

**VIRUS DE PAPILOMA HUMANO.  
REVISIÓN E INDICACIONES TERAPÉUTICAS.  
HUMAN PAPILLOMAVIRUS.  
REVIEW OF THE DIFFERENT THERAPEUTIC MODALITIES.**

L SQUIQUERA\*

**SUMMARY:** The infection by human papillomavirus is one of the most frequent sexually transmitted diseases. Among more than 100 types of HPV described, several are capable of inducing malignant transformation in host cells. This work intend to review the different therapeutic modalities using an evidence based medicine strategy.

**KEY WORDS:** Human Papillomavirus (HPV). Bowenoid papulosis. Condyloma acuminatum. Genital warts.

**Rev Argent Dermatol 2006; 87: 28-41.**

## INTRODUCCIÓN

Los condilomas acuminados o verrugas genitales (VGs) son lesiones benignas producidas por el virus de papiloma humano (*Human Papillomavirus* [HPV]), siendo los genotipos 6 y 11 responsables de más del 90% de los casos. Los HPVs oncogénicos de alto riesgo como los tipos 16 y 18 generalmente ocasionan lesiones subclínicas y se asocian con neoplasia intraepitelial (IN) y cáncer anogenital<sup>1,2,3</sup>.

Las VGs aparecen en zonas traumatizadas durante el contacto sexual, como lesiones únicas o múltiples, con un diámetro que varía de 1 a 10 mm. Pueden distribuirse en forma aislada o agruparse en placas, lo cual suele verse en individuos inmunocomprometidos<sup>1</sup>.

Dentro de las localizaciones, las VGs pueden manifestarse en los genitales externos (pene, vulva, escroto, perineo y piel perianal), cervix, vagina, uretra, ano y boca. Las verrugas intra anales aparecen predominantemente en pacientes que han mantenido sexo anal receptivo, a diferencia de las perianales, que pueden producirse sin antecedentes de sexo anal<sup>2,3,4</sup>.

Se distinguen tres tipos de lesiones. a) Verrugas acuminadas: predominan en mucosas (surco balano prepucial, meato urinario, labios menores, introito, vagina, cervix, ano y canal anal) y áreas intertriginosas (ingle, perineo y región perianal). Las proyecciones digitiformes son muy vascularizadas lo que conforma un aspecto punteado cuando se observan con alta magnificación. b) Verrugas papulosas: comunes en epitelios queratinizados (prepucio, tronco del pene, escroto, caras laterales de la vulva, pubis, perineo y región perianal), son frecuentemente hiperqueratóticas, hiperpigmentadas y carecen del aspecto de las anteriores. Cuando se presentan pigmentadas, con aspecto de leucoplasia, o como pápulas rojizas o marrones deben diferenciar-

\* Director del Departamento de Biomedicina NEXO AC.  
Av. Callao 339 - (1022) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

info@exys.com.ar.

se de la papulosis bowenoide. c) Lesiones maculares: en mucosas, donde se presentan como lesiones planas. El color de las VGs varía desde el rosado (VGs no-queratinizadas), blanco grisáceo (lesiones muy queratinizadas) y marrón grisáceo (lesiones pigmentadas). Estas últimas generalmente se ven en labios mayores, cuerpo del pene, pubis, ingle, perineo y región perianal<sup>2</sup>. En el glande deben diferenciarse de las pápulas perladas (papilomas hirsutoides) que consisten en estructuras acuminadas distribuidas en alrededor del surco coronal y de los condilomas planos de la sífilis secundaria<sup>9</sup>.

Mediante la aplicación de ácido acético al 5%, las lesiones de HPV toman un color blanco grisáceo por algunos minutos. Son comunes las reacciones falso positivas por lesiones inflamatorias de liquen escleroso, liquen plano, psoriasis, balanopostitis, vulvovaginitis, eczema, herpes genital y microtraumatismos las que pueden llegar a diferenciarse por su aspecto irregular y la falta de capilares con aspecto punteado sugestivos de HPV<sup>10</sup>.

Algunas VGs pueden presentar superficie escamosa lo que suele corresponder a neoplasia intraepitelial. El número de lesiones es variable y el tamaño varía desde 0.2 a 1 cm, pero si son numerosas se tornan confluentes y pueden afectar a grandes áreas del tracto genital<sup>10</sup>.

El examen clínico es lo más relevante para el diagnóstico de la infección por HPV. Mediante la observación con lente de aumento pueden diferenciarse de otras condiciones fisiológicas o patológicas (Ej. condilomas planos o papilomas hirsutoides). El diagnóstico puede eventualmente confirmarse por biopsia, aunque sólo es necesario en determinadas circunstancias (Ej. diagnóstico poco claro, falta de respuesta al tratamiento; lesiones que empeoran durante el tratamiento; en pacientes inmunocomprometidos; o cuando se presentan pigmentadas, induradas, fijas y/o ulceradas). Hasta el momento, no existen datos que sustenten el uso rutinario de análisis específicos de ácidos nucleicos de HPV para el diagnóstico o el tratamiento de las VGs<sup>11</sup>.

El diagnóstico de VGs puede ser confirmado por biopsia en casos en que el diagnóstico no es claro o existen posibilidades de

malignización (especialmente en pacientes inmunocomprometidos).

La papulosis bowenoide (PB) y la enfermedad de Bowen (EB) están asociadas con HPVs de alto grado, generalmente HPV 16 y consisten en neoplasia intraepitelial (IN-III). Estas entidades se diferencian por la clínica y la edad del paciente. PB aparece de 25 a 35 años y la EB de los 40 a 50 años o más. Los pacientes con PB presentan lesiones maculopapulares con superficie lisa aterciopelada; en membranas mucosas presentan un tono marrón o salmón y en zonas de piel adoptan un color grisáceo o marrón negruzco<sup>8,12,13</sup>.

