desde 70 a 90% de concentración. La lesión toma un aspecto blanquecino y el paciente puede ser enviado a su domicilio (figura 10). Se recomienda la aplicación semanal hasta un máximo de 10 a 12 semanas (con respuesta media entre cuatro a seis semanas).



Figura 10. Blanqueamiento después de la aplicación de ácido tricloroacético a saturación o 100%.

Presenta mínimos efectos secundarios, como irritación, dolor y descamación en el sitio de aplicación. Su eficacia va desde 56 a 81%, con recurrencias de 36%.^{2,4,5,27,28}

Podofilotoxina: es un agente citotóxico cuyo mecanismo de acción consiste en interrumpir la mitosis a través los microtúbulos durante la replicación del ciclo celular.

Tiene dos presentaciones en crema (0.15 y 0.5%) y una en solución (0.5%), ésta la aplica el propio paciente dos veces al día durante tres días seguidos a la semana con reposo posterior de cuatro días y con un máximo de cuatro a seis semanas. Las tasas de eliminación son variables, desde 56 hasta 70% de las verrugas basales, y las recurrencias van de 38 a 79%, dependiendo de la población estudiada.

Entre sus efectos adversos encontramos reacciones cutáneas en el lugar donde se aplicó y raras veces toxicidad neurológica sistémica si se aplica en lesiones ulceradas o en mucosas. Su alto precio hace poco viable su uso y el apego al tratamiento.

Algunos estudios compararon las dos formulaciones de podofilotoxina (0.5% en solución vs. 0.15% en crema) y no se observaron diferencias estadísticamente significativas a mediano plazo para eritema, inflamación, irritación y recurrencia.

A su vez, otro estudio comparó el imiquimod al 5% crema frente a la podofilotoxina al 0.5% solución, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.^{2,5,11,14,25-27}

Podofilina: es una resina extraída de la raíz de la mandrágora o manzana de mayo (*Podophyllum peltatum*) cuyo componente importante (10 a 40%) es la podofilotoxina. La presentación es en suspensión con 25 g en 100 ml. Se

une a los microtúbulos y detiene la mitosis en metafase e inhibe la síntesis de ADN de manera semejante al mecanismo de la colchicina. Está contraindicada en el embarazo. El tratamiento se hace localmente en la lesión con estancia durante seis a ocho horas, la dosis se repite cada semana y muestra una respuesta parcial o total a partir de la cuarta semana. Se trata de una opción más económica en comparación con la podofilotoxina, y su tasa de eficacia va de 44 a 76%.²⁵

Cantaridina: se trata de un terpenoide que secretan escarabajos de la orden Meloidae coleoptera, tiene propiedades acantolíticas y crea una ampolla entre la epidermis y la dermis debido a la absorción de los lípidos cerca de los queratinocitos y a la activación de proteasas que conducen a dicho efecto.

En su estudio, Maurice y colaboradores⁴⁴ compararon la cantaridina con el TCA y mostraron que la cantaridina es efectiva, segura y requiere menos aplicaciones de TCA en el tratamiento de las verrugas cuando se usan lo suficientemente lejos de las áreas mucosas e intertriginosas. Las tasas de curación son elevadas, por encima del 80% para verrugas comunes, plantares y periungueales, así como para condilomas.

También han surgido terapias combinadas como la formulación magistral compuesta por 1% de cantaridina, 5% de podofilotoxina y 30% de ácido salicílico (CPS), su tasa de curación es muy elevada y es útil sobre todo en el tratamiento de verrugas plantares; sin embargo, falta bibliografía que evidencie dicho efecto terapéutico en condilomas anogenitales.

Como efectos adversos secundarios encontramos que se puede formar una ampolla, así como eritema, prurito e irritación.^{45,25-27}

Sinecatequinas (polifenon E): se caracterizan por su actividad antivírica y antineoplásica, son un extracto de las hojas del té verde (*Camellia sinensis*) descubiertas como reguladoras de la expresión de diversas vías celulares, activan la vía de caspasas e inhiben la telomerasa con el objetivo de activar la apoptosis e inhibir la transcripción del VPH.

