

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados de la encuesta aplicada sobre diagnóstico situacional de las infecciones del virus del papiloma humano en la región golfo-sur-sureste de México. Enfoque urológico

De Silva Gutiérrez A,¹ Castillo Peralta JA,¹ Pérez Evia CA,¹ Graham Vidal RL,¹ Izundegui Ordóñez A,¹ Vázquez Vázquez E,¹ Usla Irigoyen A,¹ Ávalos Ramón C,¹ Chávez Ceballos HU,¹ Carrillo Pérez JA,¹ Contreras López G,¹ García Figereo S,¹ De Alba Mayans A,¹ Domínguez Vidal G¹ y Alcocer Gaxiola B¹

RESUMEN

Objetivo: Presentar el diagnóstico situacional de las infecciones por VPH en pacientes masculinos de la región golfo-sur-sureste del país, evaluando los métodos diagnósticos y terapéuticos empleados.

Material y métodos: Durante el V Congreso Regional "Urogolfo 2006" se aplicó un cuestionario electrónico a 70 urólogos participantes de los estados de Veracruz, Puebla, Oaxaca, Chiapas, Campeche, Yucatán, Quintana Roo y Tabasco, evaluando la incidencia, el entorno psicoafectivo y de pareja, la metodología diagnóstica y la terapéutica empleada aun en condiciones específicas de presentación de la enfermedad.

Resultados: Las infecciones por VPH representan un 5 a 10% de las consultas urológicas. Menos del 40% de pacientes son referidos de manera formal. La efectividad otorgada a la prueba de ácido acético fue no mayor al 50%. A la citología de cepillado uretral y surco balanoprepucial, sólo 33% de los especialistas lo considera un método útil en lesiones subclínicas y 67% de los urólogos no la realiza. Ante sospecha de lesiones subclínicas, 90% respondió

SUMMARY

Objective: To present the situational diagnosis of the infections for VPH in patient masculine of the gulf-south-southeast region of the country evaluating the diagnoses methods and therapeutic employees.

Material and methods: During the V Regional Congress "Urogolfo 2006" we applicated an electronic questionnaire to 70 assisting urologists of the states of Veracruz, Puebla, Oaxaca, Chiapas, Campeche, Yucatan, Quintana Roo and Tabasco, evaluating the incidence, the psico-affective environment and of couple, the methodology in the diagnoses and the therapy employee still under conditions you specify of presentation of the illness.

Results: The infections for VPH represent a 5 to 10% of the urology consults. Less than 40% of patients it is referred in a formal way. The effectiveness granted to the test of acetic acid not went bigger to 50%. To the cytology of having brushed uretral and furrow alone balanoprepucial 33% of the specialists considers it an useful method in lesions subclínicas and 67% of the urologist doesn't carry out it. Before suspicion of lesions subclínicas 90% responded that PCR would use it looking for to iden-

¹ Colegio Tabasqueño de Urología. Con la colaboración de urólogos de los colegios urológicos de Yucatán, Quintana Roo, Campeche, Chiapas, Veracruz, Puebla y Oaxaca.

Correspondencia: Dr. Alfonso de Silva Gutiérrez. Venustiano Carranza 220, Centro, C.P. 86000, Villahermosa, Tabasco. Teléfonos y fax: 01(993) 312-4665 y 316-3500. Correo electrónico: adesilva2@prodigy.net.mx.

que utilizaría PCR buscando identificar posibles subtipos de alto riesgo y establecer un tratamiento. Es importante informar al paciente de los riesgos de dicha enfermedad. La electrofulguración es el método terapéutico más comúnmente empleado.

Palabras clave: virus del papiloma humano, hombre.

tify possible subtypes of high risk and to establish a treatment important. It's very important to comment with the patients the risks of this illness. The electrosurgery is the therapeutic method but commonly employee.

Key words: human papilloma virus, man.

INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH), pertenecen a la familia de papovavirus y son los responsables de la formación de verrugas en mucosas y piel en el área genital, algunos de estos virus, están implicados en la génesis del cáncer cervicouterino y del pene (oncogénicos). Estos virus epidermotróficos tienen un diámetro que oscila entre 50 y 55 nm y su genoma. El cromosoma viral del VPH es circular, de doble hélice y con un DNA de 7,900 pares de bases y 5.2 millones de daltons de tamaño. Todos los VPH presentan 7 genes de expresión temprana (E) y dos genes de expresión tardía (L), así como una región reguladora no codificada (LCR).^{1,2} Actualmente, podemos identificar a más de 90 genotipos distintos de VPH, de los cuales sólo 40 afectan el área genital en el humano pudiendo clasificarlos en virus de alto riesgo (oncogénicos), riesgo intermedio y de bajo riesgo (no oncogénicos).

La enfermedad (papilomatosis) se conoce desde la era helenística hace más de 2,500 años; sin embargo, el virus del papiloma humano fue descrito por Shope en papilomas de conejos en 1933, para posteriormente ser descrito en humanos.^{2,3} Actualmente la infección por VPH se considera un problema de salud pública debido a la alta prevalencia en personas con vida sexual activa, ya sea que se encuentre en sus etapas: latente o nuclear, subclínica o con manifestaciones de la enfermedad.⁴ Ahora bien, así como existen un gran número de individuos portadores del VPH sin conocerse infectados, también es cierto que debido al impacto de los efectos y consecuencias que conlleva la enfermedad, se ha producido justificadamente una desenfrenada carrera por diagnosticar y tratar toda posible infección por VPH, lo

que ha aumentado el número de reportes de casos falsos positivos y negativos.

Consideramos que la unificación de criterios diagnósticos y terapéuticos permitirá un mejor control de la enfermedad, recordando que ante la presencia de VPH no sólo se genera una lesión física en quienes la padecen sino que a su vez, puede verse afectada la relación de pareja y su entorno social con todas las implicaciones que esto representa, de tal modo, que un diagnóstico correcto y el manejo prudente y objetivo de dicha patología es el reto de los médicos tratantes.

El objetivo del presente trabajo es presentar un diagnóstico situacional del estado que guardan las infecciones por VPH en pacientes masculinos de la región golfo-sur-sureste de México, así como conocer las diferentes conductas diagnósticas y terapéuticas que emplean los urólogos en esta región, y así, proponer una guía para la infección genital por VPH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el V Congreso Regional "Urogolfo 2006" se aplicó un cuestionario electrónico a 70 urólogos participantes, provenientes de los estados de Veracruz, Puebla, Oaxaca, Chiapas, Campeche, Yucatán, Quintana Roo y Tabasco, con la finalidad de conocer el estado actual que guardan las infecciones por VPH. Para esto y en el ánimo de realizar un análisis minucioso, agrupamos las preguntas de una manera temática y secuencial, estableciendo para un primer grupo: el estudio de la incidencia de dicha patología en la consulta urológica y el entorno psicoafectivo y de pareja en el paciente.

Para el segundo grupo: se analizó la metodología diagnóstica y la eficacia de dichos métodos y para un tercer grupo: se preguntó sobre la terapéutica empleada ante situaciones específicas de presentación de la enfermedad. Las preguntas fueron resueltas mediante el sistema electrónico Digivox^{MR} a través de un formato de respuestas de opción múltiple o por contestación directa de sí o no, con lo que se lograba cubrir el objetivo de la pregunta y permitió poder objetivar de manera rápida y eficaz el resultado de la misma, de una manera más homogénea evaluada en porcentajes.

RESULTADOS

Grupo 1. Incidencia y entorno de pareja

Las infecciones por VPH representan entre 2 a 10% de las consultas urológicas en la región golfo-sur-sureste del país. Sólo entre 10 a 40% de dichos pacientes, son referidos por el ginecólogo de manera formal al detectarse en la pareja una probable infección por VPH. El 60% restante acude por situaciones tales como haberse detectado alguna "lesión o verruga" en el área genital, o por la preocupación de haber contraído alguna enfermedad de transmisión sexual aun sin mostrar evidencia clínica de ésta, o bien, siendo impulsados por la existencia de conflictos en su relación de pareja ante un diagnóstico de infección por VPH en la mujer.