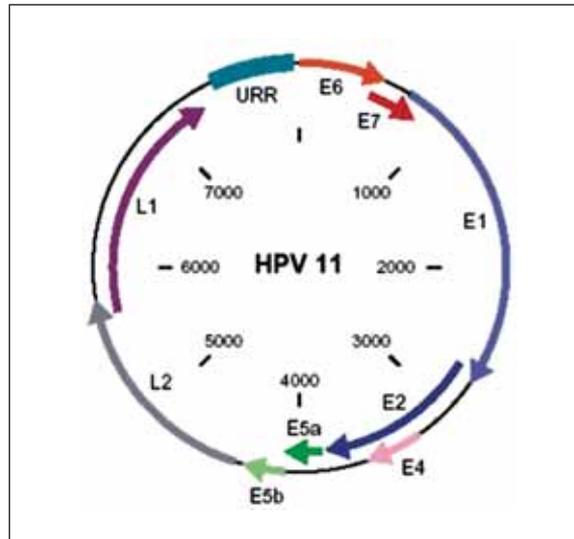
El condiloma gigante (Buschke-Lowenstein) es una entidad infrecuente, asociada con HPV 6 y 11 y se caracteriza por un crecimiento agresivo. Presenta una estructura histológica compleja con áreas de condiloma asociadas con focos de células atípicas y carcinoma escamoso bien diferenciado. El diagnóstico de Buschke-Lowenstein requiere generalmente múltiples biopsias y técnicas de imagen como tomografía computada o resonancia magnética para su evaluación<sup>13</sup>.

## ETIOLOGÍA

Los HPV pertenecen a la familia Papovavirus, la cual contiene dos géneros de virus oncogénicos a DNA: Papilomavirus y Poliomavirus. El nombre de la familia deriva de sus primeros tres miembros (*Papilloma*, *Polyoma*, y *Simian Vacuolating Agent* (SV40 - un miembro del género Poliomavirus).

La estructura conforma partículas icosaédricas no recubiertas de 52-55 nm de diámetro. Constan de 72 capsómeros (60 hexaméricos y 12 pentaméricos) dispuestos en una red T = 7. Existen dos proteínas de cápside, una mayor (codificada por el gen L1) y una menor (L2). El genoma es DNA circular de cadena doble con un tamaño de aproximadamente 8 kbp, que se asocia con histonas formando una estructura de tipo cromatina. Todos los HPV secuenciados presentan una estructura similar (Fig 1)<sup>14</sup>.

Cada virus es altamente específico de especie y presentan tropismo para células de epitelios escamosos. Los virus infectan las



**Fig 1:** Diagrama del genoma del HPV. E: genes tempranos (early), L: genes tardíos (late). URR: región regulatoria.

células basales, donde puede detectarse la expresión de genes tempranos mediante hibridación *in situ*. La expresión de genes tardíos, proteínas estructurales y síntesis de DNA vegetativo está restringido a las células en diferenciación terminal, lo cual implica una relación entre la diferenciación celular y la expresión de genes. La expresión del genoma de los Papilomavirus es compleja debido a que existen múltiples promotores (al menos 7) o patrones de corte alternativo.

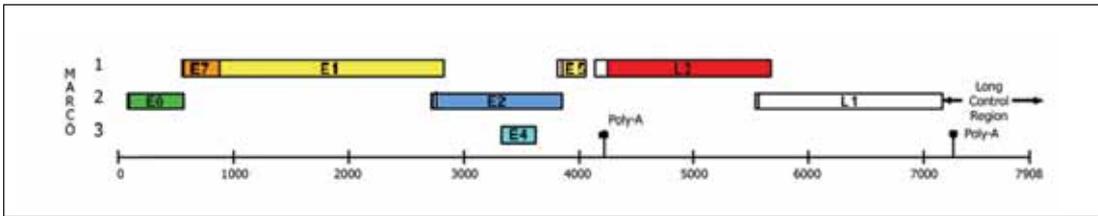
Los mecanismos de transcripción del DNA viral fueron estudiados mediante la transfección de DNA de papilomavirus clonado en células. En estos estudios se vió que sólo una cadena del genoma es transcrito. Se producen dos clases de proteínas: a) tempranas: proteínas no estructurales reguladoras, incluyendo reguladoras de transcripción transactivación (E2, E7) y b) tardías: las proteínas estructurales L1 y L2 (Fig 2). La transformación de células a un fenotipo maligno es un proceso complejo y depende de los productos de los genes tempranos. Las proteínas transformadoras parecen variar de un virus a otro, aunque el principio general parece ser que dos o más proteínas tempranas cooperan para dar un fenotipo transformador. Aunque algunos virus pueden transformar células por sí solos (Ej BPV-1), otros parecen requerir cooperación con un oncogen

de activación celular (Ej HPV-16/ras)<sup>14</sup>.

El genoma se replica como un plásmido (episoma) nuclear multicopia. Existen dos mecanismos que intervienen en la replicación. a) Replicación plasmídica: en las células del estrato basal. Inicialmente el DNA viral es amplificado de unas 50 a 400 copias/genoma diploide. Luego de esto se replica una vez por cada división celular, la relación de copias por número de células permanece. La proteína E1 está involucrada en esta fase de la replicación. b) Replicación vegetativa: tiene lugar en las células en diferenciación terminal (estratos espinoso y granuloso). En estas células se pierde el control del número de copias por célula y el DNA es amplificado en muy alto número (miles de copias por célula). Los virus luego son desprendidos de las células epiteliales cuando éstas se descaman y se transmite por contacto directo (verrugas genitales) o indirecto (verrugas vulgares)<sup>14</sup>.

Mediante la secuencia de DNA viral se han establecido más de 100 tipos de HPV. Un nuevo tipo se considera cuando la homología de los genes E6, E7 y L1 son menores al 90%<sup>1,5</sup>.

Los HPV de tipo 6 y 11, además de VGs, han sido asociados con verrugas conjuntivales, nasales, orales y laríngeas<sup>11</sup>. Las asociaciones clínicas con los diferentes tipos de HPV se detallan en la Tabla<sup>16</sup>.



**Fig 2:** El diagrama ilustra los marcos de lectura (open reading frames (orfs)) y los mRNAs cortados del HPV-16. Los orf tempranos (early (E)) y tardíos (late (L)) se muestran como rectángulos en sus propios marcos de lectura. El promotor P97 y sus dos sitios de poliadenilación están marcados en la escala del genoma linealizado.

## PATOGÉNESIS

Estos virus están ampliamente distribuidos en la naturaleza e infectan tanto a aves como mamíferos. Usualmente, el resultado de la infección es la formación de un crecimiento benigno, verruga o papiloma que pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo.

Existe un gran interés en los HPV como causa de malignidad, particularmente en el cáncer cervical. Al menos 58 diferentes HPV han sido identificados usando técnicas moleculares que se han relacionado con tipos particulares de tumores.