Se encuentra en formulaciones de 10 o 15% (en países como Estados Unidos) y se aplica tres veces al día durante máximo 16 semanas.

A pesar de que es una terapia de alta calidad comprobada y un grado de recomendación fuerte, el efecto terapéutico se logra a partir de las tres semanas de uso, con algunas reacciones adversas propias de medicamentos tópicos, como eritema y prurito en 80%. Debido a que es un tratamiento largo y que debe aplicarse múltiples veces al día, puede afectar en el cumplimiento o el apego al

tratamiento, por lo que en ocasiones se ha asociado a otras terapéuticas con buenos resultados.

Las tasas de respuesta son de 47 a 65% vs. placebo a 35%. La recurrencia es baja: entre 6 y 12% a las 12 semanas de seguimiento.

En un estudio se comparó el uso de polifenon E (sinecatequinas) 10 vs. 15%, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los resultados evaluados.^{5,11,14,23,30}

Complejo nitró-zinc: es un fármaco que contiene ácido nítrico 65%, zinc, cobre y ácidos orgánicos y ejerce un efecto cáustico en la verruga a niveles físico y del ADN del virus. Aun cuando hay pocos estudios al respecto, se ha comprobado su eficacia como tratamiento tópico cada tres semanas, mostrando menos dolor durante su aplicación, a diferencia de otros productos. Este fármaco sólo lo debe administrar personal de salud. Cuando se aplica forma una capa blanquecina sobre las lesiones, entonces el paciente es egresado inmediatamente.³¹

Crioterapia: también está indicada con evidente calidad alta por diversos metaanálisis con base en la destrucción de tejidos mediante necrosis epidérmica y dérmica con nitrógeno líquido a baja temperatura. Esta terapia se suele aplicar una vez por semana realizando de dos a tres secuencias de congelación/reposo por sesión. Se repite cada dos a tres semanas hasta un máximo de tres a cuatro meses. Se producen ampollas que después de su apertura/erosión reepitelizan en pocos días. Rara vez produce cicatrices o cambios pigmentarios como secuela.

La crioterapia se podría utilizar como terapia de primera línea. Su eficacia es de 44 a 75% con remisión completa a partir de la tercera sesión. Las tasas de recurrencia son altas, desde 21 hasta 42% entre uno a tres meses. La combinación con sinecatequinas ha resultado en mejor respuesta. Bertolotti y colaboradores recomiendan la valoración de las lesiones de cuatro a doce semanas después del tratamiento, en lugar de tres meses, como indican muchas guías.

No hay evidencia que confirme que la crioterapia sea superior o inferior al ácido tricloroacético, el imiquimod o la podofilina. Sin embargo, sí existe evidencia para inferir que es menos eficaz que la electrocirugía.^{5,24,29-33}

Láser CO₂: su mecanismo de acción es a través de la absorción por parte del agua de los tejidos de la energía que llega en forma de láser, lo cual consigue la vaporización del tejido. Se lleva a cabo en el quirófano o en un centro de cirugía ambulatoria. Requiere anestesia y un aprendizaje previo específico. Se deben utilizar máscaras protectoras y aspirador de humos, aunque no está demostrada la efectividad de éstos y la cantidad de partículas virales

disueltas en el aire, pero sirve para reducir las molestias asociadas a este procedimiento.^{5,33}

Electrocoagulación diatérmica: es parecida a la electrocoagulación común, pero produce menos lesión subdérmica. Requiere anestesia local. De preferencia la escisión se realiza con bisturí de punta fina de diatermia.

