

Caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica de pacientes con condiloma acuminado

Clinical, epidemiological and therapeutics characteristics of patients with condyloma acuminatum

Israel Alfonso-Trujillo,¹ Pedro Antonio López-Saura,² Dalia Cazarez-Pérez,¹ Teddy Osmín Tamargo-Barbeito,¹ Yamelys Hernández-Pavón,¹ Merly Puig-Pérez³

RESUMEN

OBJETIVO. Caracterizar desde el punto de vista epidemiológico, clínico y de respuesta terapéutica a los pacientes con condiloma acuminado (CA) en la consulta protocolizada del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (HCQHA) **PACIENTES Y MÉTODO.** Estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo, en 219 pacientes con CA del Servicio de Dermatología del HCQHA en el período 2009-2013, para su caracterización clínico, epidemiológica y de los tratamientos recibidos. Se determinaron variables epidemiológicas (edad, sexo, color de la piel, estado civil, grado escolaridad, ocupación, hábitos tóxicos, orientación y conducta sexual), características clínicas de las lesiones y tratamientos y respuesta a estos. **RESULTADOS.** Predominaron los pacientes menores de 20 años, trabajadores, solteros, heterosexuales, del sexo masculino, piel blanca, de nivel escolar preuniversitario, con conducta sexual muy promiscua y prolongado tiempo de evolución de la enfermedad asociado a gran área de afectación y a elevado número y tamaño de las lesiones. Los tratamientos utilizados fueron radiocirugía, podofilina al 25 %, ácido tricloroacético al 80 %, 5-fluorouracilo (crema), criocirugía, interferón- α 2b humano recombinante (3×10^6 UI) por vía intramuscular e interferón- α 2b humano recombinante (3×10^6 UI) por vía subcutánea más criocirugía. Significativa mayor respuesta y significativo menor porcentaje de recidivas ($p < 0,001$) se observó en los pacientes tratados con el interferón asociado a la criocirugía. **CONCLUSIONES.** El CA predominó en adolescentes y adultos jóvenes, solteros, heterosexuales, del sexo masculino, nivel escolar preuniversitario, con conducta sexual promiscua. Los mayores porcentajes de respuesta al tratamiento y los menores porcentajes de recidiva se lograron con el interferón alfa adyuvante a la criocirugía.

PALABRAS CLAVE. Condiloma acuminado; Papiloma virus humano.

ABSTRACT

BACKGROUND. A literature review revealed few studies with clinical, epidemiological and therapeutics characteristics of patients with condyloma acuminatum. **PATIENTS AND METHOD.** We performed a descriptive, ambispective study in 219 with condyloma acuminatum, attended in the dermatology department of the Hermanos Ameijeiras Hospital between January 2009 and December 2013. The aim was to obtain the patients' clinical and epidemiological characteristics and to know the received treatment and their therapeutic efficacy.

Were determined different epidemiological variables, such as: age, sex, skin color, civil state, schooling, occupation, toxic habits, behavior and orientation sexual; the clinical characteristics of the lesions; and were evaluated the received treatments and their response. **RESULTS.** The most frequents clinical and epidemiological characteristics of patients were masculine, single, workers, white skin color, younger than 20 years old, heterosexual orientation and promiscuous behavior with very large evolution's time of the illness associated to big affected area and high number and size of the lesions. The received treatments were: radiosurgery, 25 % podophyllin resin, 80 % trichloroacetic acid, topical 5-fluorouracil (5 % cream), cryosurgery, intramuscular interferon- α 2b (3×10^6 IU) and subcutaneous application of interferon- α 2b (3×10^6 IU) three times a week plus fortnightly application of cryosurgery. Statistically significant better response and lower relapse rates (p

1. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (HHA). La Habana, Cuba.
2. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba.
3. Estudiante de Medicina. Facultad Ciencias Médicas 10 de Octubre. La Habana, Cuba.

< 0,001) were found in the patients who received subcutaneous application of interferon- α 2b (3×10^6 IU) 3 three times a week plus fortnightly application of cryosurgery. **CONCLUSIONS.** To know the therapeutic efficacy and the patients' clinical, epidemiological characteristics allow improved patient management.

KEY WORDS. *Condyloma acuminata; Human papillomavirus.*

INTRODUCCIÓN

El condiloma acuminado (CA) es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente que existe. A nivel mundial hay más de 630 millones de infectados con el virus del papiloma humano (VPH) y más de 190 millones con enfermedad clínica.¹⁻³ Existe subregistro de la enfermedad por la presencia de casos asintomáticos (subclínicos), otros están en período de latencia y otros ya se encuentran con neoplasia intracervical.⁴⁻⁶

El CA provoca gran repercusión social, económica, laboral y anímica en los que lo padecen. Induce gran daño emocional, que tienen como resultado conflictos muy graves en la autoestima, destrucción de la relación con la pareja y dificultades para iniciar una nueva relación.

Pocos estudios permiten conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con CA. Su conocimiento sería útil para luego en un futuro poder incidir sobre estas con vistas a la disminución y erradicación de la enfermedad.

Por todo lo expuesto anteriormente, el presente estudio tiene como objetivo caracterizar desde el punto de vista epidemiológico, clínico y de respuesta terapéutica a los pacientes con CA en la consulta protocolizada del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (HCQHA).

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo, en el servicio de Dermatología del HCQHA en el período 2009-2013.

El universo quedó constituido por los pacientes residentes en Cuba, que acudieron a las consultas del servicio de Dermatología del HCQHA con diagnóstico de infección VPH en región anogenital ya sean de reciente debut o que no hayan respondido a los tratamientos impuestos y según los siguientes criterios:

Se tuvo en cuenta los siguientes criterios diagnósticos:

- ▲ Clínico: cualquier número de lesiones en forma de verrugas aisladas o en placas, con superficie elevada y áspera con aspecto de coliflor, que se localicen en los genitales externos, región perianal y cara interna de los muslos.