Se reportó que en 70% de las veces existe algún grado variable de afectación de la relación de pareja y que en 40% de estos casos, ameritan de algún apoyo de psicoterapia comúnmente proporcionada por el mismo urólogo en los casos leves.

Grupo 2. Del diagnóstico y su metodología

En 30% de los pacientes que son referidos se ha realizado una "penoscopia" previo a la valoración del urólogo, siendo ésta, ofertada como método de certeza diagnóstica en infección por VPH. Para 85% de los urólogos encuestados, la "penoscopia" no se considera un método de certeza o confiabilidad diagnóstica.

Sólo 33% de los encuestados considera útil a la citología de fase líquida obtenida por cepillado del surco balanoprepucial y meato uretral en ausencia de lesiones clínicamente demostrables y para el 66% no tiene ninguna utilidad.

Con relación al estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 70% de los urólogos encuestados le otorga una sensibilidad y especificidad de entre 90 al 100% y para el 30% restante de los especialistas, la prueba cuenta con un 60 a 80% de efectividad, respectivamente.

Menos del 20% de los pacientes referidos cuentan, previo a su consulta urológica, con un estudio de PCR o de captura de híbridos.

No fue homogéneo el criterio de realizar PCR ante la presencia de lesiones clínicamente compatibles con VPH, ya que 60% de los urólogos, considera que en todos los casos deberá de realizarse para identificar y clasificar el subtipo viral, mientras que para el 35% restante sólo lo realiza ante la evidencia de recidiva de la lesión y 5% no lo considera indispensable ante la evidencia clínica de una verruga genital (**figura 1**).

Por lo anterior y a pregunta expresa, se consideró que hasta en 45% de las veces puede existir discordancia entre el diagnóstico presuntivo de envío y el diagnóstico definitivo del urólogo tratante, en aquellos pacientes con sospecha de infección por VPH, pero sin evidencia clínica de lesiones demostrables.

Grupo 3. Del tratamiento

El 60% de los urólogos encuestados, considera a la ablación quirúrgica la mejor opción terapéutica de las lesiones externas y del meato uretral, antes que la aplicación de alguna sustancia química que produzca daño citotóxico (**figura 2**).

Situaciones específicas:

1. Ante un caso de enfermedad subclínica con prueba de PCR positiva y reporte de subtipo de bajo grado obtenido por cepillado uretral, 66% ofrece vigilancia, 18.9% instila 5-fluracilo, 11.3% administra imiquimod y 3.8% respondió que electrofulgura los bordes del meato uretral.
2. En el caso de paciente clínicamente sano con reporte de PCR positivo a VPH de alto grado en muestra obtenida de cepillado uretral, 42.4% instila 5-fluracilo, 25.4% aplica imiquimod a pesar de no estar estandarizado su uso en mucosa, 11.3% realiza electrofulguración de la mucosa meatal a baja intensidad y 22% considera sólo dar vigilancia.

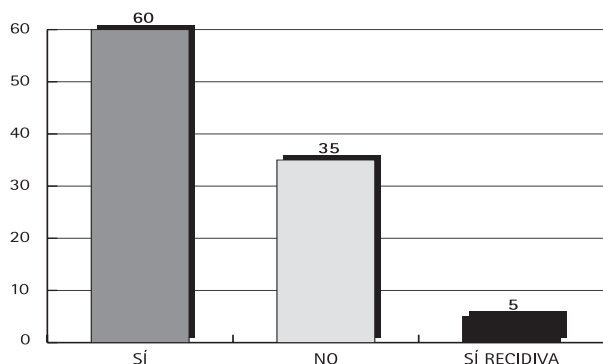


Figura 1. Porcentajes de urólogos en la región que realiza la prueba de PCR con lesiones clínicamente positivas.

