

# CONDILOMA ACUMINADO: EFICACIA TERAPÉUTICA COMPARATIVA ENTRE LA PODOFILINA Y LA CRIOCIRUGÍA

## *Condyloma acuminata: comparative therapeutic efficacy between podophyllin vs. cryotherapy*

Israel Alfonso-Trujillo<sup>1</sup>, Mariuska Alvarez Labrada<sup>2</sup>, Ángela Rosa Gutiérrez Rojas<sup>3</sup>, María Antonia Rodríguez García<sup>1</sup>, Sonia Collazo Caballero<sup>1</sup>.

### RESUMEN

Se realizó un estudio abierto, controlado, para comparar la eficacia terapéutica entre la resina de podofilina al 25% y la criocirugía en el tratamiento tópico del condiloma acuminado. Se incluyeron al azar 20 pacientes adultos con este diagnóstico: los primeros 10 pacientes que acudieron a la consulta del consultorio médico de familia # 9 del policlínico "Managua" y los primeros 10 pacientes que acudieron al policlínico docente "Joaquín Albarrán", en el período comprendido entre abril y junio de 2005. Se formaron dos grupos de 10 pacientes cada uno, aplicándose un esquema terapéutico diferente en cada caso, recibiendo los pacientes del policlínico "Managua" (grupo I) una aplicación semanal de resina de podofilina al 25% y los pacientes del policlínico "Joaquín Albarrán" (grupo II) una aplicación quincenal de criocirugía. La duración de ambos tratamientos fue la misma (6 semanas en cada grupo). La eficacia terapéutica fue evaluada dos semanas después de culminar el tratamiento, comparando el estado inicial y final de las lesiones. A los pacientes respondedores al medicamento se les realizó seguimiento trimestral durante un año para detectar posibles recidivas. La eficacia terapéutica y recidivas fue similar en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas; aunque se observó mayor número de efectos adversos (eritema, ardor, dolor, tumefacción y vesiculación; de intensidad leve y desaparición espontánea) en el grupo de pacientes tratados con criocirugía.

**Palabras Clave:** podofilina, criocirugía, condiloma acuminado

Dermatol Perú 2008; 18(1): 27-34

### ABSTRACT

An open controlled clinical trial was carried out to compare the therapeutical effectiveness between the 25% podophyllin resin and the cryosurgery in the topical treatment of the condyloma acuminata. Twenty adult patients randomly with this diagnosis were included. These were the first 10 patients who attended the appointment of the family doctor's office # 9 of the Managua

polyclinic and the first 10 patients who attended the Joaquín Albarrán teaching polyclinic, between April and June 2005. Two groups of 10 patients each were created, applying a different therapeutical scheme in each case, so the patients from the Managua polyclinic (group I) received a weekly application of 25% podophyllin resin, and the patients from Joaquín Albarrán polyclinic (group II) a two times a month application of cryosurgery. The length of both treatments was the same (six weeks in each group). The therapeutical effectiveness was assessed a couple of weeks after completing the treatment, comparing the initial and final state of lesions. The patients who responded to the medicine were followed up quarterly during a year in order to spot possible relapses. The start-end comparative analysis showed an outstanding response to the treatment in each group; however, there was no statistically remarkable difference between the studied groups. The relapse rates were high in both groups. The major adverse events were observed in group II: burning and pain at the time of

1- Máster en Enfermedades Infecciosas y Especialista en Dermatología. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario: "Hermanos Ameijeiras".

2- Especialista de Medicina General Integral. Policlínico Docente: "Managua".

3- Especialista en Bioestadística. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario: "Hermanos Ameijeiras".

Recibido: 1-XII-2007

Aceptado: 13-III-2008



treatment, of mild intensity and of spontaneous disappearance in a few minutes. The therapeutical effectiveness of the 25% podophyllin resin and of cryosurgery in the topical treatment of the condyloma acuminata was demonstrated.