- ▲ Biopsia: poca hiperqueratosis, paraqueratosis y acantosis intensas; vacuolización en los elementos de la capa de células espinosas; infiltración linfocítica ligera a moderada en la dermis.

Criterios de inclusión.

- ▲ Pacientes de cualquier sexo y color de piel que cumplan con los criterios diagnósticos de CA, localizados en genitales externos, región perianal y cara interna de los muslos.
- ▲ Edad entre 16 y 60 años.

Criterios de exclusión.

- ▲ Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.

La muestra quedó conformada por todos los pacientes que acudieron al servicio de Dermatología en el período comprendido entre 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2013 y que cumplieron con los criterios antes expuestos.

VARIABLES EVALUADAS

Características demográficas

- ▲ Edad: según años cumplidos en el momento del estudio.
- ▲ Color de la piel: según inspección física y se clasificó en blanco o no blanco.
- ▲ Sexo: según sexo biológico y se clasificó como masculino o femenino.
- ▲ Grado de escolaridad: según el último grado terminado referido por el paciente; se clasificó como primaria, secundaria, preuniversitario o universitario.
- ▲ Estado civil: según refirió el paciente; se clasificó como soltero, divorciado, casado o viudo.
- ▲ Ocupación: según refirió el paciente; se clasificó como estudiante, trabajador, jubilado y sin ocupación.

Hábitos tóxicos

Hábitos tóxicos: se registraron el consumo de café, cigarrillos, alcohol y la cantidad que se consume.

Orientación sexual y número de parejas sexuales en el último año.

Orientación sexual: se recogió la que refirió el paciente. Se clasificó como sigue:

- ▲ heterosexual: Orientación sexual caracterizada por el deseo y la atracción hacia personas del sexo opuesto.
- ▲ homosexual: Orientación sexual y se define como la interacción o atracción sexual, afectiva, emocional y sentimental hacia individuos del mismo sexo.

▲ bisexual: Orientación sexual que involucra atracción física y/o romántica hacia individuos de ambos sexos.

Número de parejas sexuales: se recogió la cifra que refirió el paciente, cuantitativamente en el último año.

Promiscuidad: se consideró como tal más de 5 parejas sexuales en el último año.

Antecedentes patológicos personales

Antecedente de otras enfermedades producidas por VPH: se registró según la que refirió el paciente (verruca vulgar, verruga plantar, verruga plana y verruga filiforme).

Antecedente de ITS: se registró la que refirió el paciente (blenorragia, sífilis, herpes simple, sida, condiloma).

Características clínicas de las lesiones actuales

Los parámetros clínicos: número, tamaño, localización de las lesiones y tiempo de evolución de la enfermedad, fueron evaluados por el investigador:

- ▲ Número de lesiones de cualquier tamaño: fueron contadas en la evaluación y documentadas con fotografía digital.
- ▲ Número de lesiones mayores de 5 mm: fueron contadas en la evaluación y documentadas con fotografía digital.
- ▲ Área ocupada por las lesiones: fue medida en cm² de toda la extensión de piel ocupada por las lesiones. En caso de lesiones que ocuparon una sola área se midieron en milímetros los diámetros horizontal y vertical más amplios. En el caso de lesiones que se agruparon en diferentes áreas, se calculó el área total mediante la sumatoria de todas las áreas, medidas según diámetros mayores horizontal y vertical.
- ▲ Tiempo de evolución de la enfermedad: se midió en semanas desde la aparición de las lesiones hasta el momento de la inclusión.

Tratamientos recibidos

Se recogieron los datos de las historias clínicas y la base de datos de la Consulta Protocolizada de CA del HCQHA. Los tratamientos utilizados en la misma fueron radiocirugía, resina de podofilina al 25 % en alcohol, ácido tricloroacético al 80 %, 5-fluorouracilo (5-FU) crema, criocirugía, interferón (IFN)- α 2b humano recombinante (3×10^6 UI) vía intramuscular e IFN- α 2b humano recombinante (3×10^6 UI) vía subcutánea + criocirugía.

Variables de eficacia

La respuesta al tratamiento se evaluó teniendo en cuenta el examen clínico del paciente, según las siguientes categorías:

- ▲ respuesta total: desaparición total de las lesiones;

▲ respuesta parcial: disminución del número de lesiones en más de 50 %;

▲ no-respuesta: disminución del número de lesiones en menos de 50 % sin que aparezcan nuevas lesiones;

▲ progresión: aumento del número o tamaño de las lesiones.

Recidiva de las lesiones: se consideró la aparición de lesiones nuevas en el área tratada en los casos en que se había obtenido respuesta total. El tiempo de seguimiento de los pacientes con respuesta total para determinar la aparición de recidivas fue un año.

Métodos estadísticos

La información obtenida se llevó a una base de datos mediante Microsoft Excel 2007 y procesada con el programa estadístico SPSS versión 13. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, utilizando medidas de resumen para variables cualitativas (porcentajes) y cuantitativas (media y desviación estándar).

Con las variables de eficacia, se construyó la tabla de clasificación cruzada correspondiente con la prueba de independencia asociada (prueba ji cuadrado o prueba exacta de Fisher, según el cumplimiento del supuesto sobre las frecuencias esperadas de la tabla) para las variables cualitativas. Se estimaron las medidas de tendencia central y dispersión. Se realizaron las comparaciones correspondientes entre los grupos, para las variables cuantitativas y se estimaron las curvas de Kaplan-Meier y se compararon las mismas con la prueba log-rank para las variables de tiempo. Se estimaron los intervalos de confianza del 95 % para la proporción de individuos con recidiva en todos los grupos de tratamiento y se estimaron los *odds ratio* como medida de asociación entre los grupos, con el intervalo de confianza al 95 % asociado.

Consideraciones éticas

Autorización y aprobación del estudio.