- En presencia de una lesión detectada por endoscopia en uretra posterior, 47.5% realiza fulguración selectiva, 30.5% aplica 5-fluracilo intrauretral, 10.2% las trata con láser y 11.9% no realiza ningún tratamiento, sólo vigilancia.
- Finalmente, 80% de los urólogos encuestados, reporta haber visto lesiones dérmicas en genitales causadas por el uso de 5-fluracilo, 60% secundarias al uso de imiquimod.

ANÁLISIS

Sin lugar a dudas, día con día será más frecuente enfrentarnos a esta patología y la toma de decisiones en el quehacer cotidiano siempre será fundamental. Por otro lado, a pesar de los conocimientos ya obtenidos con relación a la fisiopatología de las enfermedades causadas por los VPH, aún nos quedan muchas interrogantes al respecto.

La gravedad de las infecciones por VPH se transpola a un problema de salud pública con diversos enfoques o matices; ya que no sólo se ha posicionado como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, sino que además, está plenamente involucrada en la génesis del cáncer cervicouterino,⁵⁻⁸ el cual lamentablemente en nuestro país continúa siendo la primera causa de muerte por neoplasias en la mujer. De igual modo, también se ha descrito la asociación del VPH con el cáncer de pene,^{9,10} de forma tal, que consideramos que el manejo del médico tratante deberá de seguir lineamientos muy precisos.

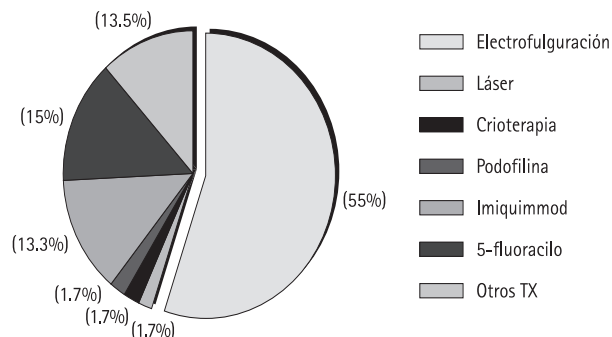


Figura 2. Tratamiento empleado en lesiones externas y meato uretral.

En el abordaje inicial deberá ser prudente, responsable y respetuoso, ofreciendo toda la información pertinente y enfocada al tratamiento específico de la enfermedad, sin violentar el entorno de la dinámica social y de pareja de nuestros pacientes, pues no debemos perder de vista que el periodo de latencia de la enfermedad es muy variable.

Siempre será recomendable que exista una estrecha comunicación con el ginecólogo responsable del tratamiento de la pareja, lo que permitirá ofrecer un mayor porcentaje de éxito en el manejo integral de la pareja.

Es bien conocido el hecho de que muchas de las veces sólo tratamos los sitios donde existen manifestaciones de la enfermedad; sin embargo, debemos recordar que este virus epidermotrófico, sólo se multiplica en el núcleo de la célula infectada y no se disemina por vía sanguínea, pudiendo la enfermedad estar limitada a los sitios de infección inicial,^{11,12} situación que es digna de tomarse en cuenta en virtud de que si bien no podemos asegurarle a nuestro paciente la curación de su enfermedad, tampoco podemos categóricamente asentar que no puede quedar libre de enfermedad una vez tratado, recordando siempre la importancia de la vigilancia posterior.

En relación con los métodos diagnósticos utilizados, consideramos que el diagnóstico no se debe basar sólo en criterios morfológicos (colposcopia o penoscopia con prueba de ácido acético con o sin aumento en la visión), citológicos o histopatológicos, como lo son: la presencia de coilocitos,