**Key Words:** podophyllin, cryosurgery, condyloma acuminata.

## INTRODUCCIÓN

El condiloma acuminado (CA) es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más frecuentes, caracterizado por la presencia de verrugas en genitales, área perianal y raíces de los muslos; es producido por el Papiloma Virus Humano (HPV). Aproximadamente el 90% de los casos de CA está relacionado con el HPV 6 y 11, de bajo potencial de transformación neoplásico; los tipos 33, 35, 39, 40, 43, 45, 51-56, 58 tienen moderado potencial de transformación neoplásico y los genotipos 16 y 18 se asocian en el 70% con el cáncer del cuello del útero<sup>(1,2)</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico de CA, el objetivo es eliminarlo, destruir las lesiones y prevenir la posible aparición de neoplasias. Se han empleado múltiples tratamientos para los CA en todas sus localizaciones, dentro de estas variantes terapéuticas podemos citar entre otras a:

- De aplicación por el propio paciente:
  - Podofilox (gel o solución al 0,5%) aplicado con algodón o en el caso del gel, con el dedo sobre la lesión, 2 veces al día durante 3 días consecutivos, descansar 4 días. Este régimen se puede repetir semanalmente, realizando de 2 a 4 ciclos. Este método no se recomienda cuando el área total de las verrugas excede los 10 cm<sup>2</sup>, y el volumen de podofilox no debe exceder de 0.5 ml por día<sup>(1,3)</sup>.
  - Imiquimod (crema al 0,5%) es un agente inmunoestimulante, que puede ser aplicado al acostarse 3 días consecutivos, descansar 4 días. Este régimen se puede repetir semanalmente durante 16 semanas. Después de 6-10 horas de su aplicación debe lavarse la región con abundante agua y jabón<sup>(3,4)</sup>.
- De aplicación tópica por personal de salud:
  - Ácido bicloroacético y ácido tricloroacético (solución del 80 al 90%): aplicar una vez a la semana. Puede ser repetido a intervalo de una semana durante varias semanas, si se considera necesario<sup>(4,5)</sup>.

Resina de podofilina (solución 20 al 25% en alcohol) aplicar una delgada capa sobre las verrugas, una vez a la semana, dejando secar el compuesto al aire antes de que el área tratada entre en contacto con la ropa. Puede producir irritación local por la extensión de la resina a áreas adyacentes. El tratamiento puede ser repetido durante varias semanas si es necesario<sup>(5,6)</sup>.

5-fluorouracilo (crema al 2%) aplicar una vez a la semana durante varias semanas<sup>(6)</sup>.

- De tratamiento quirúrgico o destructivo por personal de salud:

Criocirugía: consiste en la aplicación de nitrógeno líquido sobre las verrugas, el cual destruye las lesiones mediante un sistema de citólisis térmicamente inducida. Se utiliza la técnica abierta, hasta lograr la congelación de la lesión, generalmente 20-30 segundos. El tratamiento puede repetirse con intervalos entre 7 y 21 días entre cada sesión, durante varios ciclos<sup>(6,7)</sup>.

Tratamiento quirúrgico: Puede hacerse con escisión tangencial, curetaje o electrocirugía. Esta opción terapéutica tiene la ventaja de que usualmente elimina las verrugas en una única visita. Se considera especialmente beneficioso para pacientes que tienen un gran número de lesiones y/o una extensa área afectada, como el área del prepucio, también en el caso de verrugas intrauretrales. Otra posibilidad quirúrgica con similares resultados es el láser de dióxido de carbono<sup>(8,9)</sup>.

- De tratamiento parenteral:

Interferón alfa 2b: 1 millón de unidades intralesional 3 veces por semana durante 3 semanas, efectivo por sus efectos antivirales y efectos inmunoestimulantes. Aunque la eficacia y la recurrencia de las lesiones tras este tratamiento son comparables con otras terapias, no se usa de forma rutinaria por su costo elevado y la asociación a eventos adversos sistémicos<sup>(9,10)</sup>.

Interferón alfa- 2b humano recombinante intramuscular. Con la administración exógena de  $3 \times 10^6$  a  $6 \times 10^6$  UI pueden ser alteradas una multiplicidad de funciones biológicas que incluyen fundamentalmente la antiviral, la antiproliferativa, y la inmuno-moduladora, que hacen considerar tales citocinas



como medios terapéuticos contra diversas enfermedades virales y neoplásicas<sup>(10)</sup>.

En distintas áreas de salud de nuestra provincia se aplican métodos de tratamientos diferentes, por ejemplo en el consultorio del médico de familia # 9 del policlínico docente "Managua" se utiliza la resina de podofilina al 25% en alcohol y en el policlínico "Joaquín Albarrán", la criocirugía. Por tal motivo decidimos evaluar cual de las dos variantes terapéuticas fue la más eficaz y segura.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

1. Comparar la eficacia terapéutica entre la resina de podofilina al 25% y la criocirugía para eliminar lesiones de condiloma acuminado.