- ▲ El protocolo fue sometido a la consideración y aprobación de un Comité de Revisión y Ética para la Investigación Clínica creado al efecto, que lo evaluó desde el punto de vista ético, científico y metodológico.
- ▲ Adicionalmente este protocolo fue sometido a la revisión y aprobación por parte del Consejo Científico Institucional (CCI) del HCQHA.

Información a los pacientes y como se obtuvo su aprobación.

- ▲ Se informó a los pacientes y familiares, las características del estudio.

- ▲ Se les comunicó que estaban en entera libertad de decidir su participación en el estudio, sin que esto afectase su atención médica. Se brindó al individuo el tiempo necesario para que pensara y aceptara o no participar en el estudio, de igual forma se aclararon todas las dudas que presentaron para que pudiesen decidir su participación o no en la investigación.
- ▲ El investigador no coaccionó ni influenció al sujeto para participar en el estudio.
- ▲ Se empleó un lenguaje práctico y comprensible para el sujeto y se le explicó que la información relacionada con su identidad sería siempre tratada de manera confidencial.
- ▲ Estos confirmaron voluntariamente, por escrito, su disposición para participar en el estudio mediante el Modelo de Consentimiento Informado; el cual fue firmado y fechado por cada uno de ellos y por el Investigador Responsable de la institución participante en la investigación.
- ▲ Todos los pacientes recibieron el tratamiento disponible en el servicio de Dermatología del HCQHA.
- ▲ Los pacientes incluidos obtuvieron un beneficio de su participación, pues todas las intervenciones terapéuticas empleadas se encuentran registradas por las agencias reguladoras nacionales e internacionales para el tratamiento de la enfermedad.

RESULTADOS

Se evaluaron 219 pacientes con el diagnóstico de CA. El comportamiento de las variables demográficas de los pacientes se puede observar en la Tabla 1. El género masculino fue el más frecuente en el estudio (83,1%). Hubo 121 pacientes de piel blanca, que fue mayoría de manera global (55,3%). La edad de los pacientes mostró una mediana global de 24 años con valores entre 16 y 60 años, donde hubo 156 (71,2%) menores de 30 años. Predominaron los solteros (70,3%) sobre los otros estados civiles y el grado de escolaridad más frecuente fue el preuniversitario (58,4%); 58% de los pacientes reportaron trabajar, pero 27,9% no tienen vínculo laboral ni escolar. Las edades promedio de los pacientes (estudiantes, trabajadores y sin ocupación) fueron 21, 29 y 27 años (prueba de Kruskal-Wallis; $p < 0,001$), respectivamente.

En los hábitos tóxicos, 62,1% de los pacientes se declararon con algún nivel de ingesta de alcohol, mientras que 54,8% reportaron ser fumadores activos y 58,9% que ingerían café.

El cuestionario sobre la vida sexual de los pacientes se muestra en la Tabla 2. Predominó la orientación sexual

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con CA

Variables	N	%
▲ Género		
– Masculino	182	83,1
– Femenino	37	16,9
▲ Color de la piel		
– Blanca	121	55,3
– No blanca	98	44,7
▲ Edad		
– Media \pm DE	27,3 \pm 9,7	
– Mediana \pm RQ	24 \pm 12 (rango: 16-60)	
▲ Estado civil		
– Soltero	154	70,3
– Divorciado	5	2,3
– Casado	60	27,4
▲ Grado de escolaridad		
– Primaria	6	2,7
– Secundaria	71	32,4
– Preuniversitario	128	58,4
– Universitario	14	6,4
▲ Ocupación		
– Estudiante	29	13,2
– Trabajador	127	58,0
– Jubilado	2	0,9
– Sin ocupación	61	27,9

heterosexual (86,8%). Un solo paciente refirió estar sin vínculo sexual en los últimos 12 meses, el resto reportó una mediana de dos parejas, con un rango de hasta 40.

En relación con el número de parejas según la orientación sexual, aunque los bisexuales fueron los que más parejas

Tabla 2. Orientación sexual y número de parejas sexuales en el último año

Variables	N	%
▲ Orientación sexual		
– Heterosexual	190	86,8
– Homosexual	10	4,6
– Bisexual	19	8,7
▲ Parejas sexuales (últimos 12 meses)		
– Dos o menos	120	54,8
– De 3 a 4	99	45,2
– De 5 a 9	46	21,0
– De diez a más	22	10,0
Media \pm DE	3,7 \pm 5	
Mediana \pm RQ	2 \pm 3	
(Mínimo; máximo)	(0; 40)	

Tabla 3. Estadísticos descriptivos para el número de parejas sexuales según orientación sexual y grupo de edad

Variable	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo	Valor p*
▲ Orientación sexual					
– Heterosexual	3,6	4,8	0	40	
– Homosexual	3,1	3,5	1	12	0,300
– Bisexual	5,5	7,1	1	30	
▲ Grupo de edad (años)					
– Menos de 20	5,5	6,7	1	40	
– De 20 a 30	3,8	5,0	0	30	
– De 31 a 40	2,2	1,5	1	6	< 0,001
– De 41 a 50	1,6	0,9	1	3	
– De 51 a 60	1,5	0,8	1	3	

*Prueba de Kruskal-Wallis

sexuales reportaron (más de cinco parejas en el último año) no existieron diferencias desde el punto de vista estadístico ($p = 0,300$) (Tabla 3). El mayor número de parejas sexuales correspondió a los menores de 20 años (reportaron una media mayor de cinco parejas en el último año, $p < 0,001$) y se mantuvo todavía elevado cuando el análisis se extendió hasta los 30 años.