Su tasa de eficacia oscila entre 94 y 100% y tiene un nivel de recurrencia de 22% a los tres meses de realizarse el tratamiento.^{5,26}

Terapia fotodinámica: se ha comprobado la presencia de ácido 5-aminolevulínico (ALA) en mayor cantidad de células infectadas por VPH en la piel normal adyacente. Con base en esta respuesta inmune por destrucción tisular, aparentemente esta terapia estimula las células dendríticas y los linfocitos CD4 en la lesión, por lo que se considera una opción con alto nivel de evidencia para aquellas lesiones resistentes a tratamiento, recalcificantes o aquellas que se encuentran ya con datos de neoplasia intraepitelial cervical y vulvar.

Sin embargo, en la mayoría de los estudios se han evaluado lesiones palmoplantares o periungueales. Pocas investigaciones en verrugas genitales sugieren que una o dos sesiones de terapia fotodinámica con ALA puedan ser igual de efectivas que la exéresis o el láser en cuanto a tasas de recurrencia bajas.

Las principales reacciones adversas reportadas son el dolor y las ulceraciones o erosiones encontradas después de la terapia.

Algunos estudios informan acerca de las regiones de difícil acceso, en donde se ha necesitado infiltrar el fotosensibilizante en las lesiones grandes o gruesas.^{5,11}

Inmunoterapia intralesional: buscando intencionalmente la manera de producir citosinas que activan linfocitos CD8 y células natural killer, con este método se han podido erradicar verrugas tratadas y lesiones cutáneas a distancia, a diferencia de otros fármacos.

Agentes como el antígeno de Candida (candidina), antígeno del virus de parotiditis e incluso la tuberculina (PPD) y otras vacunas, como la triple vírica y contra micobacteria w, han tenido buena respuesta.

Las infiltraciones se hacen cada una a tres semanas con 0.1 a 0.3 ml, con máximo de tres a cinco lesiones por sesión. Debido al precio y a la disponibilidad del producto, se prefiere como terapia alternativa en condilomas recidivantes, resistentes al tratamiento o lesiones recalcitrantes.^{5,11,26}

Cidofovir: se trata de un 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*.

Existen presentaciones en gel, crema o intralesional al 1 o 3 %. Se aplica una o dos veces al día hasta un máximo de 10 semanas, aunque existen estudios que recomiendan dicha terapia en pacientes inmunodeprimidos con condilomas recalcitrantes y refractarios, en comparación con otras terapias con posología cinco días seguidos en semanas alternas durante un máximo de seis semanas o cinco días a la semana durante dos semanas, seguido de dos semanas de observación.

La eficacia del cidofovir frente al placebo ha sido superior, de acuerdo con estudios que reportan remisiones completas de hasta 47 a 58% de los pacientes. Sin embargo, no se encuentra disponible en México.

En un estudio realizado por Werner y colaboradores⁴⁵ se comparó cidofovir al 1% *vs.* electrocauterio, y se encontró que la recurrencia a corto plazo fue menor en el grupo de cidofovir que en el de electrocauterio, pero no a un nivel estadísticamente significativo. Sin embargo, en esos pacientes las recurrencias fueron más frecuentes con electrocauterio.^{5,26,34}

Vacunas profilácticas como tratamiento: basados en la administración de partículas sin material genético con proteína L1 del virus purificada por recombinación genética, la aplicación de esta terapia ha producido niveles elevados de anticuerpos tanto sistémicos como locales en mucosas genitales que han remitido verrugas recalcitrantes palmo-plantares en pacientes multitratados. De acuerdo con los antecedentes, esta respuesta terapéutica podría estar relacionada con la participación de citosinas a nivel local que inducen la producción de linfocitos CD8 citotóxicos e interferón.