La expresión de productos de los genes virales E6 y E7 es responsable del potencial oncogénico. La proteína E6 interactúa con E6-AP, ocasionando la degradación de p53, en tanto que E7 interfiere con la función de ERB. Tanto p53 como ERB están relacionadas con el control del ciclo celular y su alteración es una característica típica en células malignas (Fig 3)<sup>17</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Además de diferentes patologías como condilomas planos de la sífilis y fibroepiteliomas, el principal diagnóstico diferencial en hombres son las pápulas perladas peneanas, una condición fisiológica que se observa en adolescentes y consiste en hileras de pápulas no coalescentes de 1 a 2 mm de diámetro, que aparecen alrededor del glande. La superficie es lisa y no presentan el patrón vascular de las VGs. En las mujeres deben diferenciarse también de *micropapilomatosis labialis*, otra condición fisiológica que se caracteriza por sobrelevaciones no coalescentes en la super-

ficie interna de los labios menores y vestíbulo. Las glándulas sebáceas del prepucio y vulva pueden verse en individuos normales como lesiones múltiples, de color gris amarillento en la cara interna del prepucio y labios menores<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTO

Para estas recomendaciones se han seguido los lineamientos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades<sup>15</sup> y la Guía Asistencial para el Diagnóstico y Manejo de Verrugas Anogenitales Europea<sup>2</sup>. Estos estudios consisten en revisiones sistemáticas realizadas en los Estados Unidos y el Reino Unido. Para la evaluación de los tratamientos se utilizó el sistema descrito por la Agencia para Políticas de Cuidado de Salud e Investigación (Agency for Health Care Policy and Research)<sup>18</sup>. (Tabla).

El objetivo primario del tratamiento es la eliminación de las VGs sintomáticas. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento puede inducir períodos libres de lesiones. Es difícil determinar si el tratamiento puede disminuir la transmisión del virus, dado que no han sido establecidos marcadores de infectividad, ya que los estudios que evaluaron la persistencia de DNA de HPV en tejido genital luego del tratamiento presentan resultados variables<sup>15</sup>.

Los datos existentes indican que las terapias disponibles para las VGs pueden reducir, pero probablemente no erradicar la posibilidad de contagio. No es seguro que la reducción del DNA viral como resultado del tratamiento tenga algún impacto en la transmisión de la enfermedad, como tampoco exis-

ten evidencias que indiquen que la presencia de VGs o su tratamiento estén asociados con el desarrollo de cáncer cervical<sup>11</sup>. No existe evidencia definitiva que demuestre que alguno de los tratamientos disponibles es superior a otros, y tampoco existe un tratamiento ideal para todos los pacientes. Debido a la posibilidad que ocurra resolución espontánea de las lesiones, una alternativa aceptable es no realizar tratamiento alguno y esperar la evolución natural de la infección<sup>15</sup>.

La mayoría de los pacientes tienen <10 VGs, con un área total de verrugas entre 0.5-1.0 cm<sup>2</sup> y responden a la mayoría de las modalidades terapéuticas. Los factores que pueden influir en la selección del tratamiento incluyen el tamaño, número y morfología de las lesiones, el sitio anatómico afectado, la preferencia del paciente, el costo del tratamiento, la conveniencia, los efectos adversos y la experiencia del profesional. Muchos pacientes requieren más que un tratamiento único. En general, las verrugas localizadas en superficies húmedas y/o en áreas intertriginosas responden mejor al tratamiento local que las que se presentan en superficies secas.

Debido a las dificultades existentes, en algunos centros se emplean tratamientos combinados (Ej el uso simultáneo de dos o más modalidades sobre la misma verruga o al mismo tiempo). No obstante, algunos especialistas creen que las modalidades combinadas pueden aumentar las complicaciones sin modificar la eficacia<sup>11</sup>.

El listado completo de las opciones evaluadas se describe en la Tabla. En las secciones subsiguientes debe tenerse en cuenta que los niveles de evidencia (I, II, III y IV) (Tabla) y grados de recomendación (A, B, C, y D) (Tabla) se consideran en orden decreciente, por ejemplo A indica mayor grado de recomendación que B.

### **Resina de podofilino / Podophyllum (IV, C)**

Es un extracto alcohólico de rizomas y raíces de *Podophyllum peltatum*. La composición del mismo es de podofilotoxina (hasta el 20%),  $\alpha$  y  $\beta$  peltatina, desoxipodofilotoxina, dehidropodofilotoxina. Estos constituyentes están presentes en la planta como beta-D glucósidos.

Una pequeña cantidad debe ser aplicada

a cada verruga y dejada secar sobre la lesión; dosificación o la falta de secado puede resultar en irritación local debido a la extensión del compuesto a áreas adyacentes. El tratamiento puede ser repetido semanalmente si es necesario. Para evitar la posibilidad de complicaciones asociadas con la absorción sistémica y toxicidad, algunos especialistas recomiendan que la aplicación se limite a <0.5 ml de podofilino o a un área de < 10 cm, de verrugas por sesión. Algunos especialistas sugieren que debe ser lavado luego de 1-4 horas para reducir la irritación local. La seguridad del podofilino durante el embarazo no ha sido establecida<sup>11</sup>, por lo cual no se utiliza.

La resina de podofilino se formula al 10%-25% en tintura de benjuí compuesta. No obstante, las preparaciones de resina de podofilino difieren en la concentración de componentes activos y contaminantes. El tiempo de vencimiento y la estabilidad de las preparaciones de podofilino no se conocen<sup>11</sup>.

Es importante considerar que los extractos de *Podophyllum* no son estandarizados, y se han descrito efectos mutagénicos in vitro, aunque los mismos no se han confirmado in vivo<sup>19,20</sup>. Se han reportado además efectos tóxicos sistémicos cuando se aplican grandes volúmenes, tales como, muerte por supresión de la médula ósea, toxicidad sobre el SNC e insuficiencia cardiovascular<sup>21,22</sup>.

### **Podofilotoxina (Ib, A)**

1-hidroxi-2-hidroximetil-6,7 metilenedioxi-4-(3',4',5' trimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalene-3-ácido carboxílico lactona. Se utiliza en una concentración del 0.5% solución, gel o crema al 0.15%.

Se debe aplicar dos veces por día durante tres días, seguido por 4-7 días sin tratamiento. Este ciclo puede ser repetido, si es necesario, hasta cuatro veces. El área total a tratar no debe exceder los 10 cm<sup>2</sup> y el volumen total de podofilotoxina debe estar limitado a 0.5 ml por día. La seguridad de podofilox durante el embarazo no ha sido establecida<sup>11</sup>.