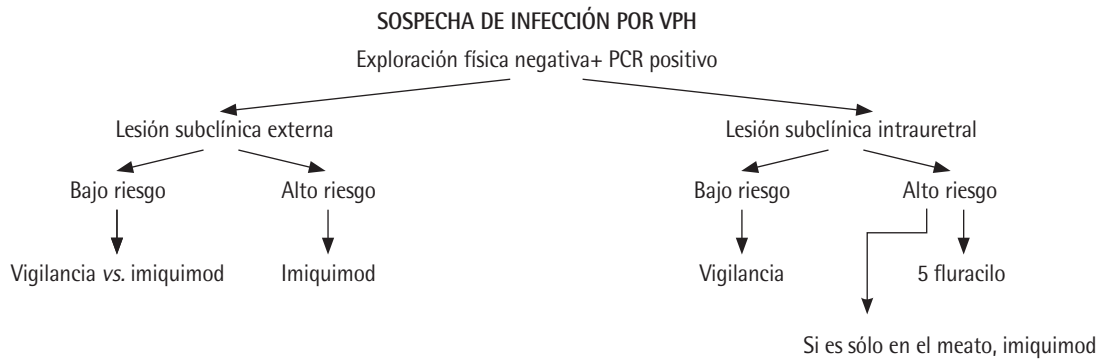


Figura 3. Ruta de tratamiento ante la ausencia de lesiones clínicas.

disqueratosis o metaplasia escamosa (signos indirectos de la presencia del virus), ya que no son 100% específicos de la enfermedad, existiendo un alto porcentaje de resultados falsos positivos o falsos negativos. Diversos estudios que evalúan a la penoscopia y a la citología reportan una sensibilidad entre 48 a 52% y una especificidad que va del 65 al 98%.¹³⁻¹⁵

En el criterio de análisis del grupo encuestado, se considera que existen lesiones subclínicas y de fase latente o nuclear que no podrán ser detectadas (falsos negativos), de igual modo pueden existir áreas dérmicas genitales marcadas como ceropositivas sin ser originadas por VPH (falsos positivos), razones por lo cual les otorgan una sensibilidad y especificidad menor al 50% en fase subclínica.¹⁶⁻¹⁹

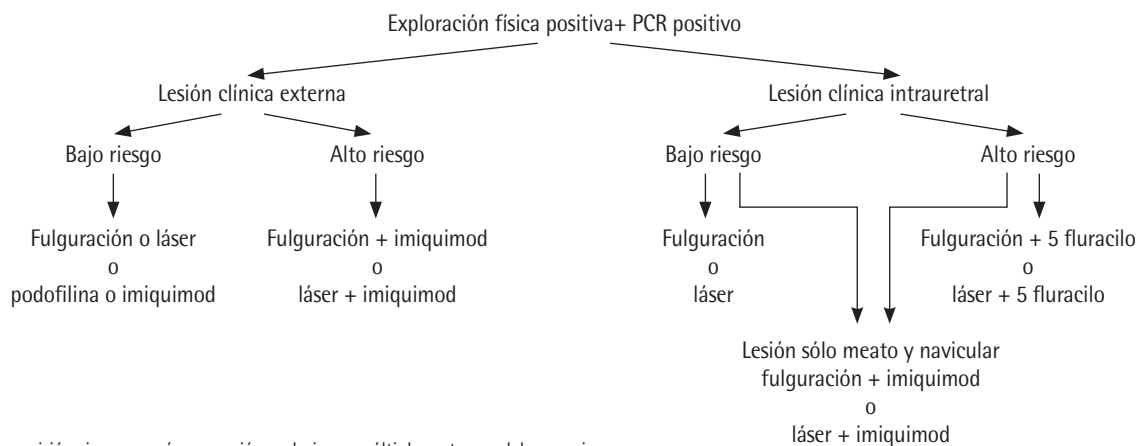
Por tal motivo, consideramos que debemos ofrecerle al paciente la posibilidad de detectar el virus de manera específica y esto se logra a través de los estudios de biología molecular, ya sea por PCR o captura de híbridos. Recordando además que PCR, ofrece la identificación de un número importante de subtipos virales involucrados y con una sensibilidad y especificidad mayor al 90%. Los resultados del presente análisis demuestran que 70% de los urólogos encuestados le otorga una sensibilidad y especificidad de entre 90 al 100% y para el 30% restante de los especialistas ésta tiene entre 60 a 80% respectivamente, esto se explica en el hecho de que el tomar una muestra de un sitio no afectado no ga-

