

# Imiquimod en el tratamiento de la infección vulvar por virus de papiloma humano\*

Drs. Joana Liz Carrera R<sup>1</sup>, José Valentin Figueira F<sup>1</sup>, Mireya González Blanco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médicos Especialistas, egresados del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela, con sede en Maternidad "Concepción Palacios". <sup>2</sup>Médico Especialista, Jefa del Servicio de Ginecología y Directora del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela, con sede en Maternidad "Concepción Palacios".

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la eficacia de imiquimod como tratamiento médico de la infección vulvar por VPH.

**Método:** Estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal en el que 30 pacientes con verrugas genitales recibieron imiquimod crema al 5 % interdiario por 12 semanas. Se evaluó el área de aplicación semanalmente por un mes y se realizó vulvoscopia a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento.

**Resultados:** La edad promedio de las pacientes fue  $27,7 \pm 6,5$  años. Las lesiones más frecuentes fueron exofíticas, 30 % estaban ubicadas en horquilla y 30 % eran multifocales. A los tres y seis meses del tratamiento, se obtuvo una mejoría total del 96,7 % y 3,3 % de persistencia ( $P < 0,001$ ). Al año de seguimiento 83,3 % se curaron, 13,3 % recurrieron y en 3,3 % persistió la lesión ( $P < 0,001$ ). El 66,7 % de las pacientes presentaron efectos colaterales leves durante el tratamiento, predominaron el dolor (26,7 %) y el ardor (23,3 %). La diferencia entre la proporción de sintomáticas y asintomáticas fue estadísticamente significativa. Ninguna suspendió la terapia. Para el mes de culminado el tratamiento, el 73,3 % no manifestó síntomas ( $P = 0,0003$ ). Las variables epidemiológicas y las características de las lesiones no afectaron el resultado. **Conclusión:** El imiquimod es eficaz en el tratamiento de la infección vulvar por VPH, con efectos adversos leves tolerados por las pacientes, con tasas de curación elevada y de recurrencia y persistencia bajas.

**Palabras clave:** VPH. Imiquimod. Vulva. Tolerancia.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the efficacy of imiquimod as medical treatment of infection by HPV vulvar.

**Method:** Descriptive, prospective, longitudinal study in which 30 patients with genital warts received imiquimod cream 5 % every 48 hours, for 12 weeks. The area of application was assessed weekly for a month and a vulvoscopia was made at 3, 6 and 12 months after treatment.

**Results:** The average age of the patients was  $27.7 \pm 6.5$  years. The most common injuries were exophytics, 30% were located in fork and 30 % were multifocal. At three and six months of treatment, obtained a total improvement of 96.7 per cent and 3.3 per cent of persistence ( $P < 0.001$ ) and after one year of follow up 83.3 % were cured, there were 13.3 % of recurrence and in 3.3 % injury persisted ( $P < 0.001$ ). 66.7 % of the patients had mild side effects during treatment, pain (26.7 %) and the burning predominated (23.3 %). The difference between the proportion of symptomatic and asymptomatic was statistically significant. No patient discontinued therapy. For the month of completed treatment, 73.3 % said not symptoms ( $P = 0.0003$ ). Epidemiological variables and characteristics of the injury did not affect the result.

**Conclusion:** The imiquimod is effective in the treatment of vulvar infection by HPV, with mild adverse effects tolerated by patients, with low recurrence and persistence and high cure rates.

**Key words:** HPV. Imiquimod. Vulva. Tolerance.

## INTRODUCCIÓN

La infección por virus de papiloma humano (VPH) es una de las más comunes enfermedades de transmisión sexual, constituyendo un problema de salud pública en Estados Unidos, con una prevalencia

estimada del 15 % o aproximadamente 24 millones de personas (1,2). Del 5 % al 20 % de las pacientes están en edades comprendidas entre los 15 y 49 años. Se presentan 750 mil nuevos casos por año, de allí

que el VPH representa una de las infecciones virales más comunes en todo el mundo (3).

El VPH es un virus con ácido desoxirribonucleico (ADN) de la familia Papovaviridae del que se han descrito más de 100 genotipos. Los diferentes genotipos dan lugar a manifestaciones clínicas variadas, entre las que se encuentran las verrugas plantares o papilomas, las verrugas vulgares y los condilomas acuminados de localización en zona genital y perianal (4). Asimismo, se ha demostrado ampliamente la asociación entre VPH y determinados procesos cancerosos y se han clasificado los diferentes tipos del virus según su potencial oncogénico. Prácticamente en el 100 % de los carcinomas invasores de cuello uterino es posible encontrar VPH, principalmente los tipos 16 y 18, donde se sabe que representa un factor necesario aunque no suficiente para el desarrollo del tumor. El VPH está presente también en un alto porcentaje en la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y se relaciona con el carcinoma de vulva, vagina y ano (5).