Tabla 4. Antecedentes patológicos personales de los pacientes con CA

Variables	N	%
▲ Otras enfermedades producidas por VPH		
– Sí	74	33,8
– No	145	66,2
▲ Tipo de enfermedad producida por VPH		
– Verruga vulgar	74	33,8
– Verruga plantar	–	–
– Verruga plana	–	–
– Verruga filiforme	–	–
▲ Infecciones de transmisión sexual (ITS)		
– Sí	69	31,5
– No	150	68,5
▲ Tipo de ITS		
– Blenorragia	17	7,8
– Sífilis	2	0,9
– Herpes simple	3	1,4
– VIH	8	3,6
– Condiloma	39	17,8

El mayor número de lesiones (media mayor de 16, $p < 0,001$) correspondió a los menores de 20 años y fue descendiendo en la medida que aumentó la edad, pero con nuevo ascenso cuando el análisis se extendió a los mayores de 50 años.

Los antecedentes patológicos personales se muestran en la Tabla 4. Las referencias de lesiones condilomatosas anteriores estuvieron presentes en 17,8 % de los pacientes, otras enfermedades por virus papiloma humano como verrugas vulgares en 33,8 % y demás enfermedades de

Tabla 5. Características clínicas de las lesiones actuales

Variables	N	(%)
▲ Número de lesiones		
– ≤ 10	190	86,8
– > 10	29	13,2
Media ± DE	12,8 ± 13,8	
Mediana ± RQ	8 ± 13	
(Mínimo; máximo)	(5; 102)	
▲ Número de lesiones > 5 milímetros		
– ≤ 10	216	98,6
– > 10	3	1,4
Media ± DE	2,7 ± 7,1	
Mediana ± RQ	1 ± 3	
(Mínimo; Máximo)	(0; 89)	
▲ Área t ± RQ	15 ± 27	
(Mínimo; máximo)	(1; 224)	
▲ Diámetro horizontal (centímetros)		
– ≤ 0,6	144	65,5
– > 0,6	76	34,5
Media ± DE	0,5 ± 0,5	
Mediana ± RQ	0,4 ± 0,3	
(Mínimo; máximo)	(0,1; 4,1)	
▲ Diámetro vertical (centímetros)		
– ≤ 0,4	196	89,1
– > 0,4	24	10,9
Media ± DE	0,3 ± 0,3	
Mediana ± RQ	0,2 ± 0,1	
(Mínimo; máximo)	(0,1; 2,8)	
▲ Tiempo de evolución (semanas)		
– ≤ 26	120	54,8
– > 26	99	45,2
Media ± DE	52,4 ± 85,49	
Mediana ± RQ	25,7 ± 43	
(Mínimo; máximo)	(1; 782)	
▲ Localización de las lesiones		
– Genitales externos	172	78,8
– Pliegues inguinales	32	14,7
– Región perianal	37	10,0
– Raíz de muslo	9	4,1
– Otra (glúteos, pubis)	59	27,0

Tabla 6. Eficacia terapéutica (respuesta al tratamiento y porcentaje de recidivas)

Tratamiento	N	Respuesta N (%)	Recidivas N (%)
▲ Radiocirugía	20	8 (40)	5 (62,5)
▲ 5-fluorouracilo	25	8 (32)	6 (75,0)
▲ Podofilina	20	12 (60)	7 (58,3)
▲ Ácido tricloroacético	20	10 (50)	5 (50)
▲ Criocirugía	20	12 (60)	5 (41,6)
▲ Interferón	30	21 (70)	8 (37,5)
▲ Interferón + criocirugía	84	78 (92,9)	2 (2,6)

transmisión sexual como sífilis, blenorragia, herpes simple y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 0,9 %, 7,8 %, 1,4 % y 3,6 % de estos, respectivamente.

Las características clínicas de las lesiones están descritas en la Tabla 5. Localizadas principalmente en los genitales externos (78,8 %). La mediana global fue ocho lesiones por individuo. En cambio, el número de lesiones mayores de 5 mm de tamaño tuvo una mediana de una lesión con esta característica. La mediana del área total de las lesiones osciló alrededor de los 15 cm², con variación de 1 hasta 224 cm². La mediana del tiempo de evolución de las lesiones fue 25,7 semanas, con un rango (1; 782). Fue significativa la diferencia en cuanto al número de lesiones según el hábito de alcoholismo (13,2 versus 5,5. Prueba de Kruskal-Wallis; $p < 0,001$).

Para el IFN- α asociado a la criocirugía se obtuvo 92,9 % de respuesta completa, con diferencia clínicamente relevante ($p < 0,001$) contra las variantes de monoterapia utilizadas (la radiocirugía, el 5-FU, la resina de podofilina al 25 %, el ácido tricloroacético al 80 %, la criocirugía o el IFN) las cuales solo condujeron a: 40 %, 32 %, 60 %, 50 %, 60 % y 70 %, respectivamente (Tabla 6).

Se pudo apreciar que solo 2 (2,6 %) de los 78 pacientes respondedores completos al tratamiento con IFN + criocirugía sufrieron recidivas de las lesiones condilomatosas. En los grupos tratados solo con la radiocirugía, el 5-FU, la resina de podofilina al 25 %, el ácido tricloroacético al 80 %, la criocirugía o el IFN, recidivaron: 5/8 (62,5 %), 6/8 (75 %), 7/12 (58,3 %), 5/10 (50 %), 5/12 (41,6 %) y 8/21 (37,5 %) pacientes, respectivamente. Esta diferencia del grupo tratado con IFN + criocirugía con respecto al resto de los grupos es significativa, tanto desde el punto de vista estadístico ($p < 0,001$) como clínico.

DISCUSIÓN

La enfermedad predominó en el sexo masculino (83,1 %) lo cual coincide con lo reportado en la literatura revisada,¹⁻⁷ aunque las mujeres pudiesen compartir el protagonismo en la frecuencia de esta afección con los hombres y que el subregistro a su favor pudiera ser por la presencia de lesiones en los genitales internos, no visibles, con la consecuente no visita al médico.