rantiza que no se tenga la infección, además de existir siempre la posibilidad de existir subtipos no identificados. A pesar de todo, se considera a la PCR el mejor método diagnóstico disponible en la actualidad y deberá de ser realizado ante la sospecha subclínica de la enfermedad o al tener una enfermedad clínicamente demostrable para identificar el subtipo viral y el impacto real de la enfermedad (riesgo: bajo, intermedio o alto).

Finalmente, el urólogo se enfrenta a los posibles cuestionamientos y que éstos a su vez pudieran ser muy discutibles: ¿todos los casos son tributarios de tratamiento?, ¿cuál es el mejor tratamiento para mi paciente?, ¿puedo y debo tratar todos los subtipos por igual?, ¿debo practicar uretroscopia a todos mis pacientes y cuándo debo realizarla?

La dificultad de responder a estas preguntas, se basan en las distintas directrices que toma la infección por VPH. Consideramos que dada la relevancia que existe entre la asociación de cáncer cervicouterino y de pene al existir la presencia de VPH de alto riesgo, siempre será necesario realizar algún tipo de tratamiento intentando erradicar la enfermedad aun cuando ésta se encuentre en fase subclínica. Para los distintos panoramas de presentación de la infección presentamos una propuesta de manejo en las figuras 3 y 4.

En respuesta al segundo cuestionamiento, exponemos que a pesar de los esfuerzos, lamentablemente no existen tratamientos que garanticen la curación de la enfermedad y la gama de opciones



*La circuncisión siempre será una opción en lesiones múltiples externas del prepucio.

*La prueba de ácido acético deberá realizarse para evidenciar mejor posibles lesiones.

Figura 4. Ruta de tratamiento en Infección clínica demostrada.

que pueden ser ofertadas es muy variable. La mayoría de los urólogos en los casos de lesiones externas o del meato uretral nos encontramos más familiarizados con la realización de la ablación por medio de electrocauterización o láser, más que con la aplicación tópica de sustancias químicas citolíticas o de respuesta inmunológica (cuadro 1), por tanto, creemos que en los casos de infección por virus de alto grado, después de la ablación del condiloma y una vez regenerada la zona a las 3 semanas, sería conveniente reforzar el tratamiento con el uso de algún medicamento inmunomodulador como podría ser el imiquimod.²⁰⁻²²

El uso de BCG también ha sido descrito en enfermedad recurrente tanto en aplicación tópica externa como en instilación intrauretral (1 x semana x 6 semanas) después de ablación física de las lesiones existentes logrando reducir la recurrencia,²³ al igual que el uso de interferón alfa 2a y alfa 2b en aplicación intrauretral considerando la seguridad y efectividad de su uso; sin embargo, su alto costo y la poca experiencia con su uso hacen que no sea un tratamiento de primera línea.^{24,25} No se hicieron comentarios por los encuestados.

La crioterapia de la cual se ha probado con creces su utilidad, no es un método de manejo habitual por el urólogo y por tanto, la mayoría de nosotros carecemos de experiencia en el manejo de pacientes del sexo masculino aunque también ha sido descrito.²⁶ Consideramos que la uretroscopia

deberá realizarse sólo en los casos que se obtenga un resultado de PCR positivo en meato uretral o ante evidencia de lesiones clínicamente demostrables a dicho nivel, pero sólo después de 3 semanas de haber realizado el tratamiento de las mismas, para minimizar el riesgo de siembras por arrastre con el paso del cistoscopio.

La fulguración con electrodo de punta fina o la aplicación de láser pudieran ser tratamientos de elección ante la evidencia de una lesión demostrada en la uretroscopia; teniendo como alternativa instilar de forma subsecuente 5-fluoracilo en las lesiones de alto riesgo. Es importante señalar el hecho de que la ausencia de lesiones endoscópicamente visibles, no excluye la posibilidad de tener VPH en cualquier segmento de la uretra, por lo que el realizar una PCR en orina para buscar lesiones de alto riesgo que justifican su tratamiento puede ser de utilidad.