### Objetivos específicos

1. Determinar el porcentaje de pacientes que tuvieron respuesta total o parcial en ambos grupos de tratamiento.
2. Determinar la aparición de recidivas durante el periodo de seguimiento en ambos grupos de tratamiento.
3. Detectar y evaluar las reacciones adversas que se presenten.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo de estudio y método de asignación aleatoria.

Se realizó un estudio abierto, controlado, en el cual se incluyeron al azar 20 pacientes adultos con diagnóstico de condiloma acuminado. Estos fueron los primeros 10 pacientes que acudieron a la consulta del consultorio médico # 9 del policlínico "Managua" y los primeros 10 pacientes que acudieron al policlínico docente "Joaquín Albarrán", en el período comprendido entre abril y junio de 2005. Se formaron dos grupos de 10 pacientes cada uno, aplicándose un esquema terapéutico diferente en cada caso. La duración de ambos tratamientos fue la misma (6 semanas en cada grupo).

- ✓ Grupo I (policlínico "Managua") utilizó aplicación semanal de resina de podofilina al 25% en alcohol tópico.

- ✓ Grupo II (policlínico "Joaquín Albarrán") recibió criocirugía quincenal de las lesiones durante el mismo período de tiempo. Se utilizó la técnica abierta, pulverizando la lesión entre 20- 30 segundos hasta lograr la congelación de la misma y un margen perilesional de 2 mm, realizando un doble ciclo de congelación y descongelación.

## Criterios de selección de los pacientes.

### Criterio diagnóstico

Clínico: lesiones vegetantes aisladas o en placas, con superficie elevada y áspera con aspecto de coliflor, localizadas en zona genital, perianal y cara interna de los muslos.

### Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión

- Diagnóstico clínico de condiloma acuminado con lesiones totales no mayores a 4 cm<sup>2</sup>.
- Pacientes de ambos sexos y cualquier raza, de 16 a 60 años de edad.
- No haber recibido tratamiento tópico o sistémico un mes antes de la inclusión.
- Consentimiento escrito para participar en el estudio por parte del paciente o tutor en el caso de menores de edad.

### Los criterios de exclusión fueron

- Otras infecciones de transmisión sexual.
- Haber recibido tratamiento antiviral o con inmunosupresores (corticosteroides, citostáticos) tres meses antes del tratamiento.
- Enfermedades sistémicas y crónicas severas que comprometiesen el estado general del paciente y pudieran modificar la respuesta terapéutica como neoplasias malignas y estados de inmunodeficiencia.
- Embarazo o lactancia.
- Urticaria al frío y crioglobulinemias.

### Criterio de interrupción del tratamiento

- Abandono voluntario del individuo.



- Reacciones adversas graves.
- Pacientes que recibieron, por error, un tratamiento antiviral, inmunosupresor o invasivo diferente al planificado en el estudio.
- Aparición de cualquiera de los criterios de exclusión anteriormente relacionados.

### Variables de respuesta clínica

La eficacia terapéutica se evaluó calculando el porcentaje de pacientes que tuvieron respuesta total o parcial dos semanas después de haber culminado el tratamiento.

Se evaluó la respuesta clínica de los pacientes en las siguientes categorías:

- Respuesta total: desaparición total de las lesiones.
- Respuesta parcial: disminución del número o tamaño de las lesiones en más del 50%;
- No respuesta: disminución del número y tamaño de las lesiones en menos del 50% sin que aparezcan nuevas lesiones o aumento en menos del 25%.
- Progresión: aumento del número o tamaño de las lesiones en más del 25%.

A los pacientes con respuesta total y parcial se les realizó seguimiento ambulatorio trimestral hasta un año después de haber completado el tratamiento con el objetivo de determinar posibles recidivas, para esto se estableció la siguiente evaluación al final del seguimiento:

- Respuesta sostenida: no aparición de lesiones nuevas en el paciente y desaparición de las existentes durante el período de seguimiento.
- Sin respuesta sostenida: aparición de al menos una lesión nueva en el paciente y/o persistencia de las existentes durante el período de seguimiento.

Los pacientes con respuesta total o parcial que abandonaron el seguimiento se contaron como salida del estudio y no se tuvieron en cuenta para el análisis de la respuesta sostenida.

