

AEPCC



Guías

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

CONDILOMAS ACUMINADOS 2025



1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), tiene como objetivo fundamental “**promover el conocimiento y la investigación de la patología del tracto genital inferior de la mujer**”. En cumplimiento de este objetivo, y sensible a la demanda de los profesionales dedicados a la patología del tracto genital inferior y colposcopia, la AEPCC ha creado las “**AEPCC-Guías**”

Las **AEPCC-Guías** abarcan áreas concretas del conocimiento de la patología del tracto genital inferior caracterizadas por su relevancia e importante repercusión en la práctica clínica. Las **AEPCC-Guías** son documentos basados en la evidencia científica y desarrollados de forma sistemática que pretenden ayudar a los profesionales a consensuar la toma de decisiones en la práctica clínica sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas de un determinado problema de salud.

Los objetivos específicos que se persiguen con las AEPCC-Guías son:

- Fomentar líneas estandarizadas de actuación basadas en la evidencia científica actual y en la información fiable y consensuada.
- Garantizar la equidad de las pacientes a la hora de ser atendidas independientemente de su localización territorial promoviendo la buena praxis.
- Mejorar la efectividad de las intervenciones y la calidad de la atención sanitaria.
- Favorecer la implantación de indicadores de control de calidad o de efectividad clínica.
- Facilitar la toma de decisiones en el ámbito administrativo para los gestores o planificadores de recursos sanitarios.

En definitiva, el rigor metodológico establecido para la elaboración de las **AEPCC-Guías** persigue la elaboración de documentos de excelente calidad científica cuya implementación permita una mejor práctica clínica y un mayor conocimiento de la patología del tracto genital inferior.

2. METODOLOGÍA

La metodología concreta que se ha seguido para la elaboración de las AEPCC-Guías incluye los siguientes aspectos:

- Designación de un Coordinador responsable de la elaboración de la **AEPCC-Guía** por parte de la Junta Directiva de la AEPCC. El coordinador, de acuerdo con la Junta Directiva, nombrará el Comité de Redacción constituido por él mismo, un secretario y los participantes. Los integrantes serán profesionales expertos miembros de la AEPCC o de otras Sociedades Científicas con reconocido prestigio sobre dicho tema.
- Elaboración consensuada del índice.
- Revisión crítica de la bibliografía disponible y asignación de niveles de evidencia.
- Discusión y consenso entre los miembros del Comité para la asignación del grado de recomendación.
- Elaboración del documento.
- Análisis final del documento por parte de un Comité de revisión y edición.
- Edición impresa y en formato on-line de la versión final.
- Difusión de las **AEPCC-Guías** en los Congresos, Cursos y Seminarios organizados por la AEPCC.
- Elaboración de Cursos de Formación Continuada on-line sobre el contenido de las **AEPCC-Guías** que permitan el conocimiento detallado de las mismas y faciliten su aplicación en la práctica clínica diaria (créditos de formación).
- Actualización de la **AEPCC-Guías**.

Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.

Las “Guías de práctica clínica” consisten en recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud para ayudarles en la atención al paciente en relación con una determinada condición clínica. Se basan en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Por lo general, se concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. De este modo es posible valorar la calidad de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una determinada estrategia. Para la elaboración de las **AEPCC-Guías** todas las recomendaciones realizadas han teniendo en cuenta la calidad de la documentación científica actual. La fuerza de la recomendación ha sido consensuada por el Comité responsable de la **AEPCC-Guía** en función de la calidad de los trabajos disponibles.

Para la clasificación de la evidencia científica y el grado y fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Para ello se han seguido las siguientes etapas:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, resultados [“outcomes”]) y definición de las variables de resultado (en cuanto a beneficio y riesgo) para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables clave para tomar una decisión se les asignó una puntuación de 7 a 9; para las variables importantes (pero no clave), de 4 a 6, y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave. Se diseñaron búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valoró como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales una calidad de la evidencia baja. Los aspectos anteriormente descritos que permitieron disminuir o aumentar la calidad de la evidencia se describen en la tabla 1.
4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se consideró según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado clave. En los casos en los que la evidencia para todas las variables clave favorecía la misma alternativa y había evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se consideró alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no comportó la disminución del grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos de un determinado procedimiento. En la tabla 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 1. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna(-1) o gran(-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
		Datos escasos o imprecisos	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
Estudio observacional	Baja	Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

* 1: Subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p.ej: de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p.ej: de alto a bajo);

** un riesgo relativo estadísticamente significativo de >2 ($<0,5$), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.

*** un riesgo relativo estadísticamente significativo de >5 ($<0,2$), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Tabla 2. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

	FUERTE	DÉBIL
Pacientes	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
Gestores/ Planificadores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66 (7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

Participantes

CONDILOMAS ACUMINADOS 2025

COORDINADOR

Dr. Jesús de la Fuente Valero

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior.

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

REVISORES-EDITORES

Dr. Aureli Torné Bladé

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.

Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Dra. Marta del Pino Saladrígues

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.

Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

AUTORES

Dr. Jesús de la Fuente Valero

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior y Virus del Papiloma Humano.

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Dra. Maria Brotons Agulló

Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer. Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat. CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Dra. Amina Lubrano Rosales

Servicio de Obstetricia y Ginecología.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Las Palmas de Gran Canaria.

Dr. Alfonso Alba Menéndez

Biólogo especialista en Biología Molecular.

Vicepresidente de Genética en Atrys Health

Dra. Rosa Guarch Troyas

Servicio de Anatomía Patológica.

Complejo Hospitalario B de Navarra. Pamplona.

Dra. María Serrano Velasco

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior.

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dra. Marta Martínez Díez

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Unidad de Patología de Tracto Genital Inferior

Hospital Regional Universitario de Málaga

Dra. Elena Sendagorta Cudós

Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario La Paz. CIBERINFEC.

Universidad Autónoma de Medicina. Madrid

Dr. Pere Fusté Brull

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clinic. Barcelona.

Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Dra. Gema Aguión Gálvez

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior y Virus del Papiloma Humano.

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Dra. Victoria Bravo Violeta

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior y Virus del Papiloma Humano.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

CONDILOMAS ACUMINADOS 2025

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	09	9.5. Otros tratamientos	26
2. DEFINICIONES	09	9.5.1. Terapia fotodinámica (TFD)	26
3. EPIDEMIOLOGÍA	09	9.5.2. Cidofovir	26
3.1. Carga de enfermedad	09	9.6. Terapia secuencial	27
3.2. Impacto sociosanitario y económico	11	9.7. Calidad de la evidencia y recomendaciones para las terapéuticas de uso común en mujeres inmunocompetentes no embarazadas siguiendo el sistema grade	27
4. ETIOPTOGENIA	11	9.8. Tratamientos en situaciones especiales	28
4.1. Etiología	11	9.8.1. Gestación	28
4.2. Vías de transmisión	12	9.8.2. Inmunosupresión	28
4.3. Factores y conductas de riesgo	12	9.8.3. Infancia	29
5. HISTORIA NATURAL	14	9.8.4. Mujer transgénero	29
6. HISTOLOGÍA	15	9.9. Tratamientos en otras áreas del tracto genital	29
7. CLÍNICA	16	9.9.1. Vagina	29
8. DIAGNÓSTICO	17	9.9.2. Cérvix	29
8.1. Exploración clínica	17	9.9.3. Ano y/o meato uretral	29
8.2. Biopsia	17	9.10. Planificación terapéutica	29
8.3. Diagnóstico molecular	18	9.11. Algoritmo de tratamiento	31
8.4. Diagnóstico diferencial	18	10. SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO	32
8.5. Condilomas como marcador de riesgo de lesiones premalignas producidas por el vph	19	11. PREVENCIÓN PRIMARIA DE LOS CONDILOMAS.VACUNAS PROFILÁCTICAS FRENTE AL VPH	33
8.6. Estudio extragenital	19	12. RESUMEN Y RECOMENDACIONES	35
8.7. Evaluación adicional y de la pareja sexual	20	13. INFORMACIÓN, EXPLICACIONES Y CONSEJOS PARA LA PACIENTE	36
9. TRATAMIENTO	21	14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
9.1. Agentes citotóxicos	21		
9.1.1. Podofilotoxina	21		
9.1.2. Ácido tricloroacético (Atca)	21		
9.2. Agentes inmunomoduladores	22		
9.2.1. Imiquimod	22		
9.2.2. Sincatequinas (Polifenol E)	23		
9.3. Tratamiento escisional	24		
9.4. Tratamiento ablativo	24		
9.4.1. Crioterapia	24		
9.4.2. Láser de co2	25		
9.4.3. Electrocoagulación diatérmica	25		

1. Introducción

Los condilomas acuminados (CA), también llamados condilomas o verrugas genitales (VG) son la expresión clínica de la infección por tipos de virus del papiloma humano (VPH) de bajo riesgo oncogénico. Los condilomas acuminados se consideran una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes y aunque son lesiones no neoplásicas, diversos factores le confieren una gran importancia clínica. Sus múltiples formas de presentación, tratamientos y frecuentes recidivas, así como las connotaciones vinculadas a la transmisión sexual, provocan un gran impacto físico, emocional y psico-sexual en las pacientes afectas.

En primer lugar, existen diferentes formas de presentación y extensión, que pueden variar desde muy localizadas y con escaso volumen de enfermedad hasta muy extensas y con afectación multicéntrica del tracto anogenital. En segundo lugar, la ausencia de una terapia única eficaz para todas las pacientes obliga al profesional a individualizar

el tratamiento eligiendo entre los distintos procedimientos disponibles (escisionales, ablativos, tópicos, etc). En tercer lugar, la elevada tasa de recurrencias tras el tratamiento, debida a la aparición de nuevas lesiones tanto en las áreas tratadas como en las no tratadas. Por último, la atención a las pacientes con esta patología supone una importante implicación sanitaria y económica, dada la elevada frecuencia de la enfermedad y los altos costes asociados. Por ello, la conducta clínica ante estas lesiones supone un importante reto en la práctica asistencial.