Dentro de los factores de riesgo asociados a la infección por VPH se describe el inicio temprano de las relaciones sexuales, múltiples parejas y/o una pareja con diversas parejas sexuales (5-7). El evento inicial para la transmisión del virus, está dado durante el acto sexual, por medio de la ablación epitelial que permite el paso del virus (8) que puede permanecer en fase latente de meses a años antes de la manifestación clínica característica de lesión exofítica (9).

Según Chuang y col. (10) de todos los casos de vulva, 66 % tienen expresión clínica, de los casos de vagina 33 % se expresan clínicamente, de todos los de cuello 8 %.

La imagen clínica de las verrugas genitales consiste en tumoraciones únicas o múltiples de escaso tamaño, con características papilares y epitelio superficial queratósico. Aparecen especialmente en áreas desprovistas de pelo; por consiguiente, las localizaciones más frecuentes son los labios menores, el vestíbulo, periné y la región perianal. La identificación de condilomas planos en la vulva, que constituye la infección subclínica, se diagnostica mediante la vulvoscopia. La infección latente, solo es demostrable por medio de pruebas de hibridación, ello explica la alta frecuencia de recidivas y la dificultad para distinguir entre persistencia y reinfección (5).

El diagnóstico de la infección por VPH en vulva se realiza a través de la inspección, vulvoscopia, análisis histológico e identificación del ADN viral. Cada método tiene sus ventajas y desventajas relacionadas con la sensibilidad, especificidad y la aceptación por

la paciente (11). El impacto psicológico asociado con el diagnóstico de esta patología se encuentra subestimado, sobre todo en mujeres jóvenes (12).

Hasta ahora los tratamientos disponibles para la infección por VPH se basaban en la destrucción física o farmacológica de las lesiones macroscópicamente visibles. Preparados con resina de podofilino o su derivado la podofilotoxina, el 5-fluorouracilo y el ácido tricloroacético han demostrado eficacia en la desaparición de las verrugas, al igual que medios físicos como la crioterapia, escisión simple con bisturí o tijera, láser, escisión con asa y electrocoagulación. Los principales problemas que plantean estas opciones son el dolor que provocan en las pacientes, las reacciones locales de tipo erosivo o ulcerativo, la necesidad de aplicar anestesia local o incluso general y la elevada frecuencia con que las lesiones vuelven a aparecer (13).

Dada la implicación de la inmunidad celular en los procesos infecciosos de etiología viral se ha intentado abordar el problema mediante una estrategia inmunomoduladora. Así, se ha visto que el interferón en sus diferentes formas de aplicación (sistémica o intralesional) ofrece desiguales resultados de eficacia y altas tasas de recurrencia, con importante toxicidad colateral como los cuadros pseudogripales, disminución del recuento de células sanguíneas y elevación de enzimas hepáticas (11). Mención aparte merece el dolor a que da lugar cuando se inyecta dentro de las lesiones. Por todos estos motivos el interferón rara vez se utiliza en monoterapia, y se prefiere su asociación a los tratamientos citados anteriormente.

El CDC para el año 2002 incluye dentro de las guías para el tratamiento de la infección por VPH genital al imiquimod en crema al 5 % (14). El imiquimod es la primera de una familia de moléculas (imidazoquinolinas) que induce una respuesta inmune, promueve localmente la síntesis de citoquinas, principalmente interferón alfa, factor de necrosis tumoral y diversas interleuquinas. De esta manera, potencia la respuesta inmunitaria de tipo Th1, produce un efecto antiviral y la consiguiente desaparición de las lesiones por VPH (15).

Por su mecanismo de acción, imiquimod no lesiona el tejido sano perilesional y puede ser aplicado con facilidad por la paciente. En los ensayos clínicos con imiquimod, se aplicó 3 veces a la semana antes de acostarse, permaneciendo la crema sobre el área afectada por espacio de 6 a 8 horas. En 56 % de los pacientes se observó una erradicación total de las verrugas (77 % en mujeres, 40 % en hombres), mientras que en un 81 % de los casos la eliminación

fue superior a un 50 % del área afectada (91 % en mujeres, 74 % en hombres). En todos los casos la diferencia frente a placebo fue muy significativa desde el punto de vista estadístico ( $P < 0,001$ ) (16).

Dentro de las propiedades farmacológicas del imiquimod, el producto tiene una baja absorción percutánea con una única aplicación tópica. El imiquimod no tiene actividad antiviral directa en cultivos celulares. El ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y el ADN del VPH están significativamente disminuidos después del tratamiento; es un método seguro y efectivo para el tratamiento de verrugas genitales y perianales (17,18).