En el caso de los que no tuvieron respuesta se les cambió el tratamiento y se excluyeron del seguimiento anual.

### Variables de seguridad

La presencia de eventos adversos se evaluó desde el

inicio del tratamiento y fueron recogidos en la historia clínica ambulatoria de cada paciente, indicándose el tratamiento o proceder aplicado cuando aparecían los mismos y el resultado con este tratamiento, así como la intensidad, la cual se clasificó como:

Leve: si el evento adverso cedía sin tratamiento.

Moderado: si se requería de tratamiento pero el evento adverso cedía con éste.

Grave: si requería hospitalización o no cedía con el tratamiento.

Muy grave: si ponía en peligro la vida del paciente, si causaba secuela o invalidez

El grado de intensidad del evento adverso es una determinación cualitativa (tal como lo determine el médico o lo reporte el paciente). La evaluación se hizo de acuerdo a la escala indicada arriba y se escogió sólo una opción.

### Variables clínicas

La evaluación de los parámetros clínicos para la obtención de elementos de eficacia terapéutica fue realizada mediante el examen directo del paciente.

- Número de lesiones: se contaron cada una de las lesiones y se expresaron en número.
- Diámetro mayor de las lesiones: se procedió a la medición de las lesiones anotando el diámetro mayor de cada una en milímetros y calculando el promedio de ellas.
- Diámetro menor de las lesiones: se procedió a la medición de las lesiones anotando el diámetro menor de cada una en milímetros y calculando el promedio de ellas.
- La variable respuesta clínica fue comentada con anterioridad.

La información quedó recogida en la historia clínica ambulatoria creada al efecto y consistió en el conteo del número de lesiones que presentaba el paciente y la medición del diámetro mayor y el menor de cada lesión, los que posteriormente fueron promediados. Estas mediciones iniciales y finales fueron realizadas en la misma posición anatómica.



## Análisis estadístico.

Se tuvieron en cuenta todos los pacientes en el análisis estadístico excepto para el seguimiento en el que solo se tuvo en cuenta los pacientes con respuesta al tratamiento; se realizaron diferentes test de acuerdo a los tipos de variables:

### VARIABLES DE RESPUESTA:

Parámetros de eficacia del producto: Tamaño de las lesiones, Número de lesiones, Necesidad de aplicación de otros tratamientos convencionales, Evaluación de la eficacia.

- Análisis exploratorios: Con cada una de las variables y para cada grupo de tratamiento se realizaron análisis exploratorios que incluyeron gráficos descriptivos y análisis multivariados.
- Estadígrafos de tendencia central y dispersión (media, desviación típica y error típico de la media).
- Análisis de homogeneidad de varianzas (Prueba de Levene) y Análisis de varianza (ANOVA o Kruskal-Wallis).

Con respecto a las variables de respuesta al tratamiento se realizó, en el caso que fue posible la prueba  $\chi^2$  de independencia de las variables para comparar los dos grupos de estudio, en los casos en que existió diferencias se estimó como medida de probabilidad las razones odds parciales entre los dos grupos con los intervalos de confianza al 95 % asociados.

### VARIABLES DE SEGURIDAD

#### - Reacciones adversas:

- Se estimaron la distribución de frecuencias y el

intervalo de confianza al 95% para la proporción de pacientes con cada uno de los eventos adversos que se presentaron.

- Se comparó la frecuencia de cada una de las reacciones adversas que se presentaron entre los grupos de tratamiento a través de la prueba  $\chi^2$  en caso de que fuera posible.

## RESULTADOS

El 70% de los casos fue del sexo masculino y predominó la raza blanca (60%), la edad media de los pacientes fue de 22 años y la evolución de la enfermedad fue de aproximadamente 6 años.

El 65% tuvo antecedentes de verrugas vulgares en otras partes del cuerpo.

Antes de iniciar el tratamiento hubo homogeneidad en ambos grupos en cuanto al número y al diámetro mayor y menor de las lesiones (Tabla 1).

A la semana de haber culminado la terapéutica impuesta se procedió a evaluar la respuesta en ambos grupos. El análisis pareado inicio-final en cada grupo reportó diferencias significativas con respecto a diámetro mayor ( $p=0.001$ ), diámetro menor ( $p=0.05$ ) y número de lesiones ( $p=0.002$ ), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados al comparar los resultados de estos parámetros (Tabla 2).

