

Eficacia de Podofilina, Ácido Tricloroacético y Criocirugía en el tratamiento de las Verrugas Genitales Externas

Genital Warts treatment with Podophylin, Trichloroacetic Acid and Cryotherapy. Comparative Study

Dra. Lázara Alacán Pérez, Dra. Omara Lemus Cosme, Dra. Andreia Sarrat Lima Acevedo, Dra. Edilisa Moredo Romo

Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo. Hospital
Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez

RESUMEN

Las Verrugas Genitales son proliferaciones benignas de piel y mucosas resultado de la infección con el HPV 6 y 11 en el 95 % de los casos. El contagio depende de la localización de las lesiones, carga viral, grado y naturaleza del contacto y el estado inmunológico del individuo expuesto. El diagnóstico es clínico, de laboratorio e histopatológico. Clásicamente el tratamiento se basa en medidas no quirúrgicas y quirúrgicas. Dentro de las mismas se encuentran la Podofilina, el Ácido Tricloroacético y la Crioterapia, que son las más usadas en Cuba. Este trabajo tuvo como objetivo determinar la eficacia de estos tres tratamientos en esta enfermedad viral, realizándose un ensayo clínico monocéntrico entre noviembre de 2003 y mayo de 2005, con los pacientes con este diagnóstico clínico que acudieron a consulta de ITS del Hospital Manuel Fajardo de La Habana y que cumplieron con los criterios de inclusión. Se determinaron medidas de tendencia central y dispersión de variables cuantitativas, Ji Cuadrado de homogeneidad. Análisis de varianza de una vía. Se encontró homogeneidad en cuanto a edad y sexo en los tres grupos, así como tasas de curaciones altas para los tres tratamientos, por encima del 90 %. La Podofilina fue superior en cuanto a inocuidad. Las reacciones adversas y molestias referidas en los tres tratamientos, fueron los esperados y coincidentes con lo reportado en la literatura. Se concluye que son eficaces estas intervenciones en el tratamiento de la enfermedad.

Palabras Clave: Verrugas genitales, Podofilina, Ácido tricloroacético, Crioterapia, HPV 6 y 11.

ABSTRACT

Genital Warts are benign proliferation of skin and mucous membrane due to infection with HPV 6 and 11 in 95 % of cases. Contagious with the disease depend on the localization of lesions, the amount of virus, grade and type of contact and patient immunology system. The diagnosis is clinic and the laboratory (seric antibodies, inmunohistoquimical, ADN hibridation, biopsy, DNA or RNA viral nucleic acid or capsid protein of the virus). Treatment classically are divided into two groups: Chirurgical (Cryotherapy, Surgery, Criosurgery, Electrosurgery) and no Chirurgical (Podophyllin, Trichloroacetic acid, Interferón, Podofilox, Imiquimod, Bleomicine, Retinoic Ácid, etc.) The objective of this investigation was to evaluate the efficacy of the Podophyllin, Trichloroacetic acid and Cryotherapy in anogenitals warts treatment. We realized a Clinical Assay between years 2003 and 2005 at Manuel Fajardo Hospital, Dermatology Service. The Universe was composed by people who were suffering from anogenitals warts. They have to consent to participate in the investigation. The statistical analyses were descriptive and for homogeneity the Chi-square was the statistic method. The rate of cure was over 90 % in the three groups and Podophyllin was the most innocuous of the three. The side effects described for all treatment coinciding with the worldwide scientific reports

Key words: Genital Warts, Podophyllin, Trichloroacetic Acid, Cryotherapy, HPV 6 and 11.