La infección por VPH puede afectar la mayor parte del aparato genital femenino, y es el primer paso para los cambios celulares que progresan a lesiones preinvasoras, ya sean de vulva, vagina o cuello uterino; de allí la importancia de la terapéutica médica de forma temprana.

Los tratamientos tradicionales para la eliminación de la forma clínica más frecuente de la infección vulvar por VPH, han permitido disminuir el grado de dolor, pero siguen asociados a una alta tasa de recurrencias, lo cual hace que el virus siga replicándose, y podría permitir la progresión a la enfermedad maligna. La gran mayoría de estos procedimientos tienen implícitos efectos adversos que van desde reacciones locales (eritema, excoriación, edema, induración, ulceración) a las sistémicas (fatiga, fiebre, mialgias, cefalea, alteraciones hematológicas y hepáticas). Algunos constituyen potencial carcinógeno como la podofilina, se requiere de anestesia local y/o general, sin contar con la asistencia repetida de las pacientes a la consulta. El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia del imiquimod como tratamiento médico de la infección vulvar por VPH.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal que incluyó una muestra de 30 pacientes con diagnóstico histológico de infección vulvar por VPH. Se excluyeron las pacientes embarazadas, aquellas que habían recibido tratamientos previos por infección vulvar debida a VPH, y las pacientes con inmunosupresión conocida: virus de inmunodeficiencia humana (HIV) positivo, tratamiento crónico con esteroides y/o patología inmunológica.

Todas las pacientes recibieron información amplia y detallada sobre los alcances del estudio y aceptaron pertenecer al mismo, mediante la firma del consentimiento informado. Posteriormente se

les explicó la utilización del imiquimod crema al 5 %, las aplicaciones fueron interdiarias, previo a las horas habituales de sueño, dejándose en la piel y/o mucosa, de 6 a 10 horas, por un lapso de 12 semanas. El fármaco fue donado por la empresa 3M a través del laboratorio Zuoz Pharma. A cada paciente se le administraron 42 sobres de imiquimod crema al 5 % en las 12 semanas de tratamiento. Se evaluó semanalmente el área de aplicación durante el primer mes, en busca de efectos colaterales, los cuales se trataron con medidas generales y el uso de sulfadiazina de plata tópica. Luego se realizó vulvoscopia control a los 3, 6 y 12 meses posteriores a la última aplicación local del medicamento. Las pacientes con persistencia de las lesiones en la evaluación del tercer mes y aquellas con recurrencia se incluyeron en uno de los protocolos de tratamiento habitual, previo registro, para efecto del análisis estadístico. Todos los datos fueron tabulados bajo Excel 2007® para Windows XP®, y los análisis estadísticos se realizaron con los programas SPSS 10.0®, GraphPad 6.0® y Epi Info 6.0 (CDC, Atlanta, EE.UU).

## RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos. La edad promedio fue de  $27,7 \pm 6,5$  años con un rango entre 17 y 40 años. ( $Z = 0,795$ ;  $P = 0,553$ ). (Figura 1).

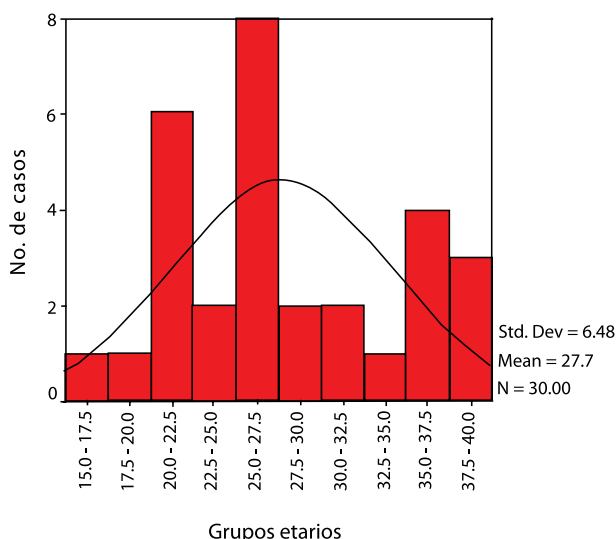


Figura 1. Distribución de las pacientes según los grupos etarios. Prueba de Kolmogorov-Smirnov  $Z = 0,795$ ;  $P = 0,553$ .

La primera relación sexual fue en promedio a los  $16,8 \pm 2,2$  años, (rango 12 a 21), el número promedio de parejas sexuales fue  $2,5 \pm 1,3$  (rango 1 a 5) y el número de partos en promedio de  $1,2 \pm 1,3$  (rango 0 a 4). En relación con los hábitos psicobiológicos, el 26,7 % afirmó tener hábito tabáquico.