Es un extracto purificado del *Podophyllum*, se une a los microtúbulos, inhibe las mitosis e induce la necrosis de las lesiones, la que es máxima a los 3-5 días<sup>23</sup>. Las recidivas se producen en un 7-38%<sup>24</sup>. Los efectos adversos más frecuentes (50-65% de los casos)

TABLA I

**FUNCIONES DE LOS PRODUCTOS DE GENES DE HPV.**

**Abreviaturas: BPV (papilomavirus bovino), LCR (Long Control Region – Región Larga de Control), orf (open reading frame – marco abierto de lectura), kD (kilo Dalton).**

GEN	FUNCION
E1	El orf E1 codifica una proteína de 68–76 kD esencial para la replicación plasmídica del DNA. El producto completo es una proteína nuclear fosforilada que se une al origen de replicación en el LCR del BPV1. Se ha visto que E1 une ATP e <i>in Vitro</i> se une la proteína E2 completa llamada el transactivador de transcripción de E2 (E2TA), por lo que incrementa la transcripción viral. La unión a E2 refuerza la afinidad de E1 por el origen de replicación del DNA. En HPV-16, E1 tiene efectos indirectos en la inmortalización de las células. Actúa tanto como una proteína de unión a DNA y subsecuentemente como helicasa para desenrollar el DNA hacia delante de la horquilla de replicación.
E2	El orf E2 (de BPV-1) codifica tres proteínas las cuales regulan la transcripción y replicación del DNA viral. La proteína completa E2 de 40-58 kD, el transactivador de transcripción (E2TA), activa los promotores virales mediante la unión de elementos de respuesta facilitadores E2 (responsive enhancer elements). La función de esta proteína está reprimida (por unión competitiva) por otras dos proteínas E2, el represor transcripcional E2 (E2TR) y el represor transcripcional E8/E2 (E8/E2TR). En HPV-16 y HPV-18 la proteína E2 suprime los promotores a partir de los cuales se transcriben las proteínas transformadoras E6 y E7. Cuando el HPV-16 se integra en los cromosomas de las células huésped, la integridad de los orf E1 y E2 orfs son alterados, por lo que la represión normal de E6 y E7 se pierde, con la consecuente sobre-expresión de estas proteínas transformadoras.
E3	Existe sólo en BPV1, BPV2, EEPV y BPV4. En todos ellos, con la excepción de BPV4, el orf se sobrepone a ambos E2 y E4, mientras que en BPV4 sobrepone E1. No se conoce si esta orf es traducida.
E4	El orf E4 está completamente contenido dentro del orf E2. Generalmente no tiene codón de iniciación, y se expresa de transcritos cortados. Los productos del gen E4 se encuentran primariamente en el citoplasma de queratinocitos superficiales, donde son extremadamente abundantes. En el genoma del HPV1, el gen E4 gene se expresa desde el promotor tardío P(L).
E5	El orf E5 codifica una proteína transformadora celular. Es uno de los orf más pobremente conservados entre los Papilomavirus, y generalmente carece de codón de iniciación. El producto del gen E5 es la proteína transformadora más pequeña que se ha identificado. Puede causar también proliferación de los fibroblastos dérmicos en los fibropapilomas.
E6	Codifica una proteína de transformación celular de 16–19 kD. El producto de este gen contiene cuatro motivos Cys–X–X–Cys, indicando una potencial unión de zinc; también puede actuar como proteína de unión a ácidos nucleicos. En los HPVs de alto riesgo como HPV-16, las proteínas E6 y E7 son necesarias y suficientes para inmortalizar a las células epiteliales escamosas huéspedes. El producto de este gen de alto riesgo forma un complejo p53, lo que promueve su degradación.
E7	Codifica una proteína transformadora de 10–14 kD. El producto de este gen es una fosfoproteína nuclear ligadora de zinc, y que además se une a pRB, p107 y p130.
E8	Este orf sólo está presente en los papilomavirus bovinos y en HPV6b. En BPV1, un producto de fusión de 28 kD E8/E2 está involucrado en la regulación transcripcional mediante la represión de la transcripción de E2. Los orfs E8 de BPV3, BPV4 y BPV6 parecen ser análogos a los del orf E6, los cuales no se hallan en estos tres PVs.
L1	Codifica la proteína mayor de cápside de 56–60 kD. Está relativamente bien conservada entre todos los papilomavirus. El extremo carboxi terminal del producto del gen L1 es el sitio de dos señales de localización nuclear.
L2	Codifica la proteína menor de cápside de 49–60 kD.
L3	Aparece sólo en BPV4, DPV y HPV5b. No se sabe si es traducido.
L4	Solamente aparece en BPV4. No se sabe si es traducido.
LCR	(Long Control Region) Región extensa de control – a veces se refiere como upstream regulatory region (URR) o region no codificante). Definida operativamente como la región desde la terminación del orf de L1 orf hasta la primer metionina del orf E6 (algunos autores usan el comienzo del orf E6); contiene varios motivos de regulación de transcripción y el origen de replicación.

incluyen sensación de quemado, dolor, eritema y/o erosiones que duran mientras las verrugas presentan necrosis<sup>3</sup>.

### **Imidazoquinolonas - Imiquimod (Ib, A)**

1-(2-metilpropil)1H-imidazol(4,5-quinolin-a-amina). Es un análogo de nucleósidos que aplicado en forma tópica actúa como un modificador de la respuesta inmune induciendo la producción de interferón  $\alpha$  y  $\gamma$  produce el reclutamiento de células T CD4+ T lo que conlleva a la regresión de las lesiones<sup>25</sup>.

Los pacientes deben aplicarse imiquimod 5% crema una vez por día al acostarse, tres veces por semana por hasta 16 semanas. El área de tratamiento debe lavarse luego de 6-10 horas. La seguridad de imiquimod durante el embarazo no ha sido establecida<sup>15</sup>. Son comunes las reacciones inflamatorias las que usualmente son de leves a moderadas, aunque pueden llevar a la suspensión del tratamiento<sup>26</sup>.