En un estudio no aleatorio se evaluó la infusión de proteína de VPH16 E7 con proteína 65 de *Mycobacterium bovis* heatshock en tres soluciones diferentes (alta, media y baja concentración). No había control de placebo disponible. La reducción en el grado de displasia se observó en dos de los cinco participantes que recibieron las concentraciones bajas y medias, y en uno de los cinco participantes que recibieron la concentración alta. Todos los participantes experimentaron reacciones en el lugar de la inyección, pero ninguno abandonó el tratamiento.²⁶

Se siguen buscando vacunas contra las oncoproteínas E6 y E7 de los VPH oncogénicos y moléculas inhibitoras de las proteínas del VPH, como la E1 con actividad en la helicasa, E2 o con la unión de proteínas celulares que puedan romper el ciclo de transcripción del virus y así impedir su reproducción.¹¹

Sistémicos: en el mencionado estudio de Werner y colaboradores se comparó la aplicación intramuscular de interferón alfa *vs.* interferón beta en mujeres con VPH

genital extenso no especificado. Dicho estudio se evaluó como de “alto riesgo” por sesgo, ya que se recopilaron los datos de 17 pacientes con VIH positivo y más de 50% tuvieron displasia cervical concurrente. Aun así, no hubo diferencia estadísticamente significativa y ninguno de los participantes con VIH se retiró del estudio.²⁶

Tratamiento combinado vs. monoterapia: en un pequeño estudio se realizó tratamiento combinado de verrugas intraanales con coagulación con plasma argón e imiquimod crema al 5% *vs.* coagulación plasmática de argón sola, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a corto plazo ni recurrencia a largo plazo. Ningún participante experimentó dolor o abandonó el tratamiento.

En un par de estudios realizados por Snoeck y colaboradores compararon cidofovir gel al 1% con electrocauterio. El ensayo no demostró diferencia estadísticamente significativa, pero la terapia combinada tuvo mejor respuesta a corto plazo en comparación con la monoterapia.

Asimismo evaluaron un tratamiento combinado con aplicación intralesional de interferón alfa 2b con solución de podofilina al 25% y podofilina sola. El grupo que recibió el interferón presentó síntomas similares a la influenza, las tasas de recurrencia a seis meses fue menor en el grupo del tratamiento combinado.^{5,28}

Consideraciones especiales

Gestación: como tratamiento se prefiere la actitud expectante con el objetivo de disminuir la carga viral, reducir la exposición perinatal y evitar el crecimiento y proliferación de lesiones que puedan dificultar o imposibilitar el parto vaginal. Las principales opciones de tratamiento médico están contraindicadas. La podofilotoxina es embriotóxica; el imiquimod y las sinecatequinas tienen pocos datos en gestantes.

Los tratamientos autorizados son: láser CO₂, crioterapia, ATA, escisión y electrocoagulación diatérmica.^{5,27}

Inmunodepresión: los pacientes presentan un mayor tamaño de las lesiones, localizaciones infrecuentes y son resistentes a los tratamientos. En las guías internacionales no se recomiendan las terapias que activan el sistema inmune (imiquimod y sinecatequinas), a pesar de que en la última década se ha demostrado que el imiquimod ha resultado eficaz en esta población. El TCA y los tratamientos destructivos son eficaces en estos pacientes, y la escisión podría ser importante en estos casos para realizar el estudio histológico para descartar neoplasia.

Internacionalmente se ha demostrado que la estabilidad de la respuesta inmune (conteo de CD4) y la carga viral baja en el VIH representan una ayuda para el control de esta patología.^{25,26}

Infancia: debido a las altas tasas de regresión espontánea, se puede tomar una actitud expectante en su tratamiento. Lo que se recomienda son procedimientos ablativos, crioterapia y láser de CO₂.^{2,5,30}

Tratamiento en áreas especiales

Vagina: se recomiendan tratamientos destructivos (crioterapia, láser de CO₂, y electrocoagulación diatérmica) o tratamientos citotóxicos (TCA). El imiquimod y las sinecatequinas no se aconsejan por el riesgo de mucositis y absorción sistémica, como la podofilotoxina (la cual se encuentra contraindicada por dicha característica).^{5,26}