INTRODUCCIÓN

Las Verrugas Genitales son proliferaciones benignas de piel y mucosa resultado de la infección con el HPV 6 y 11 en el 95 % de los casos. Mundialmente existen 600 millones de individuos infectados y 190 millones con infección clínica¹. En Cuba, de 1990 a 2003, se notificaron 83.521 casos.² El contagio depende de la localización de las lesiones, cantidad del virus presente, grado y naturaleza del contacto, y el estado inmunológico del individuo expuesto. Se transmite por vía sexual, vertical y fómites.^{3,4} El período de incubación oscila entre de 2 y 9 meses. Clínicamente se manifiesta como pápulas, vegetaciones o tumores, de superficie granulosa, húmedas, blandas; del color de la piel, rosado, grisáceo o pigmentadas. Son sésiles o pediculadas, puntiformes, pero pueden crecer y producir grandes masas con aspecto de coliflor. El diagnóstico se basa en la clínica, se complementa con la aplicación de ácido acético del 3 al 5% para lesiones subclínicas, se confirma por biopsia, anticuerpos séricos, inmunohistoquímica, ADN hibridación y descubrimiento de DNA o RNA o proteína de la cápside. Actualmente se utilizan pruebas diagnósticas comerciales (ViraPap, ThinPrepPap, Hybrid capture II).^{5,6} El tratamiento se divide en **no quirúrgico**: Podofilina (44 y 76 % de eficacia), Ácido Tricloroacético (42 y 86 %), Interferón (tópico, IL ó sistémico), Podofilox, Imiquimod tópico, Bleomicina IL, Ácido Retinoico, DinitroclorobenzenoDifenilciclopropenona, vacunas; y **quirúrgico**:

Crioterapia, Cirugía, Criocirugía, Electrofulguración. En Cuba los más usados son la Podofilina, el Ácido Tricloroacético y la Crioterapia.⁷⁻¹¹

Pregunta de investigación: ¿Cuál será la eficacia de la Podofilina, el Ácido Tricloroacético y la Crioterapia en el tratamiento de las verrugas genitales externas?

Como objetivo de éste estudio se propuso evaluar la eficacia de la Podofilina, el Ácido Tricloroacético y la Crioterapia en el tratamiento de las verrugas genitales externas.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Ensayo clínico monocéntrico

Período: 1/11/2010 al 2/05/2012

Lugar: Hospital Manuel Fajardo. Consulta Dermatología. ITS

Universo: Pacientes diagnosticados clínicamente de verrugas genitales en consulta ambulatoria

Muestra: pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión

1. >15 años
2. Hasta 5 lesiones en un área de hasta 10 cm²
3. No tratamiento previo,
4. VDRL y HIV realizado
5. Consentimiento informado firmado.

Asignación a los grupos: de forma aleatoria utilizando una tabla de números aleatorios. Se conformaron tres grupos.

Sesiones de tratamiento: Podofilina 25 % y ATA 85 % (1 vez semanal por 6 semanas). Crioterapia (equipo de spray con dos ciclos de congelación-descongelación con duración variable, 1 vez semanal, máximo 6 sesiones)

Análisis estadístico: Medidas de tendencia central y dispersión. χ^2 de homogeneidad. Análisis de varianza de una vía

RESULTADOS

La tabla 1 donde se analiza la edad media de los pacientes, según grupo de tratamiento se puede observar que existe similitud entre los grupos estudiados al existir una edad promedio de alrededor de 26 años. Para hallar esta media se aplicó la desviación estándar como método estadístico.

Tabla 1. Edad media de pacientes según grupos de tratamiento. Hospital Manuel Fajardo. 2003-2005

Edad (años)	Podofilina		ATA		Criocirugía	
	Media	DE*	Media	DE	Media	DE
	26.5	9.10	25.8	7.70	26.3	9.0

DE: Desviación Estándar

En la [tabla 2](#) se recoge la distribución de los grupos de tratamiento en cuanto al sexo de los pacientes, la cifra de ambos grupos fue bastante homogénea.