Actualmente se comprende la importancia de la respuesta inmune innata (barreras epiteliales, fagocitos y complemento) y en especial las células dendríticas y macrófagos para activar una respuesta inmune específica. Los agentes capaces de modular estas últimas tienen un gran valor terapéutico. El imiquimod utilizado en forma tópica actúa como un ligando de los receptores toll-like 7 induciendo la producción de IFN- $\alpha$  y otras citoquinas proinflamatorias<sup>27</sup>. Los inmunomoduladores del tipo del imiquimod tienen el potencial de inducir efectos inflamatorios potentes, y su uso requiere precaución. No obstante, estos compuestos generan un medio de citoquinas que producen una respuesta de tipo Th1. Existe una segunda generación de moléculas tales como el resiquimod que se encuentran actualmente en fase de estudio para otras infecciones virales tales como el herpes<sup>28</sup>. En su conjunto, estos tipos de modificadores de respuesta se presentan como una opción terapéutica promisoriosa.

### **Acido tricloroacético (TCA) o Bicloroacético (BCA) (Ib, A)**

Una pequeña cantidad debe ser aplicada sólo en las verrugas y dejada secar, en este tiempo se desarrolla un color blanco. Si se

aplicó una cantidad excesiva, el área tratada debe ser cubierta con talco, bicarbonato de sodio (Ej polvo de hornear), o jabón líquido para remover el ácido que no reaccionó. Tanto el TCA como el BCA deben ser aplicados con cuidado y dejados secar al aire antes que el paciente se siente o ponga de pie. Si el dolor es intenso, el ácido puede ser neutralizado. El tratamiento puede repetirse semanalmente si es necesario<sup>11</sup>.

Tanto el TCA y el BCA son agentes cáusticos que destruyen las verrugas por coagulación química de las proteínas. Pese a que estas preparaciones son ampliamente usadas, no han sido completamente estudiadas. Las soluciones de TCA tienen una baja viscosidad comparada con el agua y pueden extenderse si se aplican en forma excesiva pudiendo dañar áreas adyacentes<sup>11</sup>.

### **Crioterapia – Criocirugía (Ib, A)**

La crioterapia destruye las verrugas por criolisis baja. Los efectos se producen mediante la formación de cristales de agua dentro de las células modificando las concentraciones de solutos.

Mediante acción física del frío se ocasiona la cristalización intra y extracelular, deshidratación y colapso celular, incremento en la concentración intracelular de electrolitos, desnaturalización de lípidos y proteínas de membrana y shock térmico.

Los mecanismos que afectan a la microvasculatura comprenden la trombosis por vasoconstricción de vénulas y arteriolas, modificación del endotelio vascular, incremento de la permeabilidad vascular y aumento de viscosidad sanguínea. Las modificaciones de la circulación concluyen en formación de microémbolos y microtrombos que finalmente producen necrosis isquémica del tejido tratado.

### **Remoción quirúrgica por escisión tangencial (afeitado), curetaje o electrocirugía (Ib, A)**

El tratamiento quirúrgico es una opción que tiene la ventaja de eliminar las verrugas en una única visita. No obstante, estos tratamientos requieren de un entrenamiento substancial, equipamiento adicional y una consulta más extensa. Luego de la aplicación de

TABLA II		
TIPOS DE HPV Y SUS ASOCIACIONES CON DIFERENTES PATOLOGÍAS		
CUADRO CLÍNICO	TIPOS DE VIRUS	
Verrugas plantares	1, 2, 4, y 63	
Verrugas comunes	2, 4, 1, 26, 27, 29, 57, 65, y 75-78	
De trabajadores de carne/pollos/pescado	7, 1-4, 10, y 28	
Verrugas planas	3, 10, 27, 28, 38, y 49	
Epidermodisplasia verruciforme	2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21-25, 28, 36-38, 40, 47, y 50	
Carcinoma de células escamosas o queratosis actínicas	16, 14, 18, 36, y 41	
Carcinoma de células escamosas, tipo queratoacantoma	37, 7, 9, 16, 29, 35, y 58	
Carcinoma de células escamosas, en inmunocomprometidos	48 y 60	
Enfermedad de Bowen (no-genital)	16, 2, 3, 5, 16, 18, 20, 26-29, 31, 33, 34, 54, 56, 58, 61, 62, y 73	
Melanoma	38	
Hiperplasia oral focal	13 y 32	
Papiloma oral	11, 7, 32, 57, 72, y 73	
Papiloma laríngeo (Papilomatosis respiratoria recurrente)	6, 11, 2, 16, 30, 40, y 57	
Papilomas conjuntivales y cáncer	6, 11, y 16	
Quiste epidérmico	60	
Condiloma acuminado (VGs)	6, 11, 1-5, 10, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39-45, 51-59, y 70	
Condiloma gigante de Buschke y Lowenstein y otros carcinomas verrugosos	6, 11, 57, 72, y 73	
Papulosis bowenoide	16, 34, 39, 40, 42, y 45	
Neoplasia intraepitelial vulvar	56, 59-64, 67, y 71	
Lesiones escamosas intraepiteliales cervicales (Squamous Intraepithelial Lesions (SIL))	Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (Low-grade squamous intraepithelial lesions (LGSIL))	6, 11, 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33-35, 40, 42-45, 51-58, 61, 62, 67-69, y 71-74
	Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (High-grade squamous intraepithelial lesions (HGSIL))	16, 18, 6, 11, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 61, 64, 66, y 68
Cáncer cervical	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68	
Tipos de HPV de alto grado	Sudeste asiático: 18, Africa occidental: 45, Central/Sudamérica: 39 y 59	

anestesia local, las VGs visibles pueden ser físicamente destruidas por electrocauterio, en cuyo caso no se necesita hemostasia adicional. Debe tenerse cuidado en controlar la profundidad de electrocauterio para evitar cicatrices. Alternativamente, las verrugas pueden ser removidas por escisión tangencial con tijeras o escalpelo, o por curetaje. La hemostasia puede lograrse con electro bisturí o químicos. Las suturas no es requerida en la mayoría de los casos cuando la remoción se efectúa correctamente. La terapia quirúrgica es más beneficiosa cuando los pacientes tienen un número muy grande de verrugas o el área afectada es muy extensa.

### **Interferón intralesional (IV, C)**

El interferón, tanto natural como recombinante, utilizado para el tratamiento de VGs ha sido administrado en forma sistémica (Ej, subcutáneo en un sitio distante o IM) e intralesional (Ej, inyectado en las verrugas). El interferón sistémico no es efectivo. La eficacia y recidivas del interferón intralesional son comparables a otras modalidades de tratamiento. El interferón funciona debido a su efecto antiviral y/o inmunoestimulante. No obstante, el tratamiento con interferón no se recomienda para su uso rutinario debido al inconveniente de sus vías de aplicación, la necesidad de visitas frecuentes al consultorio, y la asociación de su uso y la frecuente aparición de efectos adversos sistémicos.