Con respecto a la expresión clínica observada, la más frecuente fue la lesión exofítica en 22 pacientes (73,3 %). Se encontró lesión exofítica más epitelio acetoblancos fino en 8 casos (26,7 %). La ubicación se apreció en mayor proporción en horquilla (30,0 %) ( $\chi^2 = 1,49$ ;  $P = 0,475$ ) y multifocal (30,0 %), seguidas por labio mayores (23,3 %) y labios menores (16,7 %). Entre las multifocales, la combinación más frecuente fue en ambos labios menores (10 %), y labios menores, mayores y horquilla (6,7 %). (Figura 2) No hubo significancia estadística respecto a la ubicación.

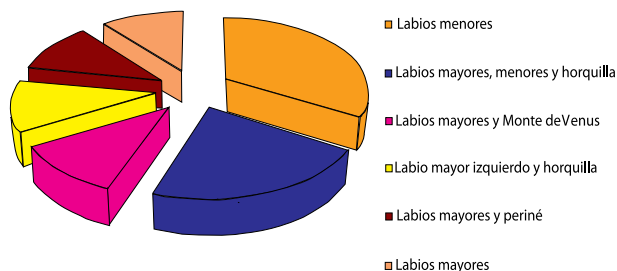


Figura 2. Distribución porcentual de las pacientes con lesiones multifocales según la ubicación de las lesiones.

Se observó mejoría total en 29 pacientes (96,7 %), y en un caso (3,3 %) persistió la lesión. ( $\chi^2 = 52,27$ ;  $P < 0,001$ ). A los 3 meses y 6 meses, 29 pacientes persistían sin lesiones (96,7 %). Al año de completado el tratamiento se observó que 25 pacientes (83,3 %) se

curaron, 4 pacientes (13,3 %) recurrieron y ocurrió un caso de persistencia (3,3 %) ( $\chi^2 = 51,3$ ;  $P < 0,001$ ).

La tolerancia al medicamento a los 7 días de iniciado se presenta en el Cuadro 1. Diez (33,3 %) de las pacientes no manifestaron síntomas, mientras que entre las sintomáticas, el dolor y el ardor que estuvieron presentes en 8 (26,7 %) y 7 (23,3 %) respectivamente, fueron los dos principales síntomas. La diferencia entre la proporción de sintomáticas y asintomáticas es estadísticamente significativa predominando las sintomáticas ( $\chi^2 = 6,67$ ;  $P = 0,009$ ). Al concluir las 12 semanas de aplicación, se aprecia un mismo comportamiento en cuanto a la tolerancia al medicamento, con un 33,3 % de pacientes asintomáticas mientras que los síntomas y signos que se repiten son el dolor, ardor y la combinación de ardor y eritema ( $\chi^2 = 6,67$ ;  $P = 0,009$ ). En la evaluación al mes de culminado el tratamiento, se aprecia una inversión en el comportamiento de los síntomas, 22 pacientes (73,3 %) manifestaron no tener ningún síntoma o signo, mientras que 8 pacientes (26,7 %) afirmaron tener dolor, ardor o ardor-eritema ( $\chi^2 = 13,07$ ;  $P = 0,0003$ ).

En el Cuadro 2 se observa que la respuesta al tratamiento con imiquimod no tuvo relación con la distribución de pacientes según la edad ( $\chi^2 = 0,120$ ;  $P = 0,729$ ), edad de inicio de la primera relación sexual ( $\chi^2 = 0,14$ ;  $P = 0,712$ ), el número de parejas sexuales ( $\chi^2 = 0,43$ ;  $P = 0,512$ ), la paridad ( $\chi^2 = 0,68$ ;  $P = 0,410$ ) y la presencia de hábito tabáquico ( $\chi^2 = 0,14$ ;  $P = 0,712$ ). Tampoco se observó relación estadística entre el tipo de lesión, y su ubicación y la respuesta al tratamiento ( $\chi^2 = 0,14$ ;  $P = 0,712$ ), a pesar, que 3 de los 4 casos de recurrencia se observaron en horquilla vulvar y fueron lesiones exofíticas. Estas fueron la ubicación y la manifestación clínica más frecuente del estudio.