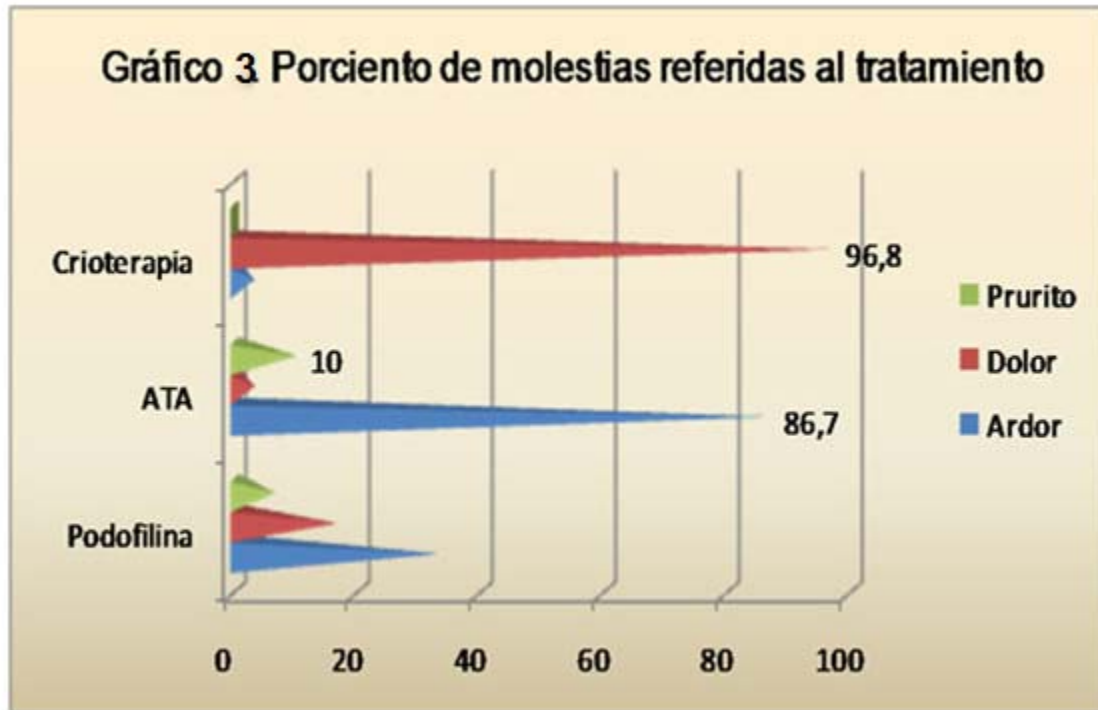
Tabla 2. Distribución de pacientes según sexo y grupos de tratamiento. Hospital Manuel Fajardo. 2003-2005

Tratamiento	Masculino		femenino	
	No.	%	No.	%
Podofilina	15	50	15	50
ATA	15	50	15	50
Criocirugía	15	48.4	16	51.6
Total	45	49.5	46	50.5

El [grafico 1](#) muestra el porcentaje de respuesta al tratamiento en relación a las diferentes modalidades terapéuticas empleadas, siendo de más del 80% en los tres grupos con una primacía del grupo tratado con Crioterapia con un 96,8% de respuesta muy buena.

Los efectos adversos presentados en cada grupo de tratamiento fue recogido en el [gráfico 2](#) siendo el grupo tratado con Crioterapia quien reporto hipocromía en el 80,6% de los pacientes existiendo reacciones adversas leves en las cuatro quintas partes de la muestra que conformaron el grupo, ninguno de los pacientes tratados con Podofilina mostraron reacciones.

Con relación a las molestias referidas por los pacientes con relación al tratamiento empleado, en el [grafico 3](#) se presenta que en el grupo tratado con Crioterapia el 96,8 % refirió sentir dolor y en grupo donde se empleó el ácido tricloroacético el 86,7% manifestó ardor, siendo los tratados con Podofilina los que mejor toleraron la variante terapéutica empleada.



DISCUSIÓN

En cuanto a la edad y sexo, los resultados son iguales a los encontrados en la literatura donde predomina esta ITS entre adolescentes y adultos jóvenes, principalmente en menores de 30 años,¹²⁻¹⁶ ya que este es el período en que biológicamente el ser humano tiene una relación sexual más activa unido a la necesidad de adquirir conocimiento y experiencia en ese aspecto, además de la poca percepción que poseen del riesgo de adquirir una ITS por lo que hacen poco uso del preservativo.¹⁶

Algunos estudios sugieren que la enfermedad es ligeramente más frecuente en mujeres en una proporción de 1,4:1.¹⁷⁻¹⁸

Resultados de diferentes estudios nos muestran una gran variabilidad de resultados y una única conclusión, la de que no existen diferencias importantes entre los diferentes tratamientos. Encontramos en la revisión bibliográfica respuesta de pacientes a la podofilina que varía entre el 30 y 79%,^(4, 19-22) la respuesta al ácido tricloroacético también es variable de 64 a 81%,^(4, 15, 16, 17, 23) y los resultados obtenidos con la criocirugía fueron entre 75 y 86%.^(4, 24, 16, 22, 24, 25)

De acuerdo a lo revisado podemos observar que la respuesta terapéutica de nuestros pacientes ha sido superior en todos los grupos de tratamientos.