### **Cirugía láser (IIa, B)**

El láser de dióxido de carbono puede ser útil en el manejo de verrugas extensas o intra uretrales, particularmente en aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos. Existe la posibilidad de usar diferentes láseres para tratar VGs; los más frecuentemente usados incluyen CO<sub>2</sub> y Nd-YAG (neodymium-yttrium aluminum garnet). El CO<sub>2</sub> emite luz en una longitud de 10,600 nm. La energía se enfoca a un punto en especial por un sistema de lentes y es absorbida por todos los tipos de tejido independientemente de su color. Dado que la energía se absorbe en 0.1 mm de la piel, se alcanzan muy altas densidades en pequeña cantidad de tejido. En el punto de contacto, el tejido se vaporiza. Las ventajas sobre la cirugía convencional es el control de

la destrucción, el menor riesgo de sangrado y la calidad de cicatrización<sup>29</sup>.

El láser Nd-YAG genera una radiación cerca del infrarrojo (1600 nm). Esta radiación es menos absorbida y disipada que la luz visible, por lo que penetra más en la piel. La diferencia con el láser CO<sub>2</sub> es la coagulación de tejidos más profundos hasta algunos milímetros; la profundidad puede ser controlada por la potencia, el tamaño del impacto y el tiempo de exposición. El haz, a diferencia del CO<sub>2</sub> puede ser transmitido por un sistema flexible. Su uso está prácticamente limitado al tratamiento de lesiones uretrales<sup>29</sup>.

### **PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN**

Dentro de los factores de riesgo se incluyen el número de contactos sexuales y el estado de inmunidad celular (Ej. HIV o receptores de transplantes). Recientemente se ha observado un aumento en la aparición de sífilis, gonorrea, e infección por clamidia en varias ciudades de los EE.UU. estos datos indican una frecuencia más alta de sexo inseguro y sugieren que la incidencia de HIV y otras ITS podrían incrementarse. Los cambios de conducta subyacentes tal vez estén relacionados con los efectos de mejores tratamientos para HIV/AIDS en la calidad de vida y supervivencia y en algunos casos aumento en el abuso de sustancias<sup>11</sup>.

Cuando son utilizados consistentemente y en forma correcta, los preservativos de látex son efectivos en prevenir la transmisión sexual de HIV y reducir el riesgo de otras ITS (Ej. gonorrea, clamidia, y tricomonas). Pero debido a que los preservativos no cubren todas las áreas expuestas, son más efectivos para prevenir infecciones transmitidas por fluidos de superficies mucosas que en las transmitidas por contacto piel a piel (Ej. herpes simplex virus [HSV], HPV, sífilis y chancroide<sup>11</sup>).

Con respecto a la transmisión no sexual de HPV, Sonnex y colaboradores demostraron la presencia de DNA de HPV en 38% de las mujeres y 64% de los hombres con VGs. En este estudio, 27% de los pacientes tenían la misma especie de virus en las lesiones genitales y en las manos. Estos hallazgos de-

TABLA III	
NIVELES DE EVIDENCIA A PARTIR DE ESTUDIOS PUBLICADOS	
NIVEL	TIPO DE EVIDENCIA
la	Evidencia obtenida de meta-análisis de estudios controlados randomizados.
lb	Evidencia obtenida de al menos un estudio randomizado controlado.
lia	Evidencia obtenida de al menos un ensayo bien diseñado sin randomización.
lib	Evidencia obtenida de al menos un estudio bien diseñado casi-experimental.
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados tales como estudios comparativos, de correlación y casos-control.
IV	Evidencia obtenida de reporte de comité de expertos u opiniones y/o experiencia clínica de autoridades respetadas en el tema.

TABLA IV	
GRADOS DE RECOMENDACIONES	
GRADO	RECOMENDACIÓN
A (niveles de evidencia la, lb)	Requiere al menos un estudio randomizado controlado como parte del cuerpo de la literatura que tenga buena calidad y consistencia tratando el punto de recomendación específica.
B (niveles de evidencia lia, lib, III)	Requiere la disponibilidad de estudios clínicos bien conducidos pero no randomizados sobre el tema de recomendación.
C (niveles de evidencia IV)	Requiere evidencia de un comité de expertos u opiniones y/o experiencia clínica de autoridades respetables. Indica la ausencia de estudios directamente aplicables de buena calidad.

muestran la posibilidad de transmisión de HPV por contacto dedos-genitales<sup>30</sup>.

Los objetivos generales del tratamiento de las ITS consisten en la erradicación de la infección y la interrupción de la transmisión. Esto se cumple sólo parcialmente con los tratamientos actuales los que consisten en la remoción física de las lesiones o la inducción de inflamación e inducción de una respuesta inmune inespecífica. Actualmente no se cuenta con tratamientos antivirales efectivos, por lo que la erradicación de la infección y tratamiento causal es inexistente y no reduce significativamente el contagio<sup>31</sup>.

#### Educación y recomendaciones:

La educación y consejería (counseling) son aspectos importantes en el manejo de pacientes con VGs. Los pacientes deben ser informados a través de materiales educativos, incluyendo folletos y web sites (<http://www.ashastd.org>). Debe intentarse cubrir los siguientes mensajes claves: a) la infección genital por HPV es una infección viral común en individuos adultos activos sexualmente; b) se transmite vía sexual, pero los períodos de incubación son variables y es generalmente difícil determinar la fuente de infección; c) la evolución es generalmente benigna y es co-

mún la recidiva dentro de los primeros meses luego del tratamiento; d) la posibilidad de transmisión a futuras parejas y la duración de la infectividad luego del tratamiento son desconocidas. El uso de preservativos de látex y el diálogo informativo sobre otras ITSs deben ser estimulados e intentados en lo posible<sup>11</sup>.

La información es fundamental para el manejo adecuado de los pacientes y debe contener juicios valorativos, ofreciendo apoyo y enfocándose en la naturaleza de la enfermedad, las expectativas sobre la terapéutica y una perspectiva equilibrada sobre temas que impliquen la sexualidad<sup>2</sup>.