Predominaron los adolescentes y adultos jóvenes, lo cual coincide con lo reportado por otros autores.¹⁻⁷ Este resultado era esperado pues la adolescencia comprende la etapa de la vida en la cual se inician las relaciones sexuales, la mayoría de las veces de forma desprotegida, sin el adecuado conocimiento sobre las infecciones de transmisión sexual, aspecto que se torna alarmante si se tiene en cuenta que hubo pacientes con 40 parejas sexuales en el último año, 102 lesiones, área afectada de 224 cm² y una enfermedad con lesiones de hasta más de dos años de evolución. Estos datos permiten afirmar que algunos jóvenes tienen tendencia a la promiscuidad y a practicar relaciones sexuales sin la adecuada protección, asociado a total desconocimiento de la enfermedad, a pesar de la intensa y permanente labor de educación sexual llevada a cabo por el Ministerio de Salud Pública y los medios de difusión masiva de la República de Cuba.

Setenta y cuatro pacientes (33,8 %) presentaron antecedentes de verrugas vulgares. Este hecho hace pensar que el haber tenido una infección por VPH, condiciona a una mayor predisposición a desarrollar infección por otros serotipos de dicho virus.

Todavía más angustioso es ver a la mayoría de los jóvenes (54,8 %) con el hábito de fumar tan dañino para la salud humana y sus consecuentes efectos negativos sobre los sistemas cardiovascular, circulatorio y el riesgo de producir cáncer de pulmón. Hubo estrecha relación entre los individuos que ingieren bebidas alcohólicas y el número de lesiones de CA. Esto concuerda con lo afirmado por los autores,¹⁻⁷ que aseguran que estas dos variables se relacionan con el mayor riesgo de contraer el papiloma virus, ya que se asocian con estados de inmunosupresión y bajas condiciones socioeconómicas y de higiene. En los casos del presente estudio no existieron estados de inmunosupresión ni bajas condiciones socioeconómicas, ni mala higiene. Sin embargo, muchos de estos pacientes sí relacionaron el olvido del uso de condón con la ingestión de bebidas alcohólicas en las discotecas los fines de semanas y la posterior realización de sexo fortuito y desprotegido, sin adecuada selección previa de la pareja. La etapa de la adolescencia es un período difícil, en la que los jóvenes

creen saberlo todo, adoptan conductas erradas para llamar la atención y sin calcular los riesgos.

Diferentes autores han reportado desiguales porcentajes de recidivas con las disimiles modalidades terapéuticas empleadas: radiocirugía entre 35 % y 94 %, ⁸⁻¹¹ 5-FU (crema al 2 %) entre 10 % y 43 %, ¹²⁻¹⁶ resina de podofilina (solución 20 % al 25 %) entre 23 % y 70 % ¹²⁻²² y el ácido tricloroacético (solución del 80 % al 90 %) entre 64 % y 81 %. ^{23,24} Las respuestas terapéuticas encontradas en los diferentes grupos del presente estudio (40 % con radiocirugía), (32 % con 5-FU en crema al 2 %), (32 % con resina de podofilina en solución alcohólica al 25 %), (50 % con ácido tricloroacético en solución al 80 %) son similares a los rangos de respuesta reportados por otros autores.

La criocirugía ha demostrado en múltiples ensayos su alta capacidad citodestructora. Entre ellos se destacan tres estudios cuyos resultados fueron 91 %, 100 % y 30 %, respectivamente. ²⁵⁻²⁷ Otros autores la han comparado con otras modalidades tópicas en el tratamiento del CA, por ejemplo: dos estudios, criocirugía contra ácido tricloroacético al 95 % con respuesta variable (86 % y 50 % contra 70 % y 10 %, respectivamente); ^{28,29} un estudio, criocirugía contra resina de podofilina al 25 % con 30 % y 20 % de repuesta, respectivamente; ³⁰ un estudio, criocirugía contra radiocirugía con 70 % y 40 % de repuesta, respectivamente; ³¹ un estudio, criocirugía contra 5-FU en crema al 5 % con 70 % y 35 % de repuesta, respectivamente. ³² El porcentaje de recidiva osciló entre 10 % y 65 %. ^{27,30-34} En el presente estudio, el grupo que recibió criocirugía solo mostró 60 % de los pacientes con respuesta total asociado a porcentaje de recidiva de 41,6 %, resultado este similar a los encontrados en estudios anteriores ^{27,30-33} y el grupo que recibió la combinación de la criocirugía y el IFN mostró 92,9% de los pacientes con respuesta total asociado a porcentaje de recidiva de 2,6 %, resultado superior al provocado por la criocirugía por sí sola, pues se le adicionó el efecto del IFN, potente agente antiviral e inmunomodulador.

El IFN- α ha demostrado en varios ensayos clínicos la eliminación a corto plazo de las lesiones genitales así como de las partículas virales sistémicas, lo cual de alguna manera previene la aparición de recidivas. ^{35,36} Varias formulaciones con IFN- α están registradas para el tratamiento de esta enfermedad. ^{37,38} Otros autores han utilizado el IFN- α por vía intralesional, tres estudios con resultados variables (respuesta terapéutica: 62 %, 100 % y 75 %, respectivamente); ³⁹⁻⁴¹ el IFN- α 2a por vía subcutánea asociado a la isotretinoína por vía oral a distintas dosis (0,5-1 mg/kg/d), tres estudios con resultados variables (respuesta

terapéutica: 100 %, 95 % y 71 %, respectivamente); ^{35,36,41} el IFN- α 2a por vía subcutánea asociado a láser de CO₂, cuatro estudios con resultados variables (respuesta terapéutica: 100 %, 82 %, 81 % y 52 %, respectivamente); ^{37,38,42} el IFN- α 2a por vía subcutánea asociado a escisión quirúrgica, ⁴³ un estudio con 100 % de respuesta; el IFN- α 2a por vía subcutánea asociado a 5-FU (crema) tópico, dos estudios con resultados variables (respuesta terapéutica: 96 % y 82 %, respectivamente); ^{35,38} el IFN- α (crema 2 \times 10⁶ UI/g) tópico, cinco estudios con resultados variables (respuesta terapéutica: 90 %, 73 %, 80 %, 43 % y 52 %, respectivamente). ^{42,44-48} En cuanto a las respuestas terapéuticas encontradas en el presente estudio, 70 % para el IFN como monoterapia y 92,9% para el IFN + criocirugía fueron similares a las de mejor respuesta. Sin embargo, los escasos estudios que realizaron un adecuado seguimiento para determinar los porcentajes de recidivas reportan altas cifras que oscilan entre 39 % y 63 %, ^{49,50} indicadores estos similares al alcanzado el presente estudio con la monoterapia con IFN- α 2b (37,5 %) y muy distantes de los alcanzados por el grupo que utilizó la terapia combinada de IFN- α 2b asociado a la criocirugía, en el cual se obtuvo solo 2,6 % de recidivas.