Cuello uterino: se debe realizar una colposcopia antes de tratarse. Una vez descartada la neoplasia, se puede tratar con medidas destructivas o ácido tricloroacético. No se recomiendan la podofilotoxina, el imiquimod y las sinecatequinas.^{5,26}

Ano: el tratamiento de elección es la terapia destructiva. En lesiones pequeñas y escasas se podría utilizar TCA localizado o crioterapia. A pesar de que no está aprobado su uso en mucosas, el imiquimod ha tenido buena respuesta en series de casos y ensayos clínicos como coadyuvante a la cirugía.^{2,5,27,34-36}

Seguimiento

Algunas guías y artículos recomiendan realizar visitas de control mínimo cada cuatro semanas mientras se encuentren en terapia de erradicación, y a los tres, seis y doce meses después de la remisión completa. Una vez pasado este tiempo sin aparición de lesiones, únicamente se enviará a cribado para prevenir cáncer en la región tratada.

El paciente puede retomar la actividad sexual cuando lo desee, utilizando preservativo. Si no quiere usarlo, debe esperar por lo menos tres meses libres de enfermedad (evidencia baja).

Es necesario informar al paciente que posterior a la erradicación, en el transcurso de tres a seis meses es posible que aparezcan nuevas lesiones. En caso de que suceda esto, dichas lesiones recidivantes se deben atender de nuevo con los tratamientos que mostraron efectividad, sin olvidar los criterios de elección con otras terapias. No es necesario realizar la evaluación de la pareja.^{2,5,26}

Conclusiones

Las infecciones de transmisión sexual son frecuentes entre la población sexualmente activa (desde niños, adolescentes y adultos mayores). La elevada prevalencia que está teniendo la infección por VPH se ha convertido en un serio problema de salud.

Los condilomas tienen un gran efecto en la población debido a la vergüenza y al tabú que existe en torno a esta patología, aunado a que su causa muchas veces viene acompañada del comportamiento sexual del paciente, éste no acude a consulta y deja pasar tiempo esencial para tratar la enfermedad y evitar complicaciones.

Un médico preparado en el tema logra realizar un diagnóstico adecuado incluso en las distintas formas clínicas de la infección, así como dar seguimiento en el manejo de ITS (exámenes serológicos para descartar coinfección, papanicolaou anual en pacientes con vida sexual activa, entre otros), y sobre todo, evita la frustración del paciente, mejora su calidad de vida, autoestima y su esfera sexual, haciendo de su área de trabajo una consulta médica sin prejuicios, sin tabúes y con un tratamiento efectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco O, Soto Y, Blanco B, Acosta S, Capo V y Toledo M, Detección y tipificación de papilomavirus humano en lesiones condilomatosas anogenitales de hombres cubanos seropositivos al VIH-1, *Rev Biomed* 2011; 22:21-30.
2. Secretaría de Salud, Diagnóstico y tratamiento de la condilomatosis en pacientes pediátricos y adultos en los tres niveles de atención, México, 27 de junio de 2013.
3. Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Roa J y Sánchez R, Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en hombre, *Rev Chilena Infectol* 2013; 30(2):186-92.
4. Recanati M, Kramer K, Maggio J y Chao C, Cantharidin is superior to trichloroacetic acid for the treatment of non-mucosal genital warts: a pilot randomized controlled trial, *Clin Exp Obstet Gynecol* 2018; 45(3):383-6.
5. AEPCC-Guía, Condilomas acuminados, Publicaciones AEPCC, noviembre de 2015.
6. Yi Z, Zhong J, Bo D, Ding Y, Yun K et al, Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systemic review and meta-analysis, *Asian Journal of Andrology* 2017; 19:125-31.
7. Mateos M, Pérez S, Pérez M y Rodríguez M, Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2016; 6-16.
8. González L, Flores M, Aguilar A, Quintanilla K, Martín F, Ramos M et al, HPV genotypes detected by linear array and nextgeneration sequencing in anal samples from HIV positive men who have sex with men in Mexico, *Archives of Virology* 2017.
9. Vásquez W, Rotela V y Ortíz Y, Virus del papiloma humano: revisión de la literatura, *Paraguay CIMEL* 2017; 22(1) 72-6.
10. Suárez A, Esquivias J, Vidart J y Picazo J, Detección y tipificación mediante biología molecular del VPH en muestras genitales, *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19(2):161-6.
11. Muñoz C, Pigem R y Alsina M, Nuevos tratamientos en la infección por virus del papiloma humano, *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(10): 883-9.
12. Niklas R, Westfechtel L, Dressler C y Nast A, Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis, *Sex Transm Infect* 2016; 0:1-7.
13. Artaza C, Flores MG, Olszowski D, Magaña M, López MG, Leal YA, Piña P et al, Genetic variability in E6, E7 and L1 genes of human papillomavirus 62 and its prevalence in México, *Infect Agent Cancer* 2017; 12:15.