Cuadro 1

Distribución de pacientes según la tolerancia al tratamiento

| Síntomas      | A los 7 días de tratamiento |      | Al finalizar (12 semanas) |      | Un mes posterior al tratamiento |      |
|---------------|-----------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------------|------|
|               | n                           | %    | n                         | %    | n                               | %    |
| Asintomáticas | 10                          | 33,3 | 10                        | 33,3 | 22                              | 73,3 |
| Sintomáticas  | 20                          | 66,7 | 20                        | 66,7 | 8                               | 26,7 |
| Dolor         | 8                           | 26,7 | 9                         | 30   | 3                               | 10   |
| Ardor         | 7                           | 23,3 | 5                         | 16,7 | 2                               | 6,7  |
| Ardor/eritema | 3                           | 10   | 4                         | 13,3 | 3                               | 10   |
| Eritema       | 2                           | 6,7  | 2                         | 6,7  | 0                               | 0    |

## IMIQUIMOD EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VULVAR

Cuadro 2

Características clínicas y la respuesta al tratamiento

|                                       | Persistencia | Recurrencia | Curación | $\chi^2 / P$ |
|---------------------------------------|--------------|-------------|----------|--------------|
| Edad (años)                           |              |             |          | 0,120/0,729. |
| 15-24                                 | 0            | 1           | 9        |              |
| 25-34                                 | 1            | 2           | 10       |              |
| 25-39                                 | 0            | 1           | 6        |              |
| Inicio de actividad sexual (años)     |              |             |          | 0,14/0,712   |
| 10 - 15                               | 0            | 3           | 8        |              |
| 16 - 21                               | 1            | 1           | 17       |              |
| Parejas sexuales                      |              |             |          | 0,43/0,512.  |
| 1 - 2                                 | 1            | 1           | 14       |              |
| 3 - 4                                 | 0            | 2           | 10       |              |
| 5 y más                               | 0            | 1           | 1        |              |
| Paridad                               |              |             |          | 0,43/0,512.  |
| Nulípara                              | 0            | 3           | 10       |              |
| 1 - 2                                 | 1            | 1           | 9        |              |
| 3 - 4                                 | 0            | 0           | 6        |              |
| Hábito tabáquico                      |              |             |          | 0,14/0,712   |
| Ausente                               | 1            | 3           | 18       |              |
| Presente                              | 0            | 1           | 7        |              |
| Tipo de lesión                        |              |             |          | 0,14/0,712   |
| Exofítica                             | 1            | 3           | 18       |              |
| Exofítica + epitelio acetoblanco fino | 0            | 1           | 7        |              |
| Ubicación                             |              |             |          | 0,14/0,712   |
| Horquilla                             | 0            | 3           | 6        |              |
| Labios mayores                        | 0            | 0           | 7        |              |
| Labios menores                        | 0            | 1           | 4        |              |
| Multifocal                            | 1            | 0           | 8        |              |

### DISCUSIÓN

En la actualidad, no existe algún fármaco específico contra el VPH, de uso sistémico que presente un bajo perfil de toxicidad, y con eficacia comprobada. La solución ha sido la utilización de métodos terapéuticos que destruyan las células infectadas (físicos, químicos o quirúrgicos). En la literatura médica, múltiples publicaciones relatan terapias contra el VPH, pero lamentablemente se presentan escasos trabajos de seguimiento a largo plazo (19-22).

Jablonska (23), en una revisión de las terapéuticas tradicionales para los condilomas acuminados, señaló que la evaluación de las mismas es imprecisa, fundamentalmente porque en ocasiones, no es posible distinguir entre recaídas y reinfecciones. Además, la desaparición de las lesiones visibles, criterio utilizado generalmente para considerarlos exitosos, no garantiza la curación, en vista que la infección puede persistir en un estado de latencia. Este autor opina que en general, todos los tratamientos para

las verrugas genitales han sido considerados más o menos insatisfactorios, con tasas de recurrencias de 30 % a 70 % en períodos de seguimiento de 6 meses. En esa revisión se evaluaron la podofilina, la podofilotoxina, la crioterapia, el láser y el ácido tricloroacético, considerados de primera línea, y la electrocirugía, el 5-fluoracilo y el interferón, como técnicas de segunda línea. Otros autores han señalado las siguientes tasas de recurrencia: podofilina (21 % a 65 %), ácido tricloroacético (36 %), 5-fluoracilo (8 %), interferón intralesional (30 %), crioterapia (25 % a 39 %), CO<sub>2</sub> laser (6 - 49 %) y electrocirugía (19 % a 22 %) (24,25).

Con respecto a la respuesta de las lesiones vulvares por VPH al ser tratadas con imiquimod, se encontró una mejoría total de 96,7 %. Esta respuesta es considerada excelente al comparar con la señalada por otros autores. Czelusta y col. (26) realizaron una revisión de los principales estudios clínicos sobre inmunoterapia en las verrugas genitales. Señalan un porcentaje de respuesta completa con interferón, de

36 % a 63 % y de 37 % a 54 % para el imiquimod. Concluyen que el imiquimod es eficaz y bien tolerado. Perry y col. (27), en un estudio doble ciego, aleatorizado, encontraron una eliminación total de las lesiones entre 37 % y 50 %, y la eliminación parcial en 76 %, con imiquimod en crema al 5 %. Otros autores han reportado éxito con el uso de imiquimod entre 35 % y 56 % (16,28-36). Las más altas tasas de eliminación encontradas en la literatura son las señaladas por Gibs y col. (37) y Nelson y col. (38), que van desde el 55 % hasta el 85 %.