Diferentes autores han reportado desiguales porcentajes de recidivas con las disimiles modalidades terapéuticas empleadas: radiocirugía entre 40 % y 60 %, ^{8-11,51,52} 5-FU (crema al 2 %) entre 25 % y 65 %, ⁵³⁻⁵⁵ resina de podofilina (solución 20 % al 25 %) entre 23 % y 65 %, ^{19,22} ácido tricloroacético (solución de 80 % a 90 %) entre 42 % y 70 %, ^{23,24} criocirugía entre 21 % y 60 %. ^{12,56} Los elevados porcentajes de recidivas de estos tratamientos se deben a que estos no estimulan al sistema inmunológico ni destruyen al VPH. Su acción se ejerce sobre la célula huésped infectada, lo que causa la destrucción de la misma, con la consiguiente muerte de los VPH que en ella se encuentran, sin ocasionar algún efecto sobre los que habitan en sitios adyacentes y que son los responsables de las recidivas. En el presente estudio quedó demostrado que con la terapia combinada de IFN- α 2b recombinante asociado a la criocirugía se obtienen menores porcentajes de recidivas que con otras modalidades terapéuticas (solo 2,6 % de recidivas).

Pocos autores han utilizado el IFN- α asociado a la criocirugía. Las dosis y vías de administración del IFN en estos estudios han sido variables: en un estudio se utilizó IFN- α (1 \times 10⁶ UI) intralesional con respuesta en 51 % de los pacientes y no se realizó seguimiento a los mismos para determinar el porcentaje de recidiva; ⁵⁷ en dos estudios se utilizaron el IFN- α (3 \times 10⁶ UI) subcutáneo, respondieron 60,7 % y 83 % de los pacientes, respectivamente. Los

porcentajes de recidivas son 50 % y 69% a los 3 y 6 meses, respectivamente.^{58,59} En otro estudio se comparó el IFN- α (2×10^6 UI) subcutáneo con el IFN- α (4×10^6 UI) por la misma vía de administración, respondieron 61 % y 62 %, respectivamente, con recidivas de 76 % y 39% a los seis meses postratamiento, respectivamente.⁶⁰ Alfonso-Trujillo y col. reportaron un caso con lesiones de CA alrededor de la ileostomía donde las lesiones fueron totalmente eliminadas con tres sesiones quincenales de criocirugía con nitrógeno líquido asociada a la administración subcutánea tres veces por semana de un bulbo de IFN- α recombinante (bulbos: 3×10^6 UI) durante seis semanas, sin recidivas posteriores durante un año de seguimiento.⁶¹ La eficacia terapéutica encontrada en el presente estudio (respuesta total: 92,9% y porcentaje de recidiva: 2,6 %) fue superior a la mostrada en los estudios anteriores⁵⁷⁻⁶⁰ y similar al anterior estudio realizado por Alfonso-Trujillo y col.⁶¹ Las diferencias encontradas pueden haberse debido a que los estudios previos fueron realizados hace mucho tiempo, en diferentes lugares, por distintos autores, los cuales no describen: la técnica utilizada para realizar la criocirugía, el tipo de criogeno, los tiempos de congelación y descongelación, el tiempo de exposición de las células a la congelación y el número de aplicaciones por cada sesión.