## SEGUIMIENTO

En cuanto las VGs visibles han desaparecido, un seguimiento de evaluación no es mandatorio pero puede resultar útil. Los pacientes deben ser advertidos a estar atentos sobre recidivas, las que aparecen frecuentemente dentro de los primeros 3 meses. Debido a que se desconoce la sensibilidad y especificidad del auto diagnóstico de las VGs, a los pacientes preocupados sobre recidivas se les debe ofrecer una evaluación de seguimiento de 3 meses luego del tratamiento. Las visitas más tempranas pueden ser útiles para documentar las verrugas, evaluar o tratar complicaciones del tratamiento, y proveer oportunidades adicionales para educación y consejo del paciente. Las mujeres que no presentan VGs deben ser aconsejadas a realizarse exámenes Papanicolau (PAP) en forma regular. La presencia de VGs no es una indicación para un cambio en la frecuencia de los exámenes PAP o colposcopia cervical<sup>11</sup>.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES

### Embarazo

Imiquimod, podofilino y podofilotoxina no deben ser utilizados durante el embarazo. Debido a que las VGs pueden proliferar y volverse friables durante el embarazo, varios especialistas recomiendan su eliminación en esta situación. Los HPV tipos 6 y 11 pueden causar papilomatosis respiratoria en infantes

y niños. La vía de transmisión (ej. transplacentaria, perinatal, o postnatal) no se conoce completamente. El valor preventivo de la cesárea tampoco se conoce, por lo que la cesárea sólo debe ser realizada en pacientes con VGs, si las mismas obstruyen la vía pelviana o si el parto vaginal puede provocar sangrado excesivo<sup>15</sup>.

### Pacientes con inmunodeficiencia

Las personas inmunocomprometidas debido a HIV u otras razones pueden no responder a la terapéutica de la misma manera que las personas sin alteraciones del sistema inmune, y pueden presentar recidivas frecuentes luego del tratamiento. El carcinoma de células escamosas surgiendo con aspecto de VGs, puede aparecer más frecuentemente en personas inmunosuprimidas por lo que en estos casos, se recomienda efectuar biopsias para confirmar el diagnóstico. Debido a la incidencia alta de cáncer anal en hombres homosexuales infectados con HIV, algunos especialistas recomiendan la evaluación de SIL (lesiones intraepiteliales escamosas) anal mediante citología. No obstante, hasta que estén disponibles mayores datos acerca de la historia natural del SIL anal y eficacia de tratamiento este tipo de evaluación no está recomendada<sup>11</sup>.

### Carcinoma de células escamosas *in-situ*

En los pacientes en los cuales se diagnostica carcinoma de células escamosas *in-situ* genital deben ser referidos a un especialista para su tratamiento. Las modalidades ablativas usualmente son efectivas, pero debe realizarse un seguimiento cuidadoso. El riesgo de que estas lesiones lleven a carcinoma de células escamosas invasor de los genitales externos en pacientes sin alteraciones del sistema inmune es probablemente bajo. Las mujeres parejas de pacientes varones en los cuales se diagnostica carcinoma de células escamosas *in-situ*, se encuentran en alto riesgo de presentar anomalías cervicales<sup>11</sup>.

### Infección genital subclínica por HPV (sin verrugas exofíticas)

Este término se aplica a las manifestaciones de infección en ausencia de VGs, incluyendo situaciones en las que la infección se

TABLA V

## TRATAMIENTOS SUGERIDOS EN DIFERENTES PRESENTACIONES CLÍNICAS

TRATAMIENTOS SUGERIDOS								
Presentación clínica	AUTOADMINISTRADOS		ADMINISTRADOS POR EL PRESTADOR					
	Podofilox	Imiquimod (Ib, A)	Crioterapia (Ib, A)	Podofilino (Ib, A)	TCA (Ib, A)	Cirugía-Electrocirugía (Ib, A)	Interferón	Láser (IIa, B)
Genitales externos	x	X	x	X	x	X	x	X
Cérvix			x		x			
Meato urinario			x	X				
Ano			x		x	X		
Orales			x			X		

TCA: Ácido tricloroacético.

detecta en el cérvix por test Papanicolau (PAP), colposcopia o biopsia; en el pene, vulva, u otra región de piel genital por la aparición de áreas blancas luego de la aplicación de ácido acético; o en cualquier piel genital por un examen positivo para HPV<sup>11</sup>.

La infección genital subclínica por HPV es más frecuente que las VGs visibles tanto en hombres como en mujeres. La infección subclínica del cérvix es comúnmente diagnosticada mediante PAP. La aplicación de ácido acético 3%-5% hacen que la mucosa infectada por HPV tome una coloración blanquecina. No obstante, este test no es específico para HPV, y la especificidad y sensibilidad de este procedimiento no han sido definidas. Por lo tanto, el uso rutinario de este procedimiento para el diagnóstico de infección subclínica no está recomendado. Aunque, algunos clínicos experimentados hallan este test útil para la identificación de VGs planas<sup>11</sup>.

Un diagnóstico definitivo de infección por HPV está basado en la detección de ácidos nucleicos virales (DNA o RNA) o proteínas de la cápside. Los diagnósticos de prueba PAP de HPV no siempre se correlacionan con la detección de DNA de HPV en células cervicales. Los cambios celulares atribuidos a HPV en el cérvix son similares a los del SIL y generalmente retrogradan espontáneamente sin tratamiento. Las pruebas que detectan varios

tipos de HPV DNA en células tomadas del cérvix están disponibles y pueden ser útiles en el estudio de mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado pero no en otros tipos de anomalías citológicas. El estudio de infección genital subclínica por HPV utilizando pruebas de DNA o RNA no están recomendados.

En la ausencia de SIL, no se recomienda tratamiento para infección genital subclínica por HPV diagnosticado por colposcopia, biopsia, aplicación de ácido acético, o la detección de HPV por estudios de laboratorio. El diagnóstico de infección subclínica generalmente no es definitivo, y no se han identificado tratamientos que erradiquen la infección. En la presencia de SIL, el manejo debe basarse en los hallazgos histopatológicos.

#### Evaluación de cáncer cervical en mujeres con historia de enfermedad de transmisión sexual

Las mujeres con historia de ETS (enfermedades de transmisión sexual) pueden presentar un mayor riesgo de cáncer cervical. Los estudios de prevalencia han determinado que las lesiones precursoras de cáncer cervical son cinco veces más frecuentes en mujeres que consultan a centros de ITSs que en mujeres que consultan a centros de planificación familiar<sup>32</sup>. El examen de PAP cervical es un es-

tudio efectivo y de bajo costo para la evaluación preventiva de cáncer cervical invasor. Las recomendaciones referentes a los intervalos a cuales realizar prueba de PAP varían dentro de los Estados Unidos. No obstante, si una mujer presenta tres estudios negativos anuales consecutivos, éstos pueden realizarse con menos frecuencia en el futuro<sup>11</sup>.