Para tal situación, el 5-fluoracilo ha sido el fármaco más utilizado a pesar del alto índice de efectos secundarios que por su aplicación genera, como se reporta en el presente estudio. Recientemente han sido descritos con resultados prometedores el uso del ácido 5-aminolevulínico después de la realización de uretroscopia fluorescente (fototerapia) en el tratamiento de estas lesiones;^{27, 28} sin embargo consideramos que se necesita de un mayor número de reportes para poder evaluar sus resultados.

Cuadro 1. Opciones terapéuticas en infección por VPH

Ablación quirúrgica	Aplicación tópica
	<i>Sustancia citotóxica</i>
Electrobisturí	Podofilina / Podofilotoxina
Láser CO2	5-fluracilo
Láser Nd-YAG	Ac. tricloroacético
Corteen frío	<i>Inmunoterapia</i>
Crioterapia	Imiquimod
	Interferón alfa

CONCLUSIONES

Debemos considerar qué lesiones subclínicas en fase latente de bajo grado no siempre serán tributarias de tratamiento, por el contrario, todas las lesiones de alto riesgo deberán recibir tratamiento.

La prueba de ácido acético en la penoscopia deberá de realizarse para orientar hacia áreas sospechosas y poder tomar una muestra de PCR más dirigida, sin embargo, debemos de considerar que la ausencia de áreas sospechosas no excluye la necesidad de realizar el estudio para confirmar la presencia del VPH y conocer el grado del virus.

Son múltiples las opciones terapéuticas que podemos ofrecer como urólogos a nuestros pacientes, lo que se refleja en la diversidad de tratamientos reportados.

Finalmente, recordar que el manejo objetivo y prudente de los casos beneficia a una sociedad por demás afectada. Para esto, debemos de tomar en cuenta que la prevención por medio de la campañas intensivas de educación sexual, el lograr reducir los índices de promiscuidad, incentivar el uso del preservativo, promover la aplicación de las vacunas en todos los individuos en riesgo de contraer la enfermedad y continuar realizando estudios de citología y colposcopia cada 6 meses en nuestra población sexualmente activa y en riesgo, son las únicas armas reales con las que contamos ante la presencia de un "enemigo oculto" y altamente peligroso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med.* 1997;102(5A):9-15.
2. Gomez Garcia I, Gomez Mampaso E, Conde Somoza S, Maganto Pavon E, Navio Niño S, Allona Almagro A. Infection for papillomavirus in the man. Current state. *Actas Urol Esp.* 2005;4(29):365-72.
3. Ponce I, Sebastián J. Cáncer de cérvix. ¿Enfermedad oncológica o enfermedad infecciosa? *Prog Obst Gynecol.* 2001;44:284-286.
4. Mark Shiffman, MD, and Phillip E. Human papillomavirus. Epidemiology and public health. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2003;127:8, 930-930.
5. Stoler MH. A brief synopsis of role of human papillomavirus in cervical carcinogenesis. *Am J Obst and Gynecol.* 1996;175(4 Pt-2):1091-1098.
6. Berumen J, Unger ER, Casas L, Figueroa P. Amplification of human papillomavirus types 16 and 18 in invasive cervical cancer. *Hum Pathol.* 1995;26(6): 676-81.
7. Bosh FX, Manos M, Muñoz N, Sherman M, Jansen M, Peto J *et al.* Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(11):796-802.
8. Hawes SE, Kiviat NB. Are genital infectious and inflammation cofactors in the pathogenesis of invasive cervical cancer? *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1592-1593.
9. Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: I. Basic science and role in penile cancer. *BJU int.* 1999;84(Suppl. 5):579-86.
10. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TE, Espy MJ. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, *in situ*, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol.* 1995;154(3): 1024-1029.
11. Puig TLM: 12^a. Reunión Anual de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia conjunta con el "HPV Clinical Workshop". Barcelona 21-23 de julio, 2000 Boletín de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. En <http://www.aepcc.org>.
12. Consenso la infección por papilomavirus. Asociación Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española de Citología, Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. En <http://www.aepcc.org>.
13. Wikstrom A, Hedblad MA, Johanson B, Kalantari M, Syrjanen. The acetic acid test in evaluation of sub-clinical genital papillomavirus infection. A comparative study on penoscopy, histopathology, virology