En conclusión, el CA predominó en adolescentes y adultos jóvenes, trabajadores, solteros, heterosexuales, del sexo masculino, piel blanca, nivel escolar preuniversitario, con conducta sexual promiscua. Predominaron los pacientes con prolongado tiempo de evolución de la enfermedad asociado a gran área de afectación y a elevado número y tamaño de lesiones. Los mayores porcentajes de respuesta al tratamiento y los menores porcentajes de recidiva se lograron con el IFN- α adyuvante a la criocirugía, clínicamente relevantes en comparación con el uso exclusivo del resto de las modalidades terapéuticas empleadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Giraldi G, De Luca d'Alessandro E. The HPV infection in males: an update. *Ann Ig*. 2012;24(6):497-506.
- Safi F, Bekdache O, Al-Salam S, Alshari M, Mazen T, El-Salhat H. Management of peri-anal giant condyloma acuminatum-A case report and literature review. *Asian J Surg*. 2013;36(1):43-52.
- Seçilmiş-Kerimoğlu O, Doğan NU, Tazegül A, Karamişe M, Beyhekim H, Celik C. Lichen simplex chronicus that accompanies anogenital warts during the childhood. *Case Report Med*. 2012;20(12):192-7.
- Fait T, Dvořák V, Skřivánek A, Rokyta Z, Pilka R. Epidemiology of genital warts in female population of Czech Republic. *Ceska Gynecol*. 2012;77(4):360-3.
- Hammarlund K, Nyström M, Jomeen J. Young women's experiences of managing self-treatment for anogenital warts. *Sex Reprod Health*. 2012 (3):117-21.
- Stringel G, Mercer S, Corsini L. Condyloma acuminata in children. *J Pediatr Surg*. 1985;20(5):499-501.
- Ting PT, Dytor MT. Therapy of external anogenital warts and molluscum contagiosum: a literature review. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):68-101.
- 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;66:16-9.
- Simmons PD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *Br J Vener Dis*. 1981;57:273-4.
- Schoenfeld A, Ziv E, Levavi H, Samra Z, Ovadia J. Laser versus loop electrosurgical excision in vulvar condyloma for eradication of subclinical reservoir demonstrated by assay for 2'5' oligosynthetase human papillomavirus. *Gynecol Obstet Invest*. 1995;40:46-51.
- Panici PB, Scambia G, Perrone L, Battaglia F, Cattani P, Rabitti C, et al. Oral condyloma lesions in patients with extensive genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:451-8.
- Maw RD. Treatment of anogenital warts. *Dermatol Clin*. 1998;16:829-33.
- Von Krogh G. The beneficial effect of 1% 5-fluorouracil in 70% ethanol on therapeutically refractory condylomas in the preputial cavity. *Sex Transm Dis*. 1978;5:137-40.
- Krebs HB. Combination of laser plus 5-fluorouracil for the treatment of extensive genital condylomata acuminata. *Lasers Surg Med*. 1988;8:135-8.
- Krebs H. Treatment of extensive vulvar condylomata acuminata with topical 5 fluorouracil. *South Med J*. 1990;83:761-4.
- Haye KR. Treatment of condyloma acuminata with 5 percent 5-fluorouracil (5-FU) cream [letter]. *Br J Vener Dis*. 1974;50:466.
- 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.
- Hellberg D, Svarrer T, Nilsson S, Valentin J. Self-treatment of female external genital warts with 0.5% podophyllotoxin cream (Condyline) vs. weekly applications of 20% podophyllin solution. *Int J STD AIDS*. 1995;6:257-61.
- Edwards A, Atma-Ram A, Thin RN. Podophyllotoxin 0.5% v podophyllin 20% to treat penile warts. *Genitourin Med* 1988;64:263-5.
- Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet* 1985;2:1146-8.
- Douglas JM Jr, Eron LJ, Judson FN, Rogers M, Alder MB, Taylor E, et al. A randomized trial of combination therapy with intralesional interferon alpha 2b and podophyllin versus podophyllin alone for the therapy of anogenital warts. *J Infect Dis*. 1990;162:52-9.
- Reichman RC, Oakes D, Bonnez W, Greisberger C, Tyring S, Miller L, et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1988;108:675-9.
- Schwartz DB, Greenberg MD, Daoud Y, Reid R. Genital condylomas in pregnancy: use of trichloroacetic acid and laser therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:1407-16.
- Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med*. 1987;63:390-2.
- Ghosh AK. Cryosurgery of genital warts in cases in which podophyllin treatment failed or was contraindicated. *Br J Vener Dis*. 1977;5(3):49-53.
- Diaz de la Rocha QA, Collazo CS, Sagaró DB, Rodríguez GMA, Pavón HA, Pérez AT. Valor terapéutico de la criocirugía en algunas afecciones dermatológicas. *Dermatol Venez*. 1990;28(2):81-4.
- Alfonso-Trujillo I, Castillo OAC, Rodríguez GMA, Caballero CS. Criocirugía en dermatología. Experiencia en el Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Hermanos Ameijeiras. *Dermatol Peru*. 2007;17(3):161-9.
- Alfonso-Trujillo I, Rodríguez MA, Gutiérrez AR, Acosta MD, Navarro MM, Collazo CS. ¿Ácido tricloroacético o criocirugía en el tratamiento del condiloma acuminado? *Piel*. 2009;24(4):176-80.
- Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis*. 1993;20:344-5.
- Alfonso-Trujillo I, Mariuska Alvarez LM, Gutiérrez RAR, Rodríguez GMA, Collazo CS. Condiloma acuminado: eficacia terapéutica comparativa entre la podofilina y la criocirugía. *Dermatol Peru*. 2008;18(1):27-34.
- Alfonso-Trujillo I, Acosta MD, Álvarez LM, Gutiérrez AR, Toledo GMC, Rodríguez GMA, Collazo CS. ¿Radiocirugía o criocirugía en condiloma acuminado de localización anal? *Dermatol Peru*. 2008;18(2):98-105.
- Alfonso-Trujillo I, Mariuska Alvarez LM, Gutiérrez RAR, Rodríguez GMA, Collazo CS. Condiloma acuminado: eficacia terapéutica comparativa entre el 5-fluorouracilo tópico y la criocirugía. *Semergen*. 2009;35(10):4-8.
- Alfonso-Trujillo I, Acosta MD, Álvarez LM, Pernas A, Toledo MC, Rodríguez GMA. Condiloma acuminado: eficacia terapéutica comparativa entre el ácido