Para el año de seguimiento se obtuvo una curación de 83,3 % con recurrencia de 13,3 % y persistencia de 3,3 %. Las recurrencias señaladas con un esquema similar al utilizado en esta serie, van desde 8,8 % a hasta 23 % (16,27,28,34,35). El amplio rango es probablemente debido a diferencias en las definiciones, puesto que algunas series consideran como recurrencia la aparición de lesiones en períodos de tres, seis y doce meses después del tratamiento exitoso. En todo caso, se sabe que el virus puede estar presente en la capa basal del epitelio en un estado de latencia, por lo cual las recurrencias son comunes y el retratamiento puede ser necesario. Según Kazzi y col. (39) las recurrencias exceden al 50 % después de un año, independientemente de la técnica empleada, y pueden ser debidas a infección recurrente del contacto sexual, largo período de incubación del VPH, ubicación del virus en las capas superficiales de la piel, lejos de los linfáticos, persistencia del virus en los alrededores de la piel, folículos pilosos, y áreas no alcanzadas por la terapia, lesiones profundas, lesiones subclínicas o inmunosupresión subyacente.

La más baja tasa de recurrencias encontrada con imiquimod, puede explicarse por su mecanismo de acción. Se trata de un modificador de la respuesta inmune. El mecanismo exacto por el cual produce su efecto antiviral no es conocido. Sin embargo, está relacionado con sus propiedades inmunomoduladoras, a través de una inducción de citoquinas y por estimulación de la actividad citolítica antiviral mediada por células (40). También estimula la producción de interferón alfa, factor de necrosis tumoral e interleuquinas (IL) 1,6 y 8 (41). Es probable que al modificar la respuesta inmune, se obtenga un efecto más amplio que el producido por los agentes ablativos y que algunos de los mecanismos descritos antes como causantes de las recurrencias sean superados.

En relación con los efectos adversos, el medicamento demostró producir reacciones locales durante su aplicación en 66,7 % de los casos, las

mismas son bien toleradas por las pacientes, quienes no requieren abandonar el tratamiento ni presentan efectos colaterales severos. Del mismo modo, al suspenderse la terapia ocurrió una reducción en el número de pacientes con sintomatología atribuibles al producto, y se mantiene solo un 26,7 % de casos con síntomas leves. Edwards y col. (16) han señalado que, en orden de frecuencia, los efectos adversos descritos producidos por el imiquimod son eritema (59 %) edema (25 %) y erosión (24 %). En esta investigación predominó el dolor (30 %) y el ardor (16 %). Otros autores han señalado al prurito, el eritema, las erosiones, quemaduras, descamación, ulceraciones y dolor como las manifestaciones adversas más frecuentes (13,26-28,30). Hay un acuerdo entre los autores al señalar la ausencia de efectos sistémicos, y que las reacciones locales, si bien son frecuentes (hasta 67 % de los casos), son leves a moderadas y rara vez implican la suspensión de la terapia (16,26-28,30,34). Asimismo, la severidad parece estar relacionada con la concentración del fármaco y con la frecuencia del uso. Se han utilizado esquemas, con crema al 1 %, al 2 %, o con aplicaciones diarias, dos y hasta tres veces al día. El aumento en la frecuencia de aplicación no mejora el índice de curación y recurrencias, pero si está asociado con un incremento en los efectos adversos (32).

Hasta ahora, el tratamiento de las infecciones por VPH ha involucrado el uso de agentes ablativos, tales como escisión local, ablación química, crioterapia, entre otros. Estas modalidades no están exentas de efectos colaterales (24). Es más, su uso inadecuado puede producir daño tisular innecesario. El ácido tricloroacético es tal vez uno de los agentes más utilizados. Se ha señalado que aunque las pacientes experimentan dolor durante la terapia, no requieren abandonar la misma, sin embargo, se describen ulceraciones en 15,6 % y cicatrices permanentes en 5,8 % de las pacientes (42).

Otro agente utilizado con frecuencia es el 5-fluoracilo. Su uso prolongado puede producir dermatitis erosiva, dolor, prurito, irritación, sensación de quemadura, y dermatitis de contacto (39). La podofilina es un caso particular, porque no solo causa daño del tejido, sino que además puede ser absorbida sistémicamente y causar toxicidad neurológica (43). El interferón, por su parte, produce numerosos efectos adversos sistémicos cuando se administra vía intramuscular, incluyendo mialgias, fiebre y resfriado, además, síntomas gastrointestinales, alteraciones hematológicas y de los lípidos séricos (39).