El [gráfico 2](#) demuestra las reacciones adversas encontradas. En el grupo tratado con criocirugía la única reacción adversa fue la hipocromía en 25 pacientes (80.6%) y en el tratado con ácido tricloroacético ulceración en 3 pacientes (10%). No presentaron, fimosis, balanopostitis, edema importante, infección, necrosis, cicatriz y toxicidad sistémica (en pacientes en los que se utilizó la podofilina).

Los resultados encontrados concuerdan con diferentes estudios analizados. La hipopigmentación es una complicación común de la criocirugía y se debe a la sensibilidad térmica de los melanocitos los cuales son destruidos a temperatura de -5 a -10°C con una frecuencia de 80-90% y la ulceración por ácido tricloroacético varía de 10.5-30% y se debe a la naturaleza cáustica del químico. ^(22, 26, 27)

Se muestra en el [gráfico 3](#) las molestias recibidas durante el tratamiento, donde los pacientes tratados con podofilina 13 (43.3%) no las refirieron, 10 (33.3%) refirieron ardor, 5 (16.7%) dolor y 2 pacientes (6.7%) prurito. De los tratados con ácido tricloroacético, el 86.7% manifestó ardor, 10% prurito y 3.3% dolor; mientras que del 96.7% sometidos a criocirugía, solo el 3.2% refirió ardor.

De los tratamientos el único en que hubo pacientes que no refirieron alguna molestia fue en el grupo tratado con podofilina con 13 casos (43.3%).

Estos efectos son de cierto modo esperados debido a propiedades intrínsecas a la sustancias aplicadas, en criocirugía existe dolor pues en esta se provoca la congelación del tejido; al aplicar ácido tricloroacético sobre la lesión, este, por su acción cáustica produce quemaduras de la misma y por ende ardor y dolor, ya las molestias durante el uso de la podofilina son menos constantes y ausentes en menos pacientes. ^(5, 27, 28, 29)

CONCLUSIONES

Las verrugas genitales externas se presentaron en la población joven, en ambos sexos con igualdad y una edad media de 26 años.

La respuesta al tratamiento fue superior al 80 % en los tres, de ellos la Criocirugía fue el de mayor porcentaje, seguido de Podofilina y Ácido tricloroacético.

Los pacientes que recibieron podofilina no presentaron reacciones adversas y menos de la mitad refirió algún tipo de molestias, los que recibieron criocirugía presentaron hipocromía en un alto por ciento, mientras que de los tratados con ácido tricloroacético, algunos exhibieron ulceración. En los dos últimos grupos la mayor parte de los pacientes refirió alguna molestia durante el tratamiento, principalmente dolor con la criocirugía y ardor con el ácido tricloroacético.

Como recomendación sería prudente determinar el índice de recidivas con los diferentes tratamientos utilizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consenso de Papiloma Virus Humano (HPV) y Herpes Simplex Virus (HSV) Genital. [citado 9 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.sad.org.ar>
2. Dirección Nacional de Estadísticas. MINSAP. Cuba, 2009. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/cgibin/wxis/anuario/?IscScript=anuario/iah.xis&tag5001=mostrar^m1197&tag5009=STANDARD&tag5008=10&tag5007=Y&tag5003=anuario&tag5021=e&tag5022=2004&tag5023=1197>.
3. Douglas RL, Androphy EJ. Warts. In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS and Leffell DJ editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh Edition, New York, McGraw Hill Medical.2008.p.1914-1922.
4. Caused by Human Papillomavirus. Rockville, MD: National Press Office; June 8, 2006.p.06-77.
5. Virus del Papiloma Humano. [citado 9 Jul 2011]. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/virus_del_papiloma_humano/
6. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS and Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. Sex Transm Infect [Internet] 2011[citado 2012 Aug 12] [aprox. 1 p.];87:544-547. Disponible en: <http://bmj-sti.highwire.org/content/87/7/544.full?sid=d508dcd9-71d6-4211-9b13-44ddb00b67e8>
7. Zenelman V. Criocirugía en Dermatología. Revista Hospital Clínico Universidad de Chile. 2001; 12:15-18.
8. Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson PJ, Zhu X et al. Genital and extra-genital warts increase the risk of asymptomatic genital human papillomavirus infection in men.Sex Transm Infect 2011;87:391-395.
9. Informes Estadísticos del Centro Nacional de Control y Prevención de las ITS/VIH/SIDA. La Habana MINSAP 2005.
10. Bekkers RL, MassugerLF,Bulten J, Melcher WJ. Epidemiological and clinical aspect of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. Rev Med Virol, 2004; 14(21):95-105.
11. Solares M. diagnostico enfoque terapéutico de la infección por PVH. I Congreso de Patología Cervicaly Colposcopia. Conferencia. Habana 2004.
12. Chaung T, Brashaeear R. Warts, Genital [citado 9 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.emedicine.com>