- tricloroacético solo y el ácido tricloroacético asociado al levamisol. *Dermatol Peru*. 2009;19(2):114-21.
34. Alfonso-Trujillo I, Pernas GA, Rodríguez GMA, Pérez AT, Toledo GMC, Collazo CSE. Condiloma acuminado: eficacia terapéutica comparativa entre la criocirugía sola y la criocirugía asociada al levamisol. *Piel*. 2010;12(5):34-7.
 35. Cardamakis E, Kotoulas IG, Metalinos K, et al. Treatment of urethral condylomata acuminata or flat condylomata with interferon-alpha 2a. *J Urol*. 1994;152:2011-3.
 36. Cardamakis EK, Kotoulas IG, Relakis K. Comparative study of systemic interferon alfa-2a plus isotretinoin versus isotretinoin in the treatment of recurrent condiloma acuminatum in men. *Urology*. 1995;45:857-60.
 37. Gross G, Roussaki A, Baur S, Wiegand M, Mescheder A. Systemically administered interferon alfa-2a prevents recurrence of condylomata acuminata following CO₂-laser ablation. The influence of the cyclic low-dose therapy regimen. Results of a multicentre double-blind placebocontrolled clinical trial. *Genitourin Med*. 1996;72:71.
 38. Relakis K, Cardamakis E, Korantzis A. Treatment of men with flat (FC) or acuminata (CA) condylomata with interferon alpha-2a. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996;17:529-33.
 39. Lozada-Nur F, Glick M, Schubert M, Silverberg I. Use of intralesional interferon-alpha for the treatment of recalcitrant oral warts in patients with AIDS: a report of 4 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92:617-22.
 40. Shimomaye S. Recent developments in the treatment of human papillomavirus. *WJM*. 1994;160(4):365-6.
 41. Yildirim M, Inaloz HS, Baysal V, Kesici D, Candir O. A case of condyloma acuminatum treated successfully with low-dose isotretinoin and interferon. *Int J Clin Pract*. 2004;58(9):889-91.
 42. Syed TA, Lundin S, Ahmad SA. Human leukocyte interferon-alpha for 3 day against 4 day in 150 patient of condylomata acuminata in women. A placebo-controlled, double-blind study. *Dermatology*. 1994;189:142-5.
 43. Fleshner PR, Freilich MI. Adjuvant interferon for anal condyloma. A prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:1255-9.
 44. Castillo OAC, Alfonso-Trujillo I, Montecar RB, Nodarse CH, Pérez AT, Collazo CSE. Uso de crema de interferón alfa leucocitario humano en condilomas acuminados. *Piel*. 2009;24(7):348-51.
 45. Sagaró B, Díaz de La Rocha A, Limonta B, Díaz MA, Pérez H. Uso del Interferón en los Condilomas acuminados. *Interferón y Biotecnología*. 1988;5:53-8.
 46. Syed TA, Cheema KM, Khayyami M, Ahmad SA, Ahmad SH, Ahmad S. Human leukocyte interferon-alpha versus podophyllotoxin in cream for the treatment of genital warts in males. A placebo-controlled, double-blind, comparative study. *Dermatology*. 1995;191:129-32.
 47. Syed TA, Khayyami M, Kriz D, Svanberg K, Kahlon RC, Ahmad SA. Management of genital warts in women with human leukocyte interferon-alpha vs. podophyllotoxin in cream: a placebo-controlled, double-blind, comparative study. *J Mol Med*. 1995;73:255-8.
 48. Syed TA, Ahmadpour OA. Human leukocyte derived interferon-alpha in a hydrophilic gel for the treatment of intravaginal warts in women: a placebo-controlled, double-blind study. *Int J STD AIDS*. 1998;9:769-72.
 49. Petry KU, Luyten A, Justus A, Iftner A, Strehlke S, Schulze-Rath R, et al. Prevalence of low-risk HPV types and genital warts in women born 1988/89 or 1983/84 -results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC Infect Dis*. 2012;21(12):367.
 50. Liao Y, Zhou Y, Guo Q, Xie X, Luo E, Li J, et al. Simultaneous detection, genotyping, and quantification of human papillomaviruses by multicolor real-time PCR and melting curve analysis. *J Clin Microbiol*. 2013;51(2):429-35.
 51. Fox PA, Tung MY. Human papillomavirus, burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6:365-81.
 52. Bigby M, Gibbs S. Warts. *Clin Evid*. 2005;14:14-27.
 53. Swinehart JM, Sperling M, Phillips S, Kraus S, Gordon S, McCarty JM, et al. Intralesional fluorouracil/epinephrine injectable gel for treatment of condylomata acuminata: a phase 3 clinical study. *Arch Dermatol*. 1997;133:67-73.
 54. Swinehart J, Skinner R, McCarty J, Miller BH, Tyring SK, Korey A, et al. Development of intralesional therapy with fluorouracil/adrenaline injectable gel for management of condylomata acuminata: two phase II clinical studies. *Genitourin Med*. 1997;73:481-7.
 55. Swinehart J, Willson C, Lu S, Orenberg E, Korey A. Intralesional accusite (fluorouracil/epinephrine) injectable gel (MPI 5003) for treatment of condylomata acuminata: a two-cycle treatment regime. In: Proceedings of a meeting of The American Academy of Dermatology, 30 July-3 August 1994.
 56. Bashi SA. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital warts. *Int J Dermatol* 1985; 24:535-6. 50.
 57. Smiles KA, Peets EA, Tanner DJ. Treatment of genital warts with a combination of liquid nitrogen and recombinant DNA human alpha interferon. Treatment of genital warts with a combination of liquid nitrogen and recombinant DNA human alpha interferon. 1990. Available in: <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?IA=WO1990004977&wo=190004977&DISPLAY=DESC>.
 58. Handley JM, Homer T, Maw RD, Lawther H, Dinsmore WW. Subcutaneous interferon alpha 2a combined with cryotherapy vs cryotherapy alone in the treatment of primary anogenital warts: a randomised observer blind placebo controlled study. *Genitourin Med*. 1991;67:297-302.
 59. Eron JL, Alder MB, O'Rourke JM, Rittweger K, DePamphilis J, Pizzuti DJ. Recurrence of condylomata acuminata following cryotherapy is not prevented by systemically administered interferon. *Genitourin Med*. 1993;69:91-3.
 60. Bonnez W, Oakes D, Bailey-Farchione A, Choi A, Hallahan D, Corey L, et al. A randomized, double-blind trial of parenteral low dose versus high dose interferon-b in combination with cryotherapy for treatment of condyloma acuminatum. *Antiviral Research*. 1997;(35):41-52.
 61. Alfonso-Trujillo I, González SME, Vital AAP, Toledo GMC. Condiloma acuminado alrededor de la lleostomía. A propósito de un caso. *Piel*. 2010;25(10):565-7.

Correspondencia: Israel Alfonso-Trujillo
 Calzada de Managua 1133 e/ Caimán y Quemados. Las Guásimas. Arroyo Naranjo.
 La Habana. Cuba. CP: 19320.
 isralfonso@infomed.sld.cu

Fecha de recepción: 12 de marzo de 2014

Fecha de aceptación: 26 de marzo de 2014