Con respecto a las técnicas quirúrgicas, Gearhart

y col. (41), describen que tienen las ventajas de la erradicación total de las lesiones, generalmente en una sola sesión con una tasa de recurrencias menor a las encontradas con las modalidades médicas. Sin embargo, requieren anestesia local, más tiempo para la aplicación y equipos especializados. Por ello se recomienda su uso cuando hay grandes áreas afectadas, o en enfermedad refractaria.

El comportamiento de las lesiones resultó independiente de tales factores de riesgo. Además, el tipo de lesión y la ubicación de las mismas tampoco influyeron en la respuesta. Wilson y col. (44) han señalado que el mejor factor de predicción de la respuesta es el número de verrugas: se observa una eliminación más precoz cuando el número de verrugas es menor. Estos autores además describen que la eliminación de lesiones en no fumadores es más alta que en fumadores, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa por lo que se concluye que el tabaquismo tampoco parece tener ningún efecto sobre la respuesta. El volumen de las verrugas y su duración no afectan la evolución de las pacientes tratadas con otros métodos (45).

En algunas series se ha encontrado una mejor respuesta en mujeres que en hombres (34,40), efecto este no evaluado en esta investigación por la naturaleza de la institución, a la que solo asisten pacientes de sexo femenino.

La erradicación de las lesiones o la reducción de los síntomas constituyen el objetivo del tratamiento. La superioridad de una modalidad única no ha sido demostrada, ni se ha establecido una técnica ideal. Los factores que hay que considerar al decidir la terapia incluyen el tamaño de las lesiones, la morfología, el número y la ubicación anatómica de las lesiones, así como el costo, los efectos adversos, la preferencia del paciente y la experiencia del médico (41). O'Mahony (46) señala que la infección por VPH causa una significativa morbilidad psicológica y al considerar que muchas pacientes responden extremadamente bien a la aplicación ambulatoria de imiquimod, y que ellas prefieren el confort de la autoaplicación en el hogar, este debería constituir la primera línea a considerar en la mayoría de los casos, acompañado, claro está, por una detallada y tranquilizadora explicación a fin de reducir el efecto psicológico de esta condición.

Los resultados del presente estudio permiten concluir que imiquimod es eficaz en el tratamiento de la infección vulvar por VPH, con efectos adversos leves bien tolerados por las pacientes, con una elevada tasa de curación, y con bajas tasas de recurrencia y

persistencia.

Los autores expresan su agradecimiento al laboratorio Zuoz Pharma, por su contribución en la donación de las muestras, al Dr. Freddy Bello, por su colaboración en el análisis estadístico y al personal de enfermería y secretarías de los Servicios de Ginecología y de Anatomía Patológica, por su apoyo en la atención de las pacientes.

## REFERENCIAS

1. Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ. External genital warts: Report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts. *Clin Infect Dis*. 1998;27:796-806.
2. Jamison JH, Kaplan DW, Hamman R, Eagar R, Beach R, Douglas JM Jr. Spectrum of genital human papillomavirus infection in a female adolescent population. *Sex Transm Dis*. 1995;22:236-243.
3. Centers for Disease Control and Prevention, Division of STD/HIV Prevention. Annual Report. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 1994.
4. De Palo G. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Editorial médica Panamericana. 2ª edición. 1998.
5. Stone KM. Human papillomavirus infection and genital warts: Update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis*. 1995;20(Suppl 1):91-97.
6. Kataja V, Syrjänen S, Yliskoski M, Hippeläinen M, Väyrynen M, Saarikoski S, et al. Risk factors associated with cervical human papillomavirus infections: A case control study. *Am J Epidemiol*. 1993;138:735-745.
7. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis*. 1993;20:274-278.
8. Shah KV. Biology of human genital tract papillomaviruses. En: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ, editores. *Sexually Transmitted Diseases*. 2ª edición. Nueva York, NY: McGraw-Hill Inc; 1990.p.425-431.
9. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, Dobes WL, Dorner W, Goltz RW, et al. Guidelines of care for warts: Human papillomavirus. Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:98-103.
10. Chuang T-Y, Perry HO, Kurland LT, Ilstrup DM. Condyloma acuminatum in Rochester, Minn, 1950-1978. I. Epidemiology and clinical features. *Arch Dermatol*. 1984;120:469-475.
11. Kirby P, Corey L. Genital human papillomavirus infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1987;1:123-143.
12. Miller DM, Brodell RT. Human papillomavirus