Catorce pacientes (70%) tuvieron respuesta parcial o sea disminución del número y tamaño de las lesiones en más de 50%. De éstos, 7 (70%) fueron del grupo tratado con podofilina y 7 (70%) del grupo tratado con criocirugía. Cinco pacientes (25%), 2 (20%) del grupo I y 3 (30%) del grupo II tuvieron respuesta total o sea

**Tabla 1. Estadísticas de ambos grupos sobre las características de las lesiones antes del tratamiento**

Grupo		N	Media	Desviación	Error típ. de la media
Diámetro mayor	(Podofilina)	10	9,50	2,677	0,847
	(Criocirugía)	10	9,10	2,378	0,752
Diámetro menor	(Podofilina)	10	2,40	0,699	0,221
	(Criocirugía)	10	2,30	0,483	0,153
Número de lesiones	(Podofilina)	10	11,80	5,181	1,638
	(Criocirugía)	10	11,30	4,111	1,300



**Tabla 2. Estadísticas de ambos grupos sobre las características de las lesiones después del tratamiento**

Grupo	N	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media
<b>Diámetro mayor</b> (Podofilina)	10	2,90	2,079	0,657
(Criocirugía)	10	2,50	2,014	0,637
<b>Diámetro menor</b> (Podofilina)	10	1,70	0,949	0,300
(Criocirugía)	10	1,90	0,966	0,306
<b>Número de lesiones</b> (Podofilina)	10	2,60	1,897	0,600
(Criocirugía)	10	2,20	2,741	0,867

desaparición de todas las lesiones. Si unimos la respuesta total y parcial (respuesta fundida) tenemos que 19 pacientes (95%), 9 (90%) del grupo I y 10 (100%) del grupo II respondieron en alguna medida al tratamiento. Solo no respondió un paciente (5%) del grupo tratado

con podofilina y no hubo ningún paciente con progresión de la enfermedad (Tabla 3). No hubo diferencias significativas en cuanto al grado de respuesta entre los grupos.

**Tabla 3. Evaluación de la respuesta clínica.**

Variables		Podofilina N=10	Criocirugía N=10	Total N=20
Tipo de Respuesta	Total	2 (20%)	3 (30%)	5 (25%)
	Parcial	7 (70%)	7 (70%)	14 (70%)
	No respuesta	1 (10%)	0 (0%)	1 (5%)
	Empeoramiento	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Respuesta fundida	Respuesta	9 (90%)	10 (100%)	19 (95%)
	No respuesta	1 (10%)	0 (0%)	1 (5%)

De los 19 pacientes con respuesta al tratamiento solo 7 (37%), 3 pacientes del grupo I y 4 del grupo II grupo, mantuvieron su respuesta un año después de haber realizado el tratamiento, el resto 12 (63%) presentó recidivas de las lesiones antes de haber culminado el

período de seguimiento post-tratamiento. Las tasas de recidivas fueron de 65% para el grupo tratado con podofilina y de 60% para el grupo tratado con criocirugía, sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4).

**Tabla 4. Respuesta clínica durante el seguimiento al año post-tratamiento.**

Respuesta sostenida un año después tratamiento	Podofilina N=9	Criocirugía N=10	Total N=19
<b>Si</b>	3 (35%)	4 (40%)	7 (37%)
<b>No</b>	6 (65%)	6 (60%)	12 (63%)
<b>Total</b>	9 (100%)	10 (100%)	19 (100%)





En la Tabla 5 se observa que el 80% de los pacientes tratados con criocirugía presentaron eritema, dolor, ardor y tumefacción y que el 20% restante, además de los signos anteriores, presentó vesiculación en el área de la aplicación del tratamiento. El 20% de los pacientes tratados con podofilina presentó solamente eritema y en el 80% restante al eritema se asoció a ardor ligero, en el momento de la aplicación del tratamiento, con desaparición espontánea en pocos minutos. En ambos grupos todas las reacciones adversas fueron de intensidad leve o sea, desaparecieron sin la necesidad de la administración de algún medicamento.