La presente AEPCC-Guía tiene como objetivo principal realizar una revisión detallada de cada uno de los aspectos relacionados con los condilomas acuminados, ofreciendo pautas de actuación protocolizadas, que ayuden a los profesionales en la toma de decisiones en base a la mejor evidencia disponible y los conocimientos más actuales.

2. Definiciones

Las siguientes definiciones se plantean para facilitar la comprensión y homogeneizar conceptos que se abordan en la guía. Estas se han realizado en base a la opinión de expertos y a la escasa bibliografía existente a este respecto.^{1,2}

Caso nuevo

Caso nunca diagnosticado o caso diagnosticado a partir de los 12 meses siguientes a la resolución de un episodio anterior.

Caso recurrente o recidivante

Caso diagnosticado en los 12 meses que siguen a la eliminación completa de las lesiones.

Caso resistente

Caso con presencia de lesiones iniciales o primarias a pesar del cumplimiento terapéutico adecuado.

No se incluyen en este apartado los casos en los que a las lesiones iniciales se suma el desarrollo de lesiones nuevas.

3. Epidemiología

3.1. CARGA DE ENFERMEDAD

La infección genital por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente que existe. Los condilomas están causados por la infección con determinados genotipos de VPH considerados de bajo riesgo oncogénico, siendo los más prevalentes el VPH 6 y el 11, responsables del 90%

de los casos.³ No son una enfermedad de declaración obligatoria en España ni en la mayoría de los países, a diferencia de otras infecciones de transmisión sexual. Por ello, en España no se dispone de estimaciones de la incidencia de condilomas y las estimaciones de incidencia y prevalencia varían en función del ámbito del estudio.

A nivel mundial, una revisión sistemática actualizada hasta 2016 muestra una incidencia anual de nuevos casos (considerando hombres y mujeres) que oscila entre 85 y 205 casos por 100.000 personas, mayor en individuos menores de 30 años (entre 230 y 790 casos por 100.000 personas).⁴ Tras la introducción de los programas de vacunación con la vacuna frente al VPH tetravalente o nonavalente, la incidencia de condilomas acuminados ha disminuido tanto en las mujeres jóvenes vacunadas, como en hombres jóvenes heterosexuales y en mujeres de mayor edad no vacunadas, gracias a la protección comunitaria de la vacunación.⁵

Un estudio estimó la incidencia de condilomas en Cataluña durante 2009-2016, a partir de los diagnósticos registrados en la historia clínica de Atención Primaria del Instituto Catalán de la Salud (con una cobertura aproximada del 74% de la población).⁶ En este periodo se constató un aumento global de la incidencia en ambos sexos entre los 10 y 64 años: en hombres aumentó de 69 por 100.000 en 2009 a 139 por 100.000 en 2016, y en mujeres de 72 por 100.000 en 2009 a 107 por 100.000 en 2016. Sin embargo, en mujeres y hombres jóvenes, se observó un cambio de tendencia en la incidencia por la introducción del programa de vacunación frente a VPH: en mujeres de 16-19 años la incidencia aumentó en la primera mitad del periodo, pero entre 2012 y 2016 disminuyó un 61% coincidiendo

con que las cohortes vacunadas alcanzaron esta edad; en hombres de 20 a 22 años y de 23 a 25 años, no vacunados, también se observó un aumento inicial de la incidencia de condilomas seguido de un cambio de tendencia a partir de 2013 y 2014, respectivamente, lo que sugiere un efecto de protección comunitaria de la vacunación.⁶

Otro estudio en la Comunidad Valenciana estimó la incidencia de condilomas acuminados en población de 14-65 años en el periodo 2009-2017, a partir de bases de datos sanitarias y registros de Atención Primaria y Hospitalaria. La incidencia estimada fue de 65,4 por 100.000 en mujeres y de 72,7 por 100.000 en hombres y no aumentó durante el periodo de estudio.⁷ Cabe resaltar sin embargo que en este estudio se definió como caso incidente solo el primer diagnóstico de condiloma acuminado registrado durante el periodo de estudio.

Respecto a la incidencia por grupo de edad, en 2016 en Cataluña la máxima incidencia se observó en mujeres de edad comprendida entre 20-24 años, y en varones de edad comprendida entre 25-29 años. Después de este pico de incidencia, tanto en hombres como en mujeres se observa una disminución progresiva de la incidencia (Figura 1).⁶ En la Comunidad Valenciana se observó una distribución de incidencia por edad similar, con la máxima incidencia en el grupo de 20 a 29 años tanto en hombres como mujeres.⁷

*La zona sombreada en la figura indica el intervalo de confianza del 95%.

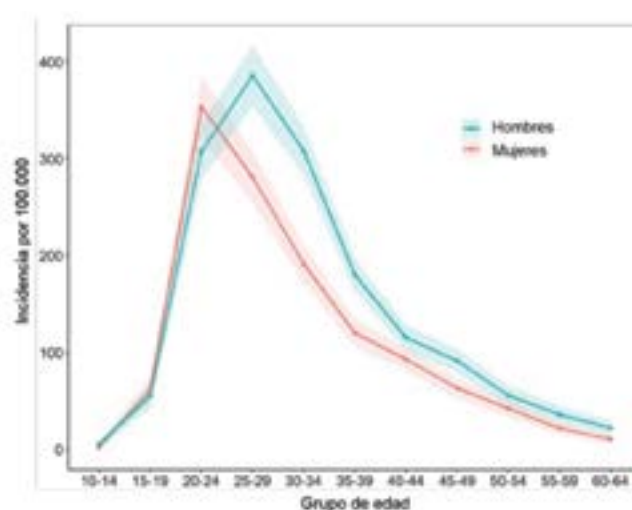


Figura 1. Incidencia de condilomas acuminados en Cataluña en 2016 por edad y sexo*.

Cataluña implementó en 2008 un programa de vacunación en el que se administró mayoritariamente la vacuna tetravalente y en 2016 ya se observa el impacto del programa de vacunación en los grupos de edad más jóvenes (mujeres de 15-19 años y hombres de 20-24 años).

Fuente: Modificado de Brotons M et al.⁶

3.2. IMPACTO SOCIOSANITARIO Y ECONÓMICO

Los condilomas acuminados tienen un impacto psicosocial, sanitario y económico sustancial. Es frecuente que las pacientes, además de las molestias físicas (prurito, sangrado o dolor), presenten síntomas psicosociales y psicosexuales como vergüenza, ansiedad, disfunción sexual o autoestima baja.^{8,9} En esta misma línea se ha descrito que los condilomas afectan negativamente a la calidad de vida de los pacientes, sobre todo en relación con la ansiedad, la depresión y el dolor.^{4,10-12}

El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los condilomas acuminados conlleva un coste sanitario considerable. Castellsagué et al. estimaron que en España el coste medio del tratamiento de los condilomas y sus complicaciones por paciente, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, fue de 833€, siendo significativamente superior en las mujeres que en los hombres (1.040€ y 673€, respectivamente), debido a los mayores costes de hospitalización en las mujeres.² El coste total estimado

desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud fue 47 millones de €. Estudios procedentes de otros países han reportado costes de tratamiento inferiores, pero los resultados son difícilmente comparables por las diferencias en la población, la metodología del estudio, y el uso de costes específicos del país.²

CONCEPTOS CLAVE

La infección genital por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente que existe.

En ausencia de programas de vacunación frente al VPH, la incidencia máxima de los condilomas acuminados se observa entre los 20 y los 29 años.

Tras la introducción de las vacunas frente al VPH tetravalente y nonavalente, en varios países incluyendo España, se ha evidenciado una reducción significativa de la incidencia de condilomas.

Los condilomas acuminados conllevan un coste sanitario sustancial.

4. Etiopatogenia

4.1. ETIOLOGÍA

Aproximadamente el 90% de los condilomas acuminados son causados por los tipos de VPH 6 y 11. Otros tipos menos frecuentes implicados causalmente en la génesis de estas lesiones son los VPH 8, 13, 30, 32, 42, 43, 44, 54, 55 y 70. Hasta en el 20-30% de los casos existe coinfección con tipos de VPH de alto riesgo oncogénico.³

El VPH tiene un especial tropismo cutáneo-mucoso. La mayoría de estas infecciones son latentes o subclínicas y se resuelven espontáneamente. Sin embargo, un pequeño porcentaje persiste y da lugar a las lesiones proliferativas en piel y mucosas. El VPH alcanza las células epiteliales de la membrana basal a través de pequeñas soluciones de continuidad en la superficie epitelial. La infección se caracteriza por ausencia de citólisis y de fase sistémica lo que reduce su potencial antigénico.^{13,14} El virus aprovecha los mecanismos de replicación y diferenciación de la célula

epitelial para su propia replicación y ensamblaje, provocando la vacuolización de las células (coilocitosis). Finalmente, durante la fase de descamación epitelial, los nuevos viriones son liberados e infectan a las células vecinas perpetuando la infección. La proliferación viral y epitelial se traduce clínicamente en la lesión condilomatosa.¹⁵

La transformación maligna de los condilomas es excepcional; sin embargo, algunos autores encuentran un mayor riesgo de neoplasia anogenital y de cabeza y cuello por VPH, en pacientes con antecedentes de condilomas.^{16,17}

También se ha relacionado un tipo especial de condiloma “el condiloma acuminado gigante” o tumor de Buschke-Löwenstein con la infección por el VPH 6 (subtipo 6b), y en menor medida por el VPH 11. Este es un tumor histológicamente bien diferenciado y con bajo potencial de diseminación metastásica, sin embargo, presenta un comportamiento de proliferación asociada a destrucción local

del tejido, por lo que puede mostrar un comportamiento maligno.¹⁸ Se ha sugerido que las mutaciones o reordenamientos dentro del virus pueden aumentar el bajo potencial oncogénico de los VPH 6 y 11 al mejorar la transcripción de los genes transformantes E6 y E7.¹⁹