13. Mungía MA. Eficacia del ácido glicirricínico activado, con relación al nitrógeno líquido, y a la combinación de ambos, en el tratamiento del condiloma acuminado en pacientes atendidos en el Centro Nacional de Dermatología [Tesis]. UNIVERSIDAD MACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA. UNAN-MANAGUA. 2006.
14. Desai S, Wetten S, Woodhall SC, Peters L, Hughes G, Solda K. Genital warts and cost of care in England. *Sex Transm Infect* 2011;87:464-468.
15. Woodhall SC, Jit M, Soldan K, Kinghorn G, Gilson R, Nathan M et al. The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. *Sex Transm Infect* 2011;87:458-463.
16. Abdullan AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing criotherpay (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis*. 1993 Nov-Dec; 20(6):344-5.
17. Clínica de Medicina Natural y Tradicional. Dr. Mario E. Dihigo. Matanzas. Uso del interferón Alfa en Enfermedades Virales por vía tópica. *Revista Médica electrónica* 2007; 6.p. 29.
18. Acevedo SL, Cosme L O Criocirugía en el Hospital Manuel Fajardo. 2003-2004. Poster. II Taller de Criocirugía. 2005.
19. Kinghorn GR, McMillan A, Mulcahy F, Drake S, Lacey C, Bingham JS. An open, comparative study of the efficacy of 0.5% podophyllotoxin lotion and 25%podophyllotoxin solution in the treatment of condylomata acuminata in males and females. *Int J STD AIDS*.1993; 4.p.194-9.
20. Hellberg D, Svarrer T, Nilsson S, Valentín J. Self-treatment of female external genital warts with 0.5% podophyllotoxin cream (Condyline) vs weekly application of 20% podophyllin solution. *Int J STD AIDS*. 1995; 6:257-61.
21. Menéndez M, Hernández M. Actualización de la Terapéutica Papilomavirus Humano. Terapia Convencional. *Revista cubana de Medicina* 2004; 1.p. 43.
22. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M et al. Cryotherapy compared with acid trichloacetic acid. *GenitourinMed*, 1987; 63: 390-2.
23. Nath D, Kumar B, Sharma K Vinod, Kaur I, Gupta R, MalhotraSarla. Comparison of podophyllin and TrichloroaceticAcidfor the Treatment of Genital Warts. [citado 9 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.ijdvl.com> 2004.
24. Simmond SPD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *Br J Vener Dis*, 1981;57:273-4.
25. Stone KM, Becker JM, Hagdua A and Kraus J. Treatment of genital warts: a randomized clinical trial comparing podophyllin, cryotheterapy and electrocautery. *Genitourin Med*, 1990; 66: 16-19.
26. Vozmediano JMF. Inconvenientes, efectos secundarios y contraindicaciones de la Criocirugía. *Perlas Frías*, 1996; 3:19-25.

27. Chaung T, Brashae R. Genital Warts [citado 9 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.emedicine.com>
28. American Social Healt Association-HPV Resource Center. Aug 2007 [citado 9 Jul 2011]. Disponible en: http://www.ashastd.org/hpv/hpv_lean_men.cfm.
29. Sénécal M, Brisson M, Maunsell E, Ferenczy A, Franco EL, Ratnam S et al. Loss of quality of life associated with genital warts: baseline analyses from a prospective study. Sex Transm Infect 2011;87:209-215.

Dirección de Contacto:

Dra. Lazara Alacan Pérez. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Auxiliar. Especialista de 1er y 2do grado en Dermatología Dirección particular: 15 # 954 entre 8 y 10. Plaza Teléfono: 8323919. e-mail: lazara.alacan@infomed.sld.cu