**Tabla 5. Tipo de eventos adversos según grupos de tratamientos.**

Tipo de evento adverso	Número de pacientes	
	Podofilina	Criocirugía
eritema solamente	2 (20%)	0 (0%)
ardor solamente	0 (0%)	0 (0%)
dolor solamente	0 (0%)	0 (0%)
eritema y ardor	8 (80%)	0 (0%)
eritema, ardor y dolor	0 (0%)	0 (0%)
eritema, dolor, ardor y tumefacción.	0 (0%)	8 (80%)
eritema, dolor, ardor, tumefacción y vesiculación.	0 (0%)	2 (20%)
Total	10 (100%)	10 (100%)

## DISCUSIÓN

Dos semanas después de haber culminado la terapéutica impuesta se observó que al realizar el análisis pareado inicio-final en cada grupo hubo respuesta significativa al tratamiento, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, lo cual afirma que ambos tratamientos son efectivos para eliminar las lesiones de condiloma acuminado. Con respecto a la podofilina el 90% de los pacientes mostró respuesta favorable (20% respuesta total y 70% respuesta parcial); existen autores que recomiendan abandonar su uso en el condiloma acuminado alegando baja efectividad y alta toxicidad<sup>(11)</sup>, sin embargo este criterio no es compartido por otros,

cuyos resultados avalan la efectividad de este producto (respuesta clínica entre 41% y 81%) y pocos eventos adversos<sup>(11-22)</sup>, coincidiendo con los resultados obtenidos en esta serie. Con respecto a la criocirugía los artículos revisados plantean que los porcentajes de respuesta clínica oscilan entre 39% y 84%<sup>(23-29)</sup>, lo cual coincide con los obtenidos en el presente estudio (70% de respuesta total).

Las tasas de recidivas fueron elevadas en ambos grupos, lo cual hace pensar que para disminuir estas tasas es necesario combinar los tratamientos tópicos y/o asociar inmunomoduladores sistémicos a los tratamientos tópicos. Estos resultados coinciden con los de la literatura revisada, la cual refiere tasas de recidivas entre el 33% y el 55%<sup>(11,13,15)</sup> para los pacientes tratados con podofilina y entre 38 y 48% para los pacientes tratados con criocirugía<sup>(27-38)</sup>.

Los eventos adversos detectados en los pacientes a los cuales se les aplicó la criocirugía, más que eventos adversos en sí, son reacciones secundarias obligatorias de una buena técnica de criocirugía. Todos los autores que utilizan esta modalidad terapéutica refieren la siguiente secuencia de cambios esperados en la zona de piel tratada: ardor, dolor, eritema, inflamación y vesiculación<sup>(28-34)</sup>. Los pacientes tratados con podofilina solo mostraron eritema y ardor en el área de aplicación del medicamento, de ligera intensidad y corta duración, coincidiendo con lo referido por otros autores<sup>(12-22)</sup> y difiriendo de otros, quienes reportan intoxicación sistémica, incluyendo disfunción renal, afectación de la médula ósea, del sistema nervioso central (coma, depresión respiratoria, crisis cardiovascular) y neuropatía periférica<sup>(11,35-37)</sup>. A nuestro juicio las reacciones adversas referidas por esos autores pudieron deberse a aplicación de excesivo volumen del medicamento o aplicación del mismo en un área extensa.