### Manejo de las parejas sexuales

El examen de las parejas es innecesario ya que la mayoría probablemente presenten infección subclínica al momento del diagnóstico del caso inicial. No existen en la actualidad exámenes para el diagnóstico de infección subclínica. Igualmente, tampoco se sabe si estos casos de infección subclínica presentan la misma infectividad que los pacientes con verrugas exofíticas.

### RESUMEN

La infección por virus de papiloma humano constituye una de las más frecuentes enfermedades de transmisión sexual. Dentro de los más de 100 tipos de virus descritos hasta el momento, varios de los mismos son capaces de inducir transformación maligna de las células huésped. El presente trabajo consiste en una revisión de las diferentes modalidades terapéuticas utilizando una estrategia de medicina basada en evidencia.

### PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano (VP4). Papulosis bowenoide. Condiloma acuminado. Verrugas genitales.

### REFERENCIAS

- 1) Gross G, Ikenberg H, Gissmann L y col. Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology. Clinical picture and virus type. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 147-152.
- 2) Syrjänen K y Syrjänen S. Epidemiology of human papillomavirus infections and

- genital neoplasia. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 60: 7-17.
- 3) Syrjänen KJ. Long term consequences of genital HPV infections in women. *Ann Med* 1992; 24: 233-245.
- 4) Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 1-13.
- 5) Cook LS, Koutsky LA y Homes KK. Clinical presentation of genital warts among circumcised and uncircumcised heterosexual men attending an urban STD clinic. *Genitourin Med* 1993; 69: 262-264.
- 6) Chuang TY, Perry HO, Kurland LT y col. Condyloma acuminatum in Rochester, Minn, 1950-1978. I. Epidemiology and clinical features. *Arch Dermatol* 1984; 120: 469-475.
- 7) Sonnex C, Schofield JH, Kocjan G y col. Anal human papillomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behavior. *Br Med J* 1991; 303: 1243.
- 8) Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R y Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000; 76: 162-168.
- 9) Lever WF y Schaumburg-Lever GS. *Histopathology of the skin*. 7ª Edición. JB Lippincott Co. Philadelphia. 1990; 399-425.
- 10) Wikström A, Hedbland MA, Johansson B y col. The acetic acid best in evaluation of subclinical genital papillomavirus infection: a comparative study on penoscopy, histopathology, virology and scanning electron microscopy findings. *Genitourin Med* 1992; 68: 90-99.
- 11) Workowski K y Levine W. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51 (Nº RR-6).
- 12) Gross G, Hagedorn M, Ikenberg H y col. Bowenoid papulosis. Presence of human papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16-related DNA sequences. *Arch Dermatol* 1985; 121: 858-863.
- 13) Demeter LM, Stoler MH, Bonnez W y col. Penile intraepithelial neoplasia: clinical

- presentation and an analysis of the physical state of human papillomavirus DNA. *J Infect Dis* 1993; 168: 38-46.
- 14) Bosch F, Manos M, Sherman A y col. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: A World Perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
  - 15) Zahm DM, Nindl I y Schneider A. General principles of diagnosis papillomavirus detection. In Gross GE y Barrasso R Editores. *Human Papillomavirus Infection*. Ullstein Mosby. Berlín. 1997; 21-45.
  - 16) Chuang TY y Brashear R. Warts, Genital. *eMedicine* (www.emedicine.com). August 2004.
  - 17) Klencke B, Matijevic M, Urban RG, Lathey J y col. Encapsulated Plasmid DNA Treatment for Human Papillomavirus 16-associated Anal Dysplasia: A Phase I Study of ZYC1011. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1028-1037.
  - 18) US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. *Clinical Practice Guidelines N° 1*. Rockville MD: AHCPR. Publication N° 92-0023. 1993; 107.
  - 19) Von Krogh G. Podophyllotoxin for condylomata acuminata eradication. Clinical and experimental comparative studies on Podophyllum lignans, colchicine and 5-fluorouracil. Thesis. *Acta Dermatovenerol Suppl* 1991; 98: 1-48.
  - 20) Von Krogh G. Podophyllotoxin in serum: absorption subsequent to three-day repeated application of a 0.5 % ethanol preparation on condylomata acuminata. *Sex Transm Dis* 1982; 9: 26-30.
  - 21) Leslie KO y Shitamoto B. The bone marrow in systemic podophyllin toxicity. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 478-482.
  - 22) Miller RA. Podophyllin. *Int J Dermatol* 1985; 24: 491-498.
  - 23) Von Krogh G. Podophyllotoxin for condylomata acuminata eradication. Clinical and experimental comparative studies on Podophyllum lignans, colchicine and 5-fluorouracil. *Acta Dermatovenerol Suppl* 1991; 98: 1-48.
  - 24) Kirby P, Dunne A, King DH y col. Double-blind randomized clinical trial of self-administered Podofilox solution vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* 1990; 88: 465-470.
  - 25) Miller RL, Gerster JF, Owens MA y col. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1-14.
  - 26) Edwards L, Ferenczy A, Eron L y col. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 25-30.
  - 27) Slade HB. Cytokine induction and modifying the immune response to human papilloma virus with imiquimod. *Eur J Dermatol* 1998; 8 (7 Suppl): 20-21.
  - 28) Spruance SL, Tyring SK, Smith MH y Meng TC. Application of a topical immune response modifier, resiquimod gel, to modify the recurrence rate of recurrent genital herpes: a pilot study. *J Infect Dis* 2001; 184: 196-200.
  - 29) Gross GE y Barrasso R. General principles of treatment. In Gross GE y Barrasso R Editores. *Human Papillomavirus Infection*. Ullstein Mosby. Berlín. 1997; 21-45.
  - 30) Sonnex C, Strauss S y Gray JJ. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex Transm Inf* 1999; 75: 317-319.
  - 31) Stanley M. Genital Human Papillomavirus Infections-Current and Prospective Therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 117-124.
  - 32) Kamb ML. Cervical cancer screening of women attending sexually transmitted diseases clinics. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 1): S98-S103.