14. Hinojosa D, Palma L, Moreno V, Licón A, Lora N, Carrera N *et al*, Prevalencia de tipos de virus del papiloma humano en hombres que tienen sexo con hombres, en Chihuahua, México, *Acta Universitaria* 2016; 26(5): 62-9.
15. González E, Alonzo L, Pérez S, Viveros M, Ramírez R, Fuentes L *et al*, Genotipificación del virus del papiloma humano en hombres con condilomas acuminados del centro dermatológico Dr. Pascua, *Rev Dermatol Mex* 2014; 58:10-7.
16. Mendoza L, Arbiza J, Páez M, Kasamatsu E, Castro A, Giménez G *et al*, Características clínico demográficas y tipificación del virus de papiloma humano en mujeres paraguayas con citologías negativas para lesión escamosa intraepitelial, *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2012; 10(1): 46-55.
17. Rodríguez D, Pérez J y Sarduy M, Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados, *Rev Cuba Obstet Ginecol* 2014; 40(2):218-32.
18. Kaderli R, Schnuriger B y Brugger LE, The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts, *Int J Colorectal Dis* 2014; 29(8):899-908.
19. Nuno A, Losa J, López J, Martín M, Dermatitis por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): estudio retrospectivo de 965 pacientes durante 14 años, *Med Clin Barc* 2017; 148(9):401-4.
20. Mancía S, Di Martino B, Rodríguez M, Knopfel O y Bolla L, Papulosis bowenoides: una entidad subdiagnosticada, *Medicina Clínica y Social* 2017; 1(1):49-53.
21. 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; 19(7):273.
22. Pinto J, La vacuna contra el virus del papiloma humano: estado de la cuestión, principio de proporcionalidad y consentimiento informado, *Acta Bioeth* 2016; 22(2):251-61.
23. 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.
24. Stockfleth E y Meyer T, The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts, *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:783-93.
25. Niklas R, Westfechtel L, Dressler C y Nast A, Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials, *Sex Transm Infect* 2017; 0:1-8.
26. Workowski KA y Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015, *MMWR Recomm Rep* 2015; 564(RR-03):1-137.
27. López D, Agrasar C, Bautista A y Álvarez C, Aplicación de cantaridina-podofilotoxina-ácido salicílico en las verrugas plantares recalcitrantes. Un estudio preliminar, *Gac Med Mex* 2015; 151:14-9.
28. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreed H *et al*, Phase II double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection, *Clin Infect Dis* 2001; 33:597-602.
29. Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, Milpied B y Derancourt C, Cryotherapy to treat anogenital warts in non-immunocompromised adults: systematic review and meta-analysis, *J Am Acad Dermatol* 2017; 1-9.
30. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A y Ross J, 2012 European guideline for the management of anogenital warts, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(3):263-70.
31. Cusini M y Canalizo S, El complejo nitró-zinc, un tratamiento efectivo y bien tolerado del condiloma acuminado, *AEDV* 2015, Sevilla, 16 de mayo de 2013.
32. Cranston RD, Baker JR, Liu Y, Wang L, Elishaev E y 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.
33. On SC, Linkner RV, Haddican M, Yaroshinsky A, Gagliotti M, Singer G *et al*, 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.
34. 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 CO₂-laser evaporation of genital warts or loop electrode excision procedure of cervical dysplasia, *Acta Derm Venereol* 2015; 95(2):173-6.
35. Matteelli A, Beltrame A, Graifembergh 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.
36. Dianzani C, Pierangeli A, Avola A, Borzomati D, Persichetti P y Degenner AM, Intra-anal condyloma: surgical or topical treatment?, *Dermatol Online J* 2008; 14.
37. Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruiz V, Cortés-Gutiérrez EI, Salgado-Bernabé M, Ramos-González NP *et al*, Human papillomavirus infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: type-specific prevalence and HPV coinfections, *Journal of Medical Virology* 2015; 87(5):871-84.
38. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar LV, Franceschi S *et al*, Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1710-16.
39. Morales J, Lloret Rivas M *et al*, Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano, *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77(4):315-21.
40. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ *et al*, Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys, *Cancer Epidemiol Biomarkers Rev* 2006; 15(2):326-33.
41. Torres-Ibarra L, Conde-González CJ, Salmerón J, Palefsky J, Hernández-Nevares P *et al*, Risk factors for anal HPV-16/18 infection in Mexican HIV-infected men who have sex with men, *Preventive Medicine* 2014; 69:157-64.
42. Zhu YP, Zhong WJ, Dai B, Ye DW y Kong YY, Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis, *Asian Journal of Andrology* 2017; 19:125-31.
43. Maurice AR, Kramer KJ, Maggio JJ y Chao CR, Cantharidin is superior to trichloroacetic acid for the treatment of non-mucosal genital warts: a pilot randomized controlled trial, *Clin Exp Obstet Gynecol* 2018; 45(3): 383-6.
44. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C y Nast A, Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials, *Sex Transm Infect* 2017; 0:1-8.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en DCMQ y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del 31 de enero de 2021 a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, Ciudad de México, Tel. 5659-9416, 5575-5171.

Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Cuestionario

Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital

- ¿Cuáles genotipos de VPH no oncogénicos son los más comunes para expresar manifestaciones benignas como condilomas o verrugas genitales?
 - 1 y 2
 - 3 y 4
 - 6 y 11
 - 16 y 18
 - todas las anteriores
- ¿Cuáles genotipos de VPH oncogénicos son los más comunes para expresar manifestaciones malignas como neoplasias intraepiteliales o carcinoma de células escamosas invasoras?
 - 6 y 11
 - 16 y 18
 - 3 y 4
 - 1 y 2
 - todas las anteriores
- Cuál de las siguientes manifestaciones histológicas NO es característica de la verruga genital o del condiloma acuminata:
 - Atipia coilocítica
 - Papilomatosis
 - Hiperqueratosis
 - Acantosis
 - Infiltrado linfocítico en banda
- Selecciona cuál de las siguientes patologías es un diagnóstico diferencial a descartar en el diagnóstico de verrugas genitales:
 - Papilomatosis vestibular
 - Pápulas perladas
 - Gránulos de Fordyce
 - Queratosis seborreicas
 - Todas las anteriores
- Medicamento utilizado en el tratamiento domiciliario, activador de los receptores Toll like 7 y 8, con respuesta parcial a las ocho semanas y en presentaciones de 5, 2.5 y 3.75%:
 - Ácido tricloroacético
 - 5-fluoracilo
 - Imiquimod
 - Complejo nitri-zinc
 - Todos los anteriores
- Medicamento permitido durante el embarazo para el tratamiento de condilomas o verrugas genitales:
 - Imiquimod
 - Podofilina
 - Ácido tricloroacético
 - Sinecatequinas
 - Todos los anteriores