## CONCLUSIONES:

1. La resina de podofilina al 25% y la criocirugía son efectivos en el tratamiento del CA.
2. Las tasas de recidivas del CA son elevadas con ambos tratamientos.
3. Las reacciones adversas de ambos tratamientos son locales y de leve intensidad.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Riethmuller D. Ano-genital papillomavirus infections in women. *Rev Prat.* 2006; 56(17):1893-900.
- Ogunmodede F, Yale SH, Krawisz B, Tyler GC, Evans AC. Human Papillomavirus Infections in Primary Care. *Clin Med Research.* 2007; 5(4):210-7. Disponible en: <http://www.clinmedres.org>
- Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care.* 2006; 12(17 Suppl):462-72.
- Mamabolo MM. General Practitioner's pathology case 9. Focal epithelial hyperplasia. *SADJ.* 2006; 61(9):408.
- Pai K, Pai S, Gupta A, Rao P, Renjhen P. Synchronous vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) of warty type and cervical intraepithelial neoplasia (CIN): case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2006; 49(4):585-7.
- Peate I. Nursing care and treatment of the patient with human papillomavirus. *Br J Nurs.* 2006; 15(19):1063-9.
- Rose BR, Li W, O'Brien CJ. Human papillomavirus: a cause of some head and neck cancers? *Med J Aust.* 2004; 181(8):415-6.
- Ault KA. Human papillomavirus infections: diagnosis, treatment, and hope for a vaccine. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30(4):809-17.
- Wang SS, Schiffman M, Shields TS, Herrero R, Hildesheim A, Bratti MC, et al. Seroprevalence of human papillomavirus-16, 18, 31 and 45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *Br J Cancer.* 2003; 89(7):1248-54.
- Bouscaract F, Mahe E, Descamps V. External anogenital condylomas. *Ann Dermatol Venereol.* 2002; 129 (8-9):1013-22.
- Von Krogh G, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condiloma should be abandoned. *Sex Transm Inf.* 2001; 77:409-12.
- Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol.* 2001; 144:4-11.
- Lipke MM. An Armamentarium of Wart Treatments. *Clin Med Research.* 2006; 4(4): 273-93. Disponible en: <http://www.clinmedres.org>
- Agency for Healthcare Research and Quality. Guideline for the management of cutaneous warts. National Guideline Clearinghouse. Disponible en: [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=6628&nbr=004172\\_string=Cutaneous+AND+warts](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=6628&nbr=004172_string=Cutaneous+AND+warts). Accessed May 10, 2006.
- Bandolier. Genital wart treatments. Disponible en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band82/b82-3.html>. Accessed December 6, 2005.
- The Condylomata International Collaborative Study Group. A comparison of interferon alfa-2a and podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. *Genitourin Med.* 1991;67:394-9.
- Goh CL, Ang CB, Chan RK, Cheong WK. Comparing treatment response and complications between podophyllin 0.5%/0.25% in ethanol vs podophyllin 25% in tincture benzoin for penile warts. *Singapore Med J.* 1998; 39:17-9.
- Gabriel G, Thin RN. Treatment of anogenital warts. Comparison of trichloroacetic acid and podophyllin versus podophyllin alone. *Br J Vener Dis.* 1983; 59:124-6.
- Von Krogh G, Wikstrom A. Efficacy of chemical and/or surgical therapy against condylomata acuminata: a retrospective evaluation. *Int J STD AIDS.* 1991; 2:333-8.
- Mohanty KC. The cost effectiveness of treatment of genital warts with podophyllotoxin. *Int J STD AIDS.* 1994; 6:253-6.
- Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol.* 2001; 11:598-603.
- Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, et al. Genital Warts. Clinical Trial Group. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect.* 2003; 79:270-5.
- Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, Stark R. Local treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):1781.
- Chow KM. Physicians need more evidence on treatments of warts. *Am Fam Physician.* 2003; 68:1714.
- Stulberg DL, Hutchinson AG. Molluscum contagiosum and warts. *Am Fam Physician.* 2003; 67:1233-40.
- Stulberg DL, Hutchinson AG. Physicians need more evidence on treatments of warts: in reply. *Am Fam Physician.* 2003;68:1714-16. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/20031101/letters.html>.
- Baumbach JL, Sheth PB. Topical and intralesional antiviral agents. In: Wolverson S, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy.* Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 2001:524-36.
- Connolly M, Bazmi K, O'Connell M, Lyons JF, Bourke JF. Cryotherapy of viral warts: a sustained 10-s freeze is more effective than the traditional method. *Br J Dermatol.* 2001; 145:554-7.
- Bigby M, Gibbs S, Harvey I, Sterling J. Warts. *Clin Evid.* 2004;(11):2209-23.
- Leman JA, Benton EC. Verrucas. Guidelines for management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:143-9.
- Castillo R, Morales AM, Carrasco A. Guía de uso de la criocirugía en atención primaria. *Med Fam.* 2002; 2:114-22.
- Luba MC, Bangs SA, Mohler AM, Stulberg DL. Common benign skin tumors. *Am Fam Physician.* 2003; 67:729-38.
- Young R, Sinclair R. Practical cryosurgery. *Aust Fam Physician.* 1997; 26:1045-7.
- Arribas JM, Fernández S, Rodríguez N, Baos V. Técnicas alternativas en cirugía menor: criocirugía y electrocirugía. *Semergen.* 2002; 28:496-513.
- Von Krogh G. Penile condylomata acuminata: an experimental model for evaluation of topical treatment with 0.5%-1.0% ethanolic preparations of podophyllotoxin for three days. *Sex Transm Dis.* 1981; 8:179-84.
- 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.
- Filley CM, Graff-Radford NR, Lacy R, et al. Neurological manifestations of podophyllin toxicity. *Neurology.* 1980; 32:308-11.