4.2. VÍAS DE TRANSMISIÓN

La transmisión del VPH ocurre principalmente a través del contacto de piel con piel o de piel con mucosa, a partir de una pareja con condilomas visibles o subclínicos. Los condilomas tienen una alta tasa de transmisibilidad, con alrededor del 65% de probabilidad de transmisión de una pareja sexual infectada a una pareja susceptible. Aunque la transmisión sexual es la más documentada, existen estudios que sugieren la posibilidad de formas no sexuales de transmisión.²⁰

Transmisión sexual

La infección por el VPH se considera una infección de campo, pudiendo verse afectado cualquier tramo del tracto genital inferior de la mujer. La principal vía de transmisión es el coito vaginal o anal, pero también puede transmitirse por contacto sexual digital-genital u oral-genital.²¹ También se han descrito algunos casos de infección por el VPH al compartir objetos sexuales.²²

El sexo anal receptivo se ha asociado estrechamente al desarrollo de condilomas en el canal anal en varones homosexuales y bisexuales y en menor medida en mujeres. Sin embargo, no es la única forma que puede hacer que aparezcan. El VPH puede propagarse desde la región genital hasta el área anal sin necesidad de contacto sexual directo, bien por extensión directa o bien por autoinoculación a través del contacto de las manos, al tocar o limpiar la zona o por el flujo vaginal descendente.^{20,22,23}

Aunque el diagnóstico de condilomas acuminados en niños plantea preocupaciones sobre el posible abuso sexual,²⁴ varios estudios respaldan que los condilomas anogenitales pediátricos también pueden asociarse a la transmisión no sexual.^{25,26}

Transmisión no sexual

Se han encontrado partículas de ADN del VPH en los dedos y debajo de las uñas de las personas con condilomas

acuminados, lo que sugiere un riesgo de transmisión no sexual por contacto digital-genital.²¹

Varios estudios han mostrado que en la consulta ginecológica los equipos diagnósticos y las superficies de trabajo, a pesar de la limpieza y desinfección rutinaria, pueden estar contaminados por el VPH. Sin embargo, no hay evidencia de que estos VPH aislados en superficies presenten capacidad infectiva.²⁷⁻²⁹

Transmisión vertical

La transmisión vertical puede ocurrir intraútero, a través del canal del parto e incluso posnatalmente. Varios estudios han enfatizado la posibilidad de infección por el VPH a través del líquido amniótico, la placenta o el contacto con la mucosa genital materna durante el parto vaginal.³⁰ Sin embargo, el riesgo de transmisión vertical en el periodo perinatal o de infección persistente en el recién nacido es muy bajo.^{31,32}

No se considera indicada la cesárea para finalizar la gestación en mujeres con condilomatosis genital, salvo si el canal del parto está obstruido por las lesiones o si el parto vaginal puede provocar un sangrado excesivo.³³ De hecho, el mayor riesgo de transmisión del VPH para el recién nacido es el antecedente materno de condilomatosis genital durante el embarazo y no el paso a través del canal del parto.

Otras vías de transmisión

Se ha observado una alta capacidad de supervivencia ambiental del VPH. Dos estudios italianos han reportado muestras positivas para VPH en ríos y en muestras de agua de piscina.^{34,35} Sin embargo, la posibilidad de que el VPH pueda transmitirse por estas vías requiere ser explorada en futuros estudios.

4.3. FACTORES Y CONDUCTAS DE RIESGO

Los tres principales factores de riesgo para adquirir la infección por el VPH son: 1) el número elevado de parejas sexuales, 2) la edad temprana del primer coito y 3) la adquisición de una nueva pareja sexual en los últimos 12 meses.^{3,36}

El papel protector del uso de preservativo en la aparición

de condilomas acuminados es controvertido. Los estudios publicados muestran resultados contradictorios,^{37,38} posiblemente debido a que la mayoría de las personas no usa el preservativo regularmente o desde el comienzo del contacto sexual. Debe seguir recomendándose el uso del preservativo desde el inicio del acto sexual, pero también es importante aclarar que estos únicamente reducen, pero no eliminan, la posibilidad de transmisión. Otro factor de riesgo es la coexistencia o el historial de exposición a otras enfermedades de transmisión sexual.³⁹

La mayoría de los estudios describen una mayor incidencia de condilomas acuminados entre las personas fumadoras. Este mayor riesgo en fumadores se explica en parte por la alteración de la respuesta inmune frente al VPH, observándose un descenso de células de Langerhans positivas para S-100 y CD1a.⁴⁰ Fumar más de 10 cigarrillos al día supone el doble de riesgo de tener condilomas respecto a las personas no fumadoras.⁴¹

Las personas inmunodeprimidas, especialmente las que conviven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituyen un grupo de riesgo especial, muy vulnerables a la infección por el VPH y por lo tanto a padecer condilomas acuminados.^{42,43}

El riesgo relativo de neoplasia cervical es cuatro veces superior en pacientes inmunodeprimidas con condilomas. En estos casos se ha descrito una alteración de las citoquinas a nivel epitelial que favorece la aceleración del curso de las infecciones establecidas y la reactivación de las infecciones por el VPH latentes. Además, también se ha constatado una reactividad reducida de los linfocitos T citotóxicos frente a las oncoproteínas virales E6 y E7. A pesar de todo, no se ha demostrado un mayor riesgo de transformación carcinogénica de los condilomas acuminados en estos pacientes. En individuos que conviven con el VIH la terapia antirretroviral activa se asocia a una menor tasa de condilomas acuminados.⁴⁴

Las personas con trasplante de órganos sólidos, que requieren terapia inmunosupresora de por vida, también presentan un mayor riesgo de condilomas. Un estudio reciente sobre 120 receptores de trasplantes de órganos mostró una prevalencia de condilomas del 24,2%.⁴⁵ Esta elevada prevalencia justifica la importancia de vacunar frente al VPH a este subgrupo de pacientes inmunodeprimidos.⁴⁶

CONCEPTOS CLAVE

Aproximadamente el 90% de los condilomas son causados por los tipos de VPH 6 y 11.

Hasta el 20-30% de los pacientes con condilomas presentan coinfección con tipos de VPH de alto riesgo oncogénico

La principal vía de transmisión de los condilomas es el contacto sexual, pero existen estudios que describen formas no sexuales de transmisión.

Los condilomas no contraindican el parto vaginal y la cesárea únicamente debe plantearse en casos en los que el canal del parto está obstruido por las lesiones o el parto vaginal pueda condicionar un sangrado excesivo.

Los principales factores de riesgo para padecer condilomas son el elevado número de parejas sexuales y el inicio precoz de las relaciones sexuales.

Los condilomas son muy frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.

La transformación maligna de los condilomas es excepcional, pero su presencia se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer anogenital y de cabeza y cuello producidos por el VPH.

5. Historia natural

El VPH desarrolla su ciclo vital en íntima dependencia con el proceso de maduración del epitelio que infecta. El periodo de incubación tras la infección por el VPH (entendiendo por infección la introducción del ADN viral en las células basales del epitelio) es variable y el tiempo medio de aparición de los condilomas es de 6-10 meses. Por tanto, los condilomas acuminados se pueden considerar el primer marcador clínico de infección (sub)aguda por el VPH.⁴⁷ Las partículas de ADN del VPH que se encuentran dentro de la célula basal epitelial en forma episomal, sufren un proceso de expresión, y con ello una serie de acontecimientos que conducen al desarrollo de las lesiones.

El reconocimiento del VPH por el sistema inmune activa a la inmunidad específica: humoral (que generará anticuerpos para los subsiguientes contactos con ese mismo patógeno) y celular (que permite eliminar las células infectadas). La resolución de las lesiones condilomatosas depende la inmunidad celular. La persistencia de la infección requiere la evasión de la respuesta inmune inespecífica y específica. Esta evasión puede producirse por diferentes vías:

1. en la respuesta inmune inespecífica se observa una disminución notable del número de células de Langerhans, con la consiguiente disminución de la capacidad de presentación antigénica.
2. en la respuesta inmune específica se ha descrito una regulación a la baja de la expresión de moléculas HLA-clase 1 (Antígeno Leucocitario Humano) que facilita la evasión por parte de las células infectadas del ataque de los linfocitos T citotóxicos.⁴⁸

Durante la gestación la tolerancia inmunológica,⁴⁹ los efectos hormonales de la progesterona y los cambios vasculares, se han asociado a la presencia de un mayor número de condilomas, de crecimiento rápido y mayor tamaño.

La existencia de inmunodepresión secundaria a otras patologías (por ejemplo, la inmunodeficiencia T primaria, la linfopenia CD4 idiopática, etc) o secundaria a infecciones afecta también a la progresión de las lesiones condilomatosas. En la infección VIH uno de los mecanismos principales asociados a la progresión es la baja producción de interferón por las células NK al estar disminuida la proporción de

linfocitos CD4. Por el contrario, la estimulación de las vías de los linfocitos T helper-1, y el aumento de la producción de citoquinas, favorece la resolución espontánea de la infección.⁴⁸

Los condilomas en ausencia de tratamiento pueden curarse espontáneamente, persistir sin cambios o aumentar en número y/o tamaño.⁵⁰ No existe acuerdo a la hora de equiparar las tasas de regresión de la infección por el VPH observadas en el contexto de las lesiones cervicales tipo SIL (Squamous Intraepithelial Lesion), a los condilomas, debido a la escasez de estudios bien diseñados. En la literatura se describen cifras de regresión espontánea de condilomas entre el 30 y el 37,5%.^{51,52}

CONCEPTOS CLAVE

El tiempo medio entre la infección inicial y la aparición de condilomas es de 6-10 meses.

En ausencia de tratamiento los condilomas pueden resolverse de forma espontánea, permanecer sin cambios o aumentar en número y/o tamaño.

Los estados de inmunosupresión fisiológica, como el embarazo, favorecen la progresión de los condilomas.

6. Histología

Los condilomas acuminados pueden presentar distintas y variadas alteraciones citohistológicas que con frecuencia coexisten en la misma lesión. El cambio citológico característico en las células maduras es la atipia coilocítica o coilocitosis (atipia nuclear y vacuolización perinuclear) que se considera el efecto viral “citopático”.⁵³ Histológicamente, la forma clásica de presentación consiste en proliferaciones del epitelio escamoso con arquitectura papilar (papilomatosis) acantosis, hiperqueratosis y paraqueratosis sumadas a la atipia coilocítica. La segunda forma de presentación más frecuente consiste en la existencia de los rasgos anteriormente descritos, sin cambios citopáticos.

Se considera que la presencia de papilomatosis y acantosis son suficientes para asegurar el diagnóstico de condiloma acuminado dado que estos hallazgos se asocian fuertemente a la infección por el VPH.⁵⁴ La tercera forma de presentación consiste en la proliferación de células de tipo basaloide, quistes córneos y coilocitosis poco prominente. Estos hallazgos son muy semejantes a la queratosis seborreica (difiere de esta por su asociación al VPH).^{55,56} La cuarta categoría consiste en lesiones planas o con discreta acantosis con mínima atipia nuclear.

Una variante rara de condiloma acuminado es la caracterizada por un incremento de apoptosis en las capas epiteliales superiores, observándose múltiples células en varios estadios de degeneración. Estas lesiones se asemejan a la hiperplasia epitelial oral llamada “pseudopapulosis bowenoides” y se asocian habitualmente a los genotipos VPH 13 y 3.⁵⁷⁻⁵⁹

Histológicamente el diagnóstico diferencial de los condilomas se debe establecer con:

1. pólipos fibroepiteliales,
2. pliegues de la mucosa vaginal distal o del introito y remanentes del anillo del himen,⁶⁰
3. xantoma verruciforme,
4. disqueratosis acantolítica,
5. atipia con células multinucleadas asociada a cambios inflamatorios no específicos, que se caracteriza por presentar núcleos de tamaño normal,⁶¹ y
6. neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de tipo verrucoso,

caracterizada por presentar papilomatosis y cambios coilocíticos (la presencia de atipia y mitosis en todo el espesor del epitelio la distingue del condiloma acuminado).⁶²

Además, debe excluirse la presencia de neoplasia valorando si, junto a los rasgos clásicos de condiloma acuminado, se asocian atipia citológica marcada, anomalías en la diferenciación escamosa e historia clínica en pacientes mayores con dermatosis inflamatoria.

CONCEPTOS CLAVE

Rasgos microscópicos del condiloma acuminado:

- Arquitectura papilomatosa con un eje fibrovascular más/menos hialinizado.
- Acantosis del epitelio escamoso con hiper y paraqueratosis.
- Atipia coilocítica en las capas más superficiales.
- Hiperplasia de células basales.
- Escaso número de mitosis en tercio inferior del epitelio.
- Ausencia de mitosis atípicas.

Diagnóstico diferencial histológico del condiloma acuminado:

- Pólipo fibroepitelial.
- Pliegues del introito y/o de la vaginal distal.
- Xantoma verruciforme.
- Disqueratosis acantolítica.
- Cambios inflamatorios no específicos.
- Neoplasia vulvar intraepitelial tipo verrucoso.

7. Clínica

Los condilomas acuminados aparecen típicamente en la zona anogenital, pero pueden afectar cualquier área del tracto genital inferior: vulva, periné, monte de Venus, región perineal y perianal, ingle, así como vagina y cérvix. De hecho, en el 50% de los individuos infectados aparecen de manera simultánea en varias de estas localizaciones.

Según el grado de queratinización y el tiempo de evolución pueden presentar 4 tipos morfológicos o formas de presentación: condilomatoso, queratósico, papular o plano.⁶³

Los síntomas de los condilomas dependen de la localización, número y tamaño de las lesiones. Es fundamental evaluar tanto los síntomas físicos como los psicológicos y tenerlos en cuenta a la hora de decidir el tipo de tratamiento más adecuado.⁶⁴

Según un estudio multicéntrico nacional, entre las mujeres el prurito es el síntoma más frecuente, seguido por la leucorrea, la sensación de incomodidad, el sangrado y el dolor.⁶⁵

Otros síntomas como la dispareunia, la sensación de ardor o la coitorragia son menos frecuentes y se relacionan con la localización de los condilomas en cérvix y/o en la vagina.⁶⁶

Los condilomas vulvares frecuentemente provocan prurito, hipersensibilidad, ardor, dolor o sangrado ocasional⁶⁷ y en caso de lesiones voluminosas pueden dificultar la higiene personal o las relaciones sexuales.⁶⁸

La afectación del meato uretral es poco frecuente (4% en mujeres vs. 8% en hombres),⁶⁹ y más raramente provoca obstrucción para la micción.⁶⁷

La afectación anal provoca una sintomatología escasa o ausente. Sin embargo, cuando hay un gran número de lesiones o estas son voluminosas (especialmente en pacientes inmunosuprimidas) pueden provocar molestias y dificultad para la higiene.⁶⁸

En áreas extragenitales, como la boca, así como en otras localizaciones excepcionales como la conjuntiva o la cavi-

dad nasal, la sintomatología dependerá del número o tamaño de las lesiones.⁷⁰

Por último, los condilomas pueden provocar un importante impacto psicológico, causando preocupación, vergüenza y afectando a la autoestima y confianza, e interfiriendo en la vida sexual de las pacientes.^{12,71,72} Una revisión sistemática de la literatura⁹ sobre 19 artículos concluye que las mujeres con condilomas experimentan disfunción sexual en casi todas las dimensiones; sin embargo, las diferencias en los diseños de los estudios y en las poblaciones estudiadas impiden determinar el tipo específico de disfunción, o su impacto en la libido o en los trastornos de excitación.

CONCEPTOS CLAVE

Los síntomas de los condilomas van a depender de la localización, el número y el tamaño de las lesiones.

El síntoma más frecuente de los condilomas es el prurito. Otros síntomas que se presentan más ocasionalmente son la dispareunia, la leucorrea, la sensación de ardor genital y la coitorragia.

8. Diagnóstico

8.1. EXPLORACIÓN CLÍNICA

La mayoría de los condilomas se diagnostican mediante la exploración física, en base a las características morfológicas y su localización, no siendo necesaria ninguna prueba para la detección de infecciones asintomáticas. Dado que las lesiones pueden ser multicéntricas, en presencia de condilomas en el área ano-vulvar hay que explorar uretra, vagina y cérvix.⁷³

Es conveniente disponer de una adecuada iluminación, así como de una lupa o un colposcopio para evaluar las lesiones de pequeño tamaño. No es necesario usar ácido acético en vulva, vagina o cérvix para el diagnóstico de los condilomas acuminados puesto que puede conducir a diagnósticos falsamente positivos, debido a la paraqueratosis que comparte con otros procesos tales como la psoriasis, el liquen plano o el papiloma escamoso.

En la vulva o periné, lo más habitual es encontrar varias lesiones, aisladas o en placas, entre 1 y 10 mm, a veces sobreelevadas, con forma de coliflor (condilomatosas) o planas. Las lesiones más evolucionadas pierden el aspecto de coliflor, se tornan más lisas y redondeadas, y su coloración pasa de ser rosada (por la hipervascularización) a un aspecto más pigmentado, marrón o blanco grisáceo si la zona está queratinizada. En el cérvix y en la vagina, suelen verse lesiones sobreelevadas únicas o múltiples, de color rosado, superficie rugosa (con aspecto de coliflor), sésiles o pediculadas. En ocasiones se presentan como placas de color blanco a simple vista y con menos frecuencia como máculas o pápulas hiperpigmentadas.⁶⁹

La exploración física debe incluir la visualización del orificio uretral y en caso de que la paciente presente condilomas acuminados en esta localización, debe valorarse el estudio conjunto con Urología. Del mismo modo, la presencia de condilomas acuminados en el margen anal y/o la existencia de síntomas anales hacen que sea necesario, en estos casos, realizar una exploración del canal anal.⁷⁴

La exploración física también debe incluir una evaluación de otros signos clínicos que puedan sugerir enfermedades

de transmisión sexual coexistentes, como ulceraciones, vesículas o secreciones.⁶³

8.2. BIOPSIA

Indicaciones

La biopsia no está indicada de forma rutinaria, salvo en determinadas circunstancias:^{63,66,75}

1. Sospecha de patología preneoplásica (VIN, VaIN...) o neoplásica: lesión indurada, fija a estructuras circundantes, con sangrado, pigmentación atípica o ulceración.
2. No respuesta al tratamiento o empeoramiento de las lesiones durante el mismo, a pesar de realizarlo correctamente.
3. Pacientes posmenopáusicas e inmunosuprimidas que presenten lesiones de aspecto verrucoso: realizar una biopsia antes de iniciar el tratamiento, ya que existe más riesgo de presentar patología preneoplásica o neoplasia subyacente.⁷⁶

Técnica

Tras una adecuada antisepsia, infiltrar o pulverizar el área a biopsiar con un anestésico local, en aquellas localizaciones que lo requieran (en el cérvix y en la parte superior de vagina y canal anal no suele ser necesario). Puede utilizarse lidocaína al 1-2% o mepivacaína al 1-2%, con o sin vasoconstrictor (tipo epinefrina) para disminuir el sangrado, o un spray con cloruro de etilo.

Se puede usar un punch tipo Keyes (2-3 mm de diámetro puede ser suficiente), una pinza sacabocados, una cureta o unas tijeras pequeñas.

La hemostasia puede realizarse mediante presión sobre la zona durante tres minutos o aplicando agentes hemostáticos (barritas de nitrato de plata, gasas de celulosa oxidada regenerada o solución de Monsel). Si persiste el sangrado, lo que es excepcional, se puede dar un punto de sutura.

8.3. DIAGNÓSTICO MOLECULAR

La determinación de VPH en los condilomas no está indicada puesto que no añade información clínica ni influye sobre el manejo de las lesiones.^{63,66,75} Su utilidad en la investigación del abuso sexual en población pediátrica es controvertida, sobre todo menores de cuatro años, donde la presencia del VPH podría ser explicada por transmisión vertical o por transmisión no sexual a partir del contacto directo con la piel de los padres o a través de objetos o superficies contaminadas.^{77,78}

La realización de técnicas inmunohistoquímicas puede ayudar en el diagnóstico diferencial con la papulosis bowenoide, puesto que los condilomas acuminados muestran una tinción débil o parcheada a p16inK4, mientras que la papulosis bowenoide presenta una tinción positiva y difusa.

8.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los condilomas acuminados es muy extenso. En este apartado solo se mencionan las entidades más frecuentes o importantes en relación al mismo.⁷⁹⁻⁸⁵

Estructuras anatómicas normales

- **Papilomatosis vestibular:** es una entidad anatómica benigna, no relacionada con la infección por el VPH y a menudo confundida con los condilomas acuminados. Se presenta en forma de proyecciones digitiformes de mucosa con un centro conectivo-vascular, localizadas en la cara interna de los labios menores y ocasionalmente ocupando todo el vestíbulo.
- **Gránulos de Fordyce:** son glándulas sebáceas heterotópicas, que se presentan en forma de pápulas blanco-amarillentas de 1-3 mm de diámetro, aisladas o agrupadas en placas que asientan sobre todo en labios menores y cara interna de labios mayores.

Lesiones secundarias a infecciones

- **Molluscum contagiosum:** lesión secundaria a la infección por un poxvirus, concretamente el Molluscipoxvirus, altamente contagiosa, como su nombre indica. Son pápulas rosadas, que característicamente presentan una umbilicación central que facilita su diagnóstico.

- **Condiloma plano o condiloma lata:** son una manifestación poco común, a veces la primera y única, de la sífilis secundaria. Se presenta como pápulas y nódulos eritematosos, algunos con la superficie ulcerada.

Dermatopatías inflamatorias

- **Liquen plano pápulo-escamoso / hipertrófico:** son dos subtipos del liquen plano que se caracterizan por la presencia de pápulas planas de tonalidad violácea (pápulo-escamoso) o lesiones queratósicas de aspecto verrucoso.
- **Liquen nitidus:** dermatosis de causa desconocida. Clínicamente se presenta como pápulas de pequeño tamaño, color de piel normal o rosado y superficie brillante, que suelen estar aisladas sin formar placas y se pueden localizar en cualquier parte del cuerpo, aunque afectan principalmente genitales, abdomen y zonas flexoras de extremidades. Se han descrito distintas variantes clínicas: queratósica, vesiculosa, hemorrágica, petequial, perforante y generalizada. Las lesiones suelen ser asintomáticas o levemente pruriginosas.

Tumores benignos

- **Acrocordón o fibroma blando:** tumor de origen dérmico que asienta fundamentalmente en las flexuras, caracterizado por una base de implantación pediculada o sésil y una superficie lisa y generalmente del mismo color de la piel sobre la que se presenta.
- **Queratosis seborreica:** lesión de aspecto verrucoso, redondeada u ovalada con una superficie elevada y áspera.
- **Angioqueratomas:** tumores vasculares adquiridos, que se presentan como pápulas, aisladas o múltiples, azuladas/rojizas, de aproximadamente 1-5 mm de diámetro.
- **Pliegues hemorroidales y hemorroides:** dilataciones vasculares de las venas hemorroidales que se presentan como 1) tumoraciones de superficie lisa y de color azulado o 2) como repliegues de piel en la zona perianal de mismo color que la piel subyacente.

Tumores malignos

Se deben sospechar ante lesiones ulcerativas, superficie sangrante, duras y exofíticas. Ante cualquier duda diagnóstica se debe realizar una biopsia.^{63,66,75}

Lesiones precancerosas

- **HSIL vulvar patrón condilomatoso:** lesión con características microscópicas de carcinoma de células escamosas in situ, pero con riesgo de progresión a un carcinoma invasivo, sobre todo en mujeres inmunodeprimidas, fumadoras o con lesiones extensas. La incidencia de invasión oculta es más frecuente en lesiones extensas y en mujeres de edad avanzada. Se caracteriza por pápulas y placas hiperpigmentadas de localización genital, con aspecto clínico aparentemente inofensivo, pero con histopatología de atipia celular y pérdida de la arquitectura epidérmica normal.
- **Condiloma Gigante o Tumor de Buschke-Löwenstein:** forma rara de carcinoma de células escamosas de bajo grado, asociado con el VPH 6 y 11. Se manifiesta como lesiones genitales exofíticas, vegetantes, carnosas, en forma de coliflor, que puede formar fístulas y/o abscesos. Generalmente no tiene carácter invasivo, pero ésta se ha descrito hasta en un 12% de los casos y suele detectarse tras la exéresis completa de la lesión.

8.5. CONDILOMAS COMO MARCADOR DE RIESGO DE LESIONES PREMALIGNAS PRODUCIDAS POR EL VPH

Existe una asociación entre los condilomas y el cáncer anogenital. Aunque el VPH 6 y 11, tipos de VPH de bajo riesgo, son responsables de la mayoría de los casos de condilomas acuminados, la coinfección con genotipos de VPH de alto riesgo relacionados con cánceres anogenitales y de cabeza y cuello es común.⁴¹ En el estudio portugués HERCOLES (Hpv Epidemiologic Research Condilomas Lesions) se halla una prevalencia de VPH de bajo riesgo (sobre todo el VPH 6 y 11) hasta en un 87% y de VPH de alto riesgo (principalmente el VPH 16) hasta en un 52,9%, entre las pacientes con condilomas acuminados.⁸⁶

La coexistencia de condilomas con VPH de alto riesgo en el cérvix alcanza el 34,2%.⁴¹ Además, esta coexistencia se relaciona con un número mayor de episodios recurrentes de condilomas acuminados.

Un estudio de cohortes, con 918.609 mujeres entre 15 y 45 años, y un seguimiento de 10 años, evidencia un aumento del riesgo de HSIL/CIN2+ en las mujeres con condilomas acuminados, especialmente en las mujeres con episodios recurrentes.⁸⁷ Otro estudio danés con 16.155 hombres y 32.933 mujeres diagnosticados con condilomas acuminados entre 1978 y 2008 encontró asociado un mayor riesgo de cánceres anogenitales (anal, vulvar, vaginal, cervical, de pene) y de cabeza y cuello.¹⁶

En el estudio HERCOLES también se estudió la relación entre condilomas acuminados y lesiones en mucosa anal y oral. En más del 85% de personas afectadas por condilomas acuminados existían lesiones en el canal anal y en el 16,9% existían lesiones en mucosa oral.⁸⁶

También se ha visto que la relación entre condilomas y VPH de alto riesgo conlleva un aumento del riesgo esperado para otros cánceres asociados al VPH como vulva, ano y vagina.⁸⁸

8.6. ESTUDIO EXTRAGENITAL

Ano

En mayo de 2024, la Sociedad Internacional de Neoplasia Anal (IANS) ha publicado un documento de consenso acerca del cribado del cáncer anal entre diversos grupos de alto riesgo. En este se plantea que las personas ≥45 años con condilomas perianales pueden ser subsidiarias de cribado del cáncer anal, mediante citología, determinación de VPH o cotesting (citología + test VPH), siempre que exista la capacidad adecuada para realizar una anoscopia de alta resolución (AAR), en caso de ser necesario. Si no existe dicha capacidad, en estas personas se debería realizar un tacto rectal.⁸⁹

Dichas recomendaciones previas se han visto reforzadas tras una publicación reciente donde se concluye que el tratamiento de lesiones HSIL anales, en pacientes VIH, previene la progresión de las mismas a carcinoma anal.⁹⁰

Orofaringe

No existe un cribado del carcinoma orofaríngeo asociado al VPH. El examen de la cavidad oral, en mujeres asintomáticas, no está indicado.⁹¹ La singular anatomía de la cavidad bucal y orofaringe no permite una adecuada inspección visual, así como tampoco, una sistemática exploratoria adecuada que permita revisar con seguridad tanto la cavidad oral como la orofaringe.⁹¹

8.7. EVALUACIÓN ADICIONAL Y DE LA PAREJA SEXUAL

Se recomienda realizar un cribado para infecciones de transmisión sexual en los casos nuevos. En casos recurrentes o recidivantes, este cribado puede considerarse opcional.⁹²

Las pacientes con condilomas deben tener un cribado de cáncer de cérvix correcto, no siendo necesaria ninguna prueba adicional, en ausencia de signos o síntomas sospechosos de patología preneoplásica o neoplásica cervical. Del mismo modo, la paciente con condilomas, actuales o pasados, no precisa una evaluación de lesiones preneoplásicas o neoplásicas de la vulva y/o la vagina salvo que presente algún tipo de clínica de sospecha.

A las parejas sexuales de las pacientes con condilomas se les debe informar y recomendar una evaluación clínica (para detectar la presencia de lesiones) y el cribado de otras infecciones de transmisión sexual. Esto último en los casos nuevos, siendo opcional en los casos recurrentes o recidivantes.^{50,92}

CONCEPTOS CLAVE

El diagnóstico de los condilomas se basa fundamentalmente en la exploración física. No se recomienda la determinación de VPH en estas pacientes ni en sus parejas sexuales.

No olvidar que en el diagnóstico diferencial de los condilomas deben estar presentes diferentes lesiones premalignas y malignas.

La biopsia debe realizarse ante falta de respuesta al tratamiento o para descartar malignidad.

Las pacientes con condilomas deben tener un cribado de cáncer de cérvix correcto y no precisan una evaluación de lesiones preneoplásicas o neoplásicas de la vulva, vagina y/o orofaringe salvo que exista clínica de sospecha.

La exploración del canal anal mediante proctoscopia debería realizarse en aquellas mujeres con condilomas acuminados en el margen anal o ante la presencia de síntomas tales como rectorragia, irritación o picor.

Las personas ≥ 45 años con condilomas perianales, pueden ser subsidiarias de cribado del cáncer anal, mediante citología, determinación de VPH o cotesting (citología + test VPH), siempre que exista la capacidad adecuada para realizar una anoscopia de alta resolución (AAR), en caso de ser necesario.

Se recomienda realizar un cribado para infecciones de transmisión sexual en los casos nuevos. En casos recurrentes o recidivantes, este cribado puede considerarse opcional.

9. Tratamiento

El objetivo del tratamiento de los condilomas es:

1. la eliminación de las lesiones y
2. reducir el riesgo de recurrencia.⁷⁹

Se dispone de una amplia variedad de tratamientos en la práctica clínica. En esta guía se exponen según el Mecanismo de acción.

9.1. AGENTES CITOTÓXICOS

Por regla general, estarían indicados en aquellos casos de condilomas estables en el tiempo, sin cambios en los últimos tres meses (la probabilidad de que exista gran actividad del VPH es baja).⁷⁹

9.1.1. Podofilotoxina

Mecanismo de acción

Impide la proliferación celular al inhibir la mitosis celular y la síntesis de ADN.⁹³

Precauciones especiales

Los datos sobre el uso de podofilotoxina en mujeres embarazadas son limitados. Aunque la absorción sistémica de podofilotoxina, cuando se aplica tópicamente es muy limitada, los productos antimitóticos como la podofilotoxina son conocidos por ser embriotóxicos.⁹⁴

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de podofilotoxina, cuando se aplica de forma cutánea, en la leche materna y, por ello, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe realizar un adecuado balance riesgo/beneficio y tener en cuenta la existencia de alternativas terapéuticas seguras en la lactancia a la hora de decidir su uso en mujeres lactantes.⁹⁴

Posología

Tratamiento tópico disponible en dos presentaciones:

1. crema al 0.15% (crema de 5 gr; 1,5 mg/gr), que puede autoaplicarse y
2. solución cutánea al 5 % (1 frasco de 3ml; 5 mg/ml), que también puede autoaplicarse, con hisopo de algodón, o administrarse de forma tutelada dado el mayor

efecto lesivo y destrucción tisular de esta segunda formulación.

Se administra mediante ciclos de tratamiento semanales. Se debe aplicar dos veces al día, por la mañana y por la noche (cada 12 horas), durante 3 días consecutivos, seguidos de 4 días sin tratamiento. En caso necesario repetir el mismo esquema hasta un máximo de cuatro ciclos.⁹⁴

Tras su aplicación se recomienda lavarse las manos y evitar el contacto con los ojos. La superficie total tratada no debe superar los 10 cm², y el volumen total debe limitarse a 0,5 ml/día.⁹⁵

Efectos adversos

Reacciones cutáneas locales y destrucción de tejido en caso de aplicación excesiva (sobre todo en la formulación en solución), así como toxicidad neurológica sistémica, especialmente si se aplica en lesiones ulceradas con posibilidad de mayor absorción del fármaco.

Recomendación:

- La Podofilotoxina es un tratamiento adecuado para los condilomas en genitales externos y perianales, no voluminosos ni extensos.

Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor.

- La Podofilotoxina está contraindicada durante la gestación y la lactancia.

Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor.

Justificación

En un metaanálisis se observó resolución completa de las lesiones en el 56% de las pacientes.⁹⁶ Otro estudio más reciente obtiene aclaramiento lesional en el 72 % de los casos.⁹⁷ La tasa general de recidivas descrita es del 79 %.⁹⁸

9.1.2. Ácido tricloroacético (ATCA)

Mecanismo de acción

Destruye los condilomas acuminados por coagulación química de las proteínas y daño directo del ADN viral.⁷³

Posología

Se prescribe según fórmula magistral (concentración del 80 al 90%) y su aplicación debe realizarse en consulta, por un profesional. Se aplica directamente sobre la lesión mediante un bastoncillo protegiendo la piel sana circundante con vaselina. Posteriormente se deja secar al aire hasta que la zona se torne de aspecto blanquecino, evitando que la paciente se mueva y que se extienda a la piel sana.

Realizar una aplicación semanal hasta un máximo de 12 semanas. La mayoría de las lesiones se aclaran en 4-6 semanas.⁷³

Efectos adversos

El más frecuente e inmediato es el dolor en la zona lo que puede ser signo de sobreexposición al producto. En ese caso, para neutralizar el efecto se puede lavar con solución bicarbonatada sódica. Con menos frecuencia su acción caustica provoca úlceras, erosiones y quemaduras.

Recomendación:

El ácido tricloroacético es un tratamiento adecuado para los condilomas en genitales externos, perianales o en mucosa anogenital, no voluminosos ni extensos.

Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor.

Justificación

El aclaramiento completo de las lesiones oscila entre el 56-94% en función de los estudios, con una tasa de recurrencia del 36%.⁹²

9.2. AGENTES INMUNOMODULADORES

Por regla general, estarían indicados en aquellos casos de condilomas de nueva aparición y/o que están aumentando su tamaño y/o número (la probabilidad de que exista gran actividad del VPH es elevada).⁷⁹

9.2.1. Imiquimod

Mecanismo de acción

El imiquimod es un modulador de la respuesta inmune, que actúa a través del receptor 7 Toll-like (TLR7). Además, favorece una respuesta pro-inflamatoria de las células dendríticas in vitro tras unirse a TLR7, e induce la maduración de

las células de Langerhans in vivo, estimulando la migración de estas a los ganglios linfáticos. Promueve una respuesta TH1 y facilita la acumulación de células CD8+ específicas en el tracto genital.

El imiquimod también interfiere con la señalización de la vía de la adenosina e induce la apoptosis de las células tumorales que dependen de la activación de caspasas.⁹⁹

Precauciones especiales

Imiquimod posee una baja absorción en la piel humana y carece de poder mutágeno, por lo que cualquier riesgo a causa de la exposición sistémica será probablemente bajo en el ser humano. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.¹⁰⁰

Sin embargo, no existen datos suficientes sobre la utilización de imiquimod en mujeres embarazadas ni sobre su excreción en leche materna. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de imiquimod durante el embarazo y la lactancia.¹⁰⁰

Posología

Aplicación de crema al 5% tres veces por semana (p.e. lunes, miércoles y viernes) hasta que se aclaren las lesiones o durante un período máximo de 16 semanas.¹⁰¹ Autoaplicación, normalmente antes de dormir, lavando con agua y jabón a las 6-10 horas tras la aplicación. Se recomienda lavarse las manos antes y después de cada aplicación.¹⁰²

La menor concentración de imiquimod en la crema al 3,75% se asocia a una mejor tolerabilidad. Sin embargo, en España, la presentación de crema al 3.75% sólo tiene indicación para el tratamiento de la queratosis actínica. Este perfil de tolerabilidad hace que la formulación al 3,75% pueda ser una alternativa viable en pacientes con condilomas acumulados y mala tolerancia al 5%, aunque la eficacia de esta concentración más reducida en el tratamiento de los condilomas es algo menor.¹⁰³ La evidencia en este sentido aún es limitada y no hay consenso claro en todas las guías.

Efectos adversos

El eritema local, leve a moderado es frecuente, aunque también se han descrito erosiones y secuelas como la hipopigmentación postinflamatoria y lesiones liquenoides.¹⁰⁴ Las reacciones locales, en ocasiones, preceden a la resolución de las lesiones y pueden manejarse con períodos de

descanso, o reduciendo la frecuencia de aplicación.

La absorción sistémica es mínima,¹⁰⁵ a pesar de lo cual, en algunos casos puede aparecer cefalea, astenia, mialgias y náuseas¹⁰⁶ que pueden tratarse con antiinflamatorios.

La aparición de sintomatología sistémica no es una contraindicación para el uso de imiquimod, de manera que no es mandatorio interrumpir el tratamiento. Se ha descrito el agravamiento, tras el uso de imiquimod, de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la psoriasis, el vitíligo o el lupus, o la aparición de reacciones a distancia como eritema multiforme o el síndrome de Steven Johnson.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

Recomendación:

Imiquimod es un tratamiento adecuado para los condilomas en genitales externos, perineales y perianales. No existen datos suficientes para recomendar el tratamiento en mujeres durante la gestación o lactancia.

Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor.

Justificación

Se ha descrito algún tipo de respuesta al imiquimod en el 72-84% de las pacientes y respuesta completa en el 40-70%. La crema al 5% suele ser eficaz antes de las 8-10 semanas (50 % resolución completa antes de las 12 semanas). Las pacientes que no eliminan de forma completa las lesiones muestran una importante reducción de tamaño de estas. La tasa de recidiva oscila entre el 13-19%.^{52, 99, 111-117}

Las tasas de aclaramiento de condilomas oscilan entre el 19 y el 37% con la formulación al 3,75%.¹⁰³

9.2.2. Sinecatequinas (Polifenol E)

Mecanismo de acción

Las sinecatequinas son un extracto de las hojas del té verde (*Camellia sinensis*). La epigallocatequina galato es la catequina más importante e interviene en múltiples vías de señalización celulares. Inhibe el ciclo celular y la transcripción del VPH y activa la apoptosis de las células infectadas por el mismo presentando actividad antioxidante, antiviral y potenciador inmunológico.^{118,119}

Precauciones especiales

No existen datos o existe una limitada cantidad de datos sobre la utilización de sinecatequinas en mujeres embara-

zadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los datos tóxico-cinéticos disponibles de los estudios tras administración vaginal y subcutánea, los efectos vistos en la toxicidad reproductiva ocurrieron a concentraciones sistémicas significativamente mayores comparadas con aquellas esperadas en pacientes.

Del mismo modo, se desconoce si las sinecatequinas o sus metabolitos son excretados en la leche humana y no se puede excluir un riesgo para los lactantes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de sinecatequinas durante el embarazo y la lactancia.¹²⁰

Posología

En España se comercializa como pomada 15 gr al 10%. Se aplica tres veces al día, distribuyendo con el pulpejo de los dedos una capa fina de pomada sobre la superficie a tratar. No hay que lavar la zona después. Se aplica hasta la desaparición completa de las lesiones o un máximo de 16 semanas.¹²⁰

Efectos adversos

La aparición de eritema y erosiones se correlaciona con el inicio de la resolución de las lesiones y en necesario informar de ello a las pacientes. Dichos efectos se producen hasta en el 80% de los casos y especialmente a finales de la tercera semana, aunque es más pronunciado a partir de la cuarta-sexta semana.¹²¹ Se han descrito secuelas como cambios en la pigmentación y estenosis del meato uretral.^{119,121,122}

Recomendación:

Las sinecatequinas son un tratamiento adecuado para los condilomas en genitales externos, perineales y perianales. No existen datos suficientes para recomendar el tratamiento en mujeres durante la gestación o lactancia.

Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor.

Justificación

Existen ensayos que demuestran tasas de aclaramiento total de condilomas acuminados prevalentes e incidentes del 47-59%.^{121,123,124}

En las pacientes que completan las 16 semanas de tratamiento el aclaramiento total alcanza el 64.5% y las tasas de recurrencia oscilan entre el 7-11% (para un seguimiento de 12 semanas).^{121,123,124}

9.3. TRATAMIENTO ESCISIONAL

El tratamiento escisional de los condilomas no es de primera elección. La intervención proporciona resultados inmediatos y puede ser de utilidad en pacientes con condilomas exofíticos o pediculados.⁹²

Técnica

Consiste en la escisión de la lesión con bisturí frío o procedimientos electroquirúrgicos (bisturí eléctrico o asa de diatermia). Preferentemente se debería realizar bajo control colposcópico. Se debe realizar hemostasia cuidadosa del lecho quirúrgico, sin cauterizar la grasa subcutánea o submucosa, ya que puede causar cicatrices antiestéticas, dolorosas o estenosis. Este procedimiento requiere anestesia (local, regional o general) e implica riesgos quirúrgicos habituales, tales como infección y hemorragia.

En caso de recurrir a procedimientos electroquirúrgicos, es aconsejable utilizar mascarilla y aspirador de humo adecuados^{92,93} puesto que se ha descrito la presencia de partículas virales en el humo generado por estas técnicas, aunque no queda claramente demostrada su capacidad infectiva.

Recomendación:

El tratamiento escisional de los condilomas no es de primera elección. Se reserva para casos específicos:

1. fallo de los tratamientos previos,
2. falta de disponibilidad de otros tratamientos,
3. condilomas acuminados de gran volumen que requieren tratamientos combinados,
4. sospecha de neoplasia intraepitelial o invasora que implique el estudio histológico de las lesiones.

Nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor.

Justificación

Aunque se ha descrito una tasa de eficacia del 89–100%, el tratamiento escisional no es de primera elección para el tratamiento de los condilomas por las razones siguientes:

1. alto riesgo de recurrencia (19-29% tras 10-12 meses del tratamiento),⁷³
2. implica un tratamiento más invasivo comparado con otras opciones terapéuticas de eficacia similar,
3. conlleva un riesgo de complicaciones postoperatorias (infecciones, cicatrices o dolor) y
4. puede causar daño a los tejidos cercanos, lo que podría afectar funciones en esa área, particularmente en regiones con una alta concentración de terminaciones nerviosas.⁷³

9.4. TRATAMIENTO ABLATIVO

Por regla general, estaría indicado en aquellos casos de condilomas estables en el tiempo, sin cambios en los últimos tres meses (la probabilidad de que exista gran actividad del VPH es baja).⁷⁹

Se ha descrito la presencia de partículas virales en el humo generado por estas técnicas y aunque no queda claramente demostrada su capacidad infectiva, es aconsejable utilizar mascarilla y aspirador de humo adecuados durante todos los procedimientos.^{92,93,125,126}

9.4.1. Crioterapia

Mecanismo de acción

Dstrucción de tejidos mediante necrosis epidérmica y dérmica.⁹³ Se pueden utilizar diversos criógenos: 1) nitrógeno líquido: de elección, es el que menor temperatura alcanza (-196 °C); 2) CO₂ sólido (-79 °C); 3) óxido nitroso líquido (NO₂) (-88 °C) y 4) dimetil-éter propano (-57 °C).

Técnica

La crioterapia suele administrarse mediante la aplicación de nitrógeno líquido sobre las lesiones, ya sea pulverizándolo o con un bastoncillo previamente empapado. Otra opción es recurrir a sistemas cerrados de crioterapia mediante una criosonda. Los sistemas cerrados utilizan la circulación de óxido nitroso o dióxido de carbono, la sonda se presiona suavemente contra la lesión humedecida con solución salina o gel lubricante y se mantiene la congelación hasta que se produce un «halo» de unos milímetros alrededor de la lesión.

En ambos casos, la técnica se debe realizar bajo control colposcópico mediante ciclos de congelación-descongelación visibles, tanto de las lesiones como de un margen de 1 mm alrededor de las mismas y por un tiempo máximo de congelación de 20 segundos.⁹³ Pueden aplicarse hasta tres ciclos de congelación-descongelación en cada sesión, según tolere la paciente.⁹²

Se recomienda aplicar una vez por semana o cada 2-3 semanas hasta un máximo de 12 semanas. Tiene la ventaja de ser un tratamiento sencillo y barato.⁹²

Efectos adversos

Tras el tratamiento suelen producirse ampollas, que epitelizan en pocos días. Rara vez produce cicatrices o cambios de pigmentación como secuela.

Recomendación:

La crioterapia es un tratamiento adecuado para los condilomas de cualquier área del tracto anogenital, en número y extensión limitados

Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor.

Justificación

El aclaramiento completo de las lesiones se consigue en el 44-75% de las pacientes y generalmente sucede en la tercera aplicación.¹²⁷⁻¹²⁹

Dado que este tipo de tratamiento no tiene actividad anti-viral ni modula el sistema inmune, la tasa de recurrencia es elevada (21-42%): entre uno y tres meses tras la resolución de las lesiones y hasta un 59% a los 12 meses de la misma.¹³⁰ Combinar crioterapia con sinecatequinas una semana después de forma secuencial, resulta en una mejor respuesta que con la crioterapia aislada.¹³¹

9.4.2. Láser de CO2**Mecanismo de acción**

El fundamento físico del láser de CO2 se basa en la absorción de la energía proporcionada por el haz láser por parte del agua de los tejidos, consiguiéndose la vaporización del tejido secundaria a la ebullición del agua tisular.⁹³

Técnica

La técnica requiere un aprendizaje específico y se debe realizar bajo control colposcópico. Requiere anestesia (local, regional o general) e implica riesgos quirúrgicos habituales, tales como infección y hemorragia.

En función de la densidad de potencia, el tamaño del punto focal que incide en el tejido y del tiempo de aplicación, el efecto y penetración tisular es variable (corte, vaporización, coagulación). Conviene no profundizar más de 1 mm en las áreas mucosas para evitar secuelas cicatriciales e igualmente no profundizar más de 2 mm en las áreas pilosas.¹³²

Efectos adversos

Los efectos adversos son en general leves e incluyen cicatrices y dolor.

Recomendación:

El láser de CO2 es un tratamiento adecuado para los condilomas de cualquier área del tracto anogenital, en número y extensión limitados.

Nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor.

Justificación

Con el láser de CO2 la tasa de eliminación de condilomas está próxima al 100%;⁹² sin embargo, las tasas de recurrencia parecen frecuentes, aunque hay disparidad de datos (12,6 % a un mes hasta 77%).¹³³⁻¹³⁵

9.4.3. Electrocoagulación diatérmica**Técnica**

La electrocoagulación diatérmica emplea un dispositivo que transmite corriente eléctrica a la punta de un electrodo fino (puede utilizarse la punta de bisturí o una bola diatérmica.) Una vez ajustada la intensidad y duración de la corriente eléctrica, la punta del electrodo se coloca sobre o cerca de la lesión y la corriente eléctrica pasa a través de la misma, vaporizando el tejido y sellando los vasos sanguíneos al mismo tiempo, lo que minimiza el sangrado.¹³⁶

En áreas con alta densidad de terminaciones nerviosas (como la región perianal y genital), es ideal mantener la potencia en el rango más bajo posible, alrededor de 10 a 15 vatios, para evitar dolor excesivo y reducir el riesgo de cicatrización. En lesiones más grandes o cuando hay múltiples condilomas, puede ser necesario ajustar la potencia hacia el extremo superior del rango (20-30 vatios) para lograr una destrucción efectiva de todo el tejido afectado en menos tiempo. La duración del tratamiento suele estar entre 10 y 30 segundos por lesión, dependiendo del tamaño y la profundidad de los condilomas.¹³⁶

Se debe realizar bajo control colposcópico. Requiere anestesia (local, regional o general) e implica riesgos quirúrgicos habituales, tales como infección y hemorragia.

Efectos adversos

Los efectos adversos son en general leves e incluyen cicatrices y dolor.

Recomendación:

La electrocoagulación diatérmica es un tratamiento adecuado para los condilomas de cualquier área del tracto anogenital, en número y extensión limitados

Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor.

Justificación

Se ha reportado una tasa de eficacia que oscila entre el 94-100% y una tasa de recurrencia del 22% a los 3 meses de realizarse el tratamiento.⁹²

9.5. OTROS TRATAMIENTOS

9.5.1. Terapia fotodinámica (TFD)

Mecanismo de acción

El mecanismo del daño celular implica complejas interacciones entre fotones de luz visible, el fotosensibilizante localizado en el tejido que se debe tratar, el oxígeno molecular, determinados barredores intracelulares de las diversas especies reactivas del oxígeno y diversos procesos reparadores celulares. Dicha terapia se basa en la conjunción de la muerte celular directa, el daño vascular, la inflamación y la respuesta inmunitaria del huésped, además de una rápida activación de las células dendríticas y de los linfocitos CD4 en la piel lesional.¹³⁷

Técnica

Aplicación tópica previa de un fotosensibilizador (ácido 5-aminolevulínico o ALA), el cual se acumula en mayor cantidad en las células infectadas por el VPH, que serán posteriormente destruidas mediante fotooxidación.¹³⁸

Efectos adversos

El principal es el dolor. También se han descritos casos de eritema, erosiones o úlceras.

Recomendación:

La TFD puede ser un recurso a tener en cuenta en condilomas refractarios a otras terapias o cuando se desea preservar la anatomía funcional. No hay datos suficientes para recomendar con seguridad el uso del ácido 5-aminolevulínico en mujeres embarazadas.

Nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor.

Justificación

No existe suficiente evidencia para proponer el tratamiento con TFD en primera línea para los condilomas acuminados, aunque una revisión sistemática reciente avala su eficacia y utilidad.¹³⁹

Existen escasos estudios en condilomas acuminados que sugieren que una o dos sesiones de terapia fotodinámica con ALA podrían ser tan efectivas como la cirugía o el láser de CO₂, con tasas de recurrencia menores a las 12 semanas.^{135,140} Una revisión sistemática que incluye 10

estudios con TFD muestra tasas de remisión completa entre el 63-100% después de varias sesiones con TFD, con recurrencias relativamente bajas (17%).¹³⁹ Se ha propuesto la asociación de TFD con crioterapia, por la capacidad de la TFD de actuar sobre las lesiones subclínicas, obteniéndose mejores resultados que con la crioterapia aislada.¹⁴¹

9.5.2. Cidofovir

Mecanismo de acción

Nucleótido análogo del monofosfato de deoxicitidina que actúa en las lesiones producidas por el VPH, mediante la inducción de la apoptosis de las células infectadas por el mismo. Este fármaco reduce la expresión de E6 y E7, permitiendo la expresión de las proteínas supresoras p53 y pRb in vitro.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Posología

Se comercializa en viales de administración intravenosa y puede formularse en crema, gel o en solución al 1% o 3%. Se han descrito diferentes pautas:

- gel al 1%: 5 días seguidos en semanas alternas, durante un máximo de 6 semanas en función de evolución.¹⁴⁵
- crema 1%: 5 días a la semana durante 2 semanas, seguido de dos semanas de descanso.¹⁴⁶

Efectos adversos

Aunque su uso intravenoso se asocia a toxicidad sistémica potencialmente grave (nefrotoxicidad, neutropenia, acidosis metabólica y toxicidad ocular) y por lo tanto debe aplicarse en condiciones de monitorización estricta, la administración tópica en crema o intralesional es segura, especialmente si se usa sobre piel o mucosa no ulcerada.

Recomendación:

El cidofovir puede ser un recurso a tener en cuenta en pacientes inmunodeprimidos con condilomas recalcitrantes y refractarios a otras terapias. Está contraindicado en la gestación y durante la lactancia.

Nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor.

Justificación

Actualmente el cidofovir no está aprobado en ficha técnica para su uso en condilomas acuminados y en caso de usarse se deben seguir las normas y recomendaciones que

rigen este tipo de uso. No existe suficiente evidencia para proponer el tratamiento con cidofovir en primera línea para los condilomas acuminados.

Existen dos ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo en los que se evalúa la eficacia del cidofovir para el tratamiento de los condilomas acuminados anogenitales. En ambos cidofovir fue significativamente superior a placebo. En el ensayo de Snoeck, se alcanzó una remisión completa en 47% de los pacientes, con un buen perfil de seguridad.¹⁴⁵ En el ensayo de Matteelli llevado a cabo en pacientes infectados por el VIH, se describe una reducción de más del 50% de las lesiones en 58% de los pacientes tratados.¹⁴⁶

9.6. TERAPIA SECUENCIAL

Se ha definido el término terapia secuencial como el uso de tratamientos ablativos seguido del uso de un inmunomodu-

lador tópico (imiquimod, sinecatequinas).¹⁴⁷ Es una estrategia que pretende eliminar los condilomas rápidamente y al mismo tiempo disminuir las recurrencias, especialmente frecuentes en los primeros 6 meses.

Se utiliza el tratamiento ablativo hasta la resolución de las lesiones y 3-5 días después de la reepitelización se aplica el inmunomodulador (sinecatequinas o imiquimod) en el área afecta durante 12-16 semanas.¹⁴⁷ Algunos estudios muestran que la eficacia de combinar láser de CO₂ o crioterapia con sinecatequinas (PACT I y II) consigue un menor porcentaje de recurrencias frente al uso aislado de tratamiento ablativo.^{148,149}

Recomendación:

La eficacia de los tratamientos secuenciales debe ser confirmada mediante ensayos clínicos prospectivos.

Nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor.

9.7. CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES PARA LAS TERAPÉUTICAS DE USO COMÚN EN MUJERES INMUNOCOMPETENTES NO EMBARAZADAS SIGUIENDO EL SISTEMA GRADE

Tabla 3. Nivel de evidencia y recomendaciones para las terapéuticas de uso común en mujeres inmunocompetentes no embarazadas siguiendo el sistema grade

	Nivel evidencia	Grado recomendación
Ácido tricloroacético	Alta	Fuerte a favor
Crioterapia	Alta	Fuerte a favor
Electrocoagulación diatérmica	Alta	Fuerte a favor
Imiquimod	Alta	Fuerte a favor
Podofilotoxina	Alta	Fuerte a favor
Sinecatequinas	Alta	Fuerte a favor
Tratamiento escisional	Baja	Fuerte a favor
Cidofovir	Baja	Débil a favor
Láser de CO ₂	Moderada	Débil a favor
Terapia fotodinámica	Baja	Débil a favor
Terapia secuencial	Baja	Débil a favor

9.8. TRATAMIENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

9.8.1. Gestación

En general se prefiere el tratamiento a la actitud expectante; es bien conocido que en algunos casos los condilomas pueden crecer notablemente durante el embarazo. El tratamiento pretende disminuir la carga viral, disminuir la exposición perinatal y evitar el crecimiento y proliferación de lesiones que, en caso de grandes tumoraciones excrecentes, pueden cuestionar la viabilidad del parto vaginal.

La mayoría de las opciones médicas están contraindicadas. La podofilotoxina tiene probada embriotoxicidad y el imiquimod y las sinecatequinas disponen de pocos datos de seguridad.

Las opciones recomendadas aparecen en la Tabla 4.

9.8.2. Inmunosupresión

Los condilomas en estas pacientes son más frecuentes, tienen mayor volumen, asientan en localizaciones infrecuen-

tes, son más resistentes a tratamientos y más recidivantes. Las terapias que activan el sistema inmune (imiquimod y sinecatequinas) son de eficacia dudosa, aunque imiquimod se ha reportado como un tratamiento efectivo en algunas series.¹⁵⁰⁻¹⁵⁴ El ácido tricloroacético, la crioterapia y el láser de CO₂ son eficaces en estas pacientes. Si es necesario biopsiar para descartar lesión preneoplásica o neoplásica (con frecuencia asociada a condilomas acuminados en estas pacientes) se puede plantear realizar una terapia escisional.

En vista de los limitados datos de los ensayos para estas poblaciones, las recomendaciones de tratamiento no difieren de los individuos no inmunodeprimidos.⁹³

En casos muy refractarios a diversos tratamientos puede valorarse la utilización de tratamientos de segunda línea, como cidofovir¹⁵⁵⁻¹⁵⁶ o de tratamientos combinados simultáneos o secuenciales para manejar esta problemática.

Por otro lado, el restablecimiento de la normalidad inmunológica (con la terapia antiretroviral o tras el cese de medicación inmunosupresora) representa una ayuda inestimable para el control de esta patología. Se puede optar por una

Tabla 4. Tratamiento de condilomas acuminados en mujeres embarazadas

	Autorizado	Motivo
Ácido tricloroacético	Si*	Seguro
Crioterapia	Si*&	Seguro
Electrocoagulación diatérmica	Si*	Seguro
Láser de CO ₂	Si*	Seguro
Tratamiento escisional	Si*	Seguro
Cidofovir	No	Teratogénico
Imiquimod	No	Pocos datos
Podofilotoxina	No	Teratogénico
Sinecatequinas	No	Pocos datos
Terapia fotodinámica	No	Pocos datos
Terapia secuencial	No	Pocos datos

* Incluidas las mucosas vaginocervical y anal

& En condilomas intrameatales, alternativa aceptable si la base de la lesión es claramente visible.

actitud expectante ante un estado de depresión inmunológica que se supone reversible, puesto que es posible que las lesiones desaparezcan tras restituir a la normalidad los parámetros inmunológicos (CD-4, carga viral).

9.8.3. Infancia

Se aconseja una actitud expectante, debido a las altas tasas de regresión espontánea.¹⁵⁷ No se ha probado la inocuidad de los tratamientos médicos en la infancia, por lo que no se aconsejan; la mayoría de los autores optan por procedimientos ablativos, como el láser de CO₂.¹⁵⁸

9.8.4. Mujer transgénero

En la literatura científica se han descrito, al menos, once casos de condilomas acuminados en las neovaginas de mujeres transexuales, tras una cirugía de afirmación de género, específicamente tras la vaginoplastia de inversión peneana (la piel del pene es usada para crear la neovagina).¹⁵⁹

No ha sido posible determinar, de momento, si los condilomas acuminados que surgen en estas neovaginas provienen de piel previamente infectada o del contacto nuevo con el VPH a través de las relaciones sexuales.¹⁵⁹

No se han establecido, hasta la fecha, recomendaciones específicas para tratar los condilomas acuminados que aparecen en las neovaginas. En los pocos casos descritos, los tratamientos empleados (y sus resultados) fueron similares a los empleados en el resto de las mujeres: podofilotoxina, imiquimod, láser de CO₂, escisión quirúrgica, colpectomía y, más recientemente, ATCA.¹⁵⁹

9.9. TRATAMIENTOS EN OTRAS ÁREAS DEL TRACTO GENITAL

9.9.1. Vagina

No utilizar podofilotoxina, imiquimod y sinecatequinas tanto por el riesgo de mucositis grave como por la posible absorción sistémica de los mismos. La crioterapia, vaporización con láser de CO₂, ATCA y la electrocoagulación diatérmica son procedimientos de elección.

9.9.2. Cérvix

Es conveniente realizar una colposcopia antes de tomar una decisión terapéutica. Si no existe SIL/CIN, puede usarse láser de CO₂, crioterapia, electrocoagulación diatérmica o ATCA. Podofilotoxina, imiquimod y sinecatequinas no se recomiendan por las mismas razones expuestas anteriormente.

9.9.