- and scanning microscopy findings. *Genitourin Med.* 1992;68:90-99.
14. Cardamakis E, Kotoulas IG *et al.* Peoscopic diagnosis of flat condyloma and penile intraepithelial neoplasia clinical manifestation. *Ginecol Obst Invest.* 1997; 43(4):255-60.
 15. Frega A, French D, Pace S, Maranghi L, Palazzo A, Iacovelli R *et al.* Prevalence of acetowhite areas in male partners of women affected by HPV and squamous intra-epithelial lesion (SIL) and their prognostic significance. A multicenter study. *Anticancer Res* 2006; 26(4B):3171-4.
 16. Suarez Moya A, Esquivias Gomez JJ, Vidart Aragon JA, Picazo de la Garza J. Detection and typing by molecular biology of human papillomavirus in genital samples. *Rev Esp Quimioter.* 2006;19(2):161-6.
 17. Curiel VJ, Lozada MR, Berumen J, Briones J, Catarino A. Detección citológica de virus de papiloma humano y su correlación con PCR. Estudio prospectivo de 55 casos. *Rev Mex Patol Clin.* 1999;46(2):74-78.
 18. Canadas MP, Lloveras B, Lorinz A, Ejarque M, Font R, Bosch FX. Assessment of HPV detection assays for use in cervical cancer screening programs. *Salud Pública Mex.* 2006;48(5):373-8.
 19. Kodner C, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician.* 2004;70(12):2335-42.
 20. Maldonado AM, Castellanos LJ, Cano EM, Enríquez LJ. Infección intrauretral por virus del papiloma humano. Informe de un caso tratado con imiquimod y revisión de la literatura. *Rev Mex Urol.* 2006;66(3):135-38.
 21. Hernandez QT, Illanes AB, Salas LN, Alarcón RC, Hernandez VM. Assessment of treatment with imiquimod in persistent infection by human papillomavirus with the polymerase chain reaction method. *Ginecol Obst Mex.* 2006;74(6):317-26.
 22. Dirschka T, Krahel D, Oster-Schmidt C. Multifocal penile intraepithelial neoplasia-targeted treatment with imiquimod. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(7): 559-62.
 23. Bohle A, Doehn C, Kausch I, Jocham D. Treatment of recurrent penile condylomata acuminata with external application and intraurethral instillation of bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 1998;160(2):394-6.
 24. Levine LA, Elterman L, Rukstalis DB. Treatment of subclinical intraurethral human papilloma virus infection with interferon alfa-2b. *Urology.* 1997;50(2): 317.
 25. Cardamakis E, Kotoulas IG, Metalinos K, Mantouvalos H, Relakis K. Treatment of urethral condylomata acuminata or flat condylomata with interferon alfa-2a. *J Urol.* 1994;152(6Pt1):2011-3.
 26. Barrasso R, Poli F, Pouget F, Revuz J. Treatment of genital papillomavirus lesions. *Presse Med.* 1991;20 (25):1171-5.
 27. Schneede P, Munch P, Wagner S, Meyer T, Stockfleth E, Hofstetter A. Fluorescence urethroscopy following instillation of 5-aminolevulinic acid: A new procedure for detecting clinical and subclinical HPV lesions of the urethra. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(2):121-5.
 28. Wang XL, Wang HW, Wang HS, Xu SZ, Liao KH, Hillemanns P. Topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol.* 2004;151 (4):880-5.