- infection: Treatment options for warts. *Am Fam Physician*. 1996;53:135-143.
13. Beutner K, Ferenczy A. Therapeutic Approaches to Genital Warts. *Am J Med*. 1997;102:28-37.
  14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases, treatment guidelines 2002. *Morb Mortal Wkly Rep*. Atlanta: Dept. of Health and Human Services (US); 2002.
  15. Kraus SJ, Stone KM. Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Rev Infect Dis*. 1990;12(Suppl 6):620-632.
  16. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5 % imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human Papillomavirus*. *Arch Dermatol*. 1998;134:25-30.
  17. Slade HB, Owens ML, Tomai MA, Miller RL. Imiquimod 5 % cream (ALDARA). *Expert Opin Invest Drugs*. 1998;7:437-449.
  18. 3M pharmaceuticals. ALDARA (imiquimod) CREAM, 5 % Product monograph. 2004:1-38.
  19. Ministerio de Salud. Anuario de mortalidad 2004. Agosto 2005.
  20. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJJr, Franco EL, Moscicki AB, Palefsky JM, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papilloma virus related diseases. *Pediatric Infect Dis J*. 2006;25(Suppl):65-81.
  21. Fox PA, Tung MY. Human papillomavirus, burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6:365-381.
  22. Bigby M, Gibbs S. Warts. *Clin Evid*. 2005;14:2091-2103.
  23. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts). *Australas J Dermatol*. 1998;39(Suppl):2-4.
  24. Buck HW. Genital warts. *Clin Evid*. 2006;15:2149-2161.
  25. Concha M. Diagnóstico y terapia del virus de papiloma humano. *Rev Chil Infect*. 2007;24:209-214.
  26. Czelusta AJ, Evans T, Arany I, Tyring S. A guide to immunotherapy of genital warts: Focus on interferon and imiquimod. *BioDrugs*. 1999;11:319-332.
  27. Perry CM, Lamb HM. Topical imiquimod: A review of its use in genital warts. *Drugs*. 1999;58:375-390.
  28. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:230-239.
  29. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *Australas J Dermatol*. 1998;39:14-16.
  30. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF Jr, Douglas JM Jr, Spruance S, Owens ML, et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:789-794.
  31. Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, Owens ML. Topical imiquimod 5 % cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. *Sex Transm Dis*. 2003;30:124-128.
  32. Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM Jr, Brown DR, Smith M, Owens ML. HPV Study Group. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis*. 2001;28:226-231.
  33. Syed TA, Hadi SM, Qureshi ZA, Ali SM, Kwah MS. Treatment of external genital warts in men with imiquimod 2 % in cream. A placebo-controlled, double-blind study. *J Infect*. 2000;41:148-151.
  34. Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, Petersen CS, Aranda C, Aractingi S, et al. Imiquimod Study Group. Imiquimod 5 % cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts-results of an open-label, multicentre Phase IIIB trial. *Int J STD AIDS*. 2001;12:722-729.
  35. Vexiau D, Decuypère L, Moysse D, Aractingi S. Efficacy and safety of 5 % imiquimod cream in external genital warts: A 6 month follow-up evaluation. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:845-851.
  36. Moore RA, Edwards JE, Hopwood J, Hicks D. Imiquimod for the treatment of genital warts: A quantitative systematic review. *BMC Infect Dis*. 2001;1:3-9.
  37. Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD001781.
  38. Nelson L. The importance of patient and healthcare provider perceptions in the evaluation of imiquimod and other prior treatments for anogenital warts. *Int J STD AIDS*. 2002;13:29-35.
  39. Kazzi A, Rasha A, Hindiyeh H. Warts Genital. *E Medicine*. Jan 2007. Disponible en <http://www.emedicine.com/emerg/ TOPIC640.HTM>.
  40. Sauder DN. Immunomodulatory and Pharmacologic Properties of Imiquimod. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(Suppl):6-11.
  41. Gearhart P, Randall T, Buckley R, Higgins R, Cunha B, Band J, et al. Human Papillomavirus. *E Medicine*. Agosto 2012. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/219110-overview>.
  42. Taner ZM, Taskiran C, Onan AM, Gursoy R, Himmetoglu O. Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia. *J Reprod Med*. 2007;52:521-525.
  43. Shanley J. Papillomavirus. *E Medicine*. Aug 2007. Disponible en [www.emedicine.com/med/TOPIC1729.HTM](http://www.emedicine.com/med/TOPIC1729.HTM).
  44. Wilson JD, Brown CB, Walker PP. Factors involved in clearance of genital warts. *J STD AIDS* 2001; 12: 789 - 792.
  45. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: A randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med*. 1990;66:16-19.
  46. O'Mahony C. Genital warts: Current and future management options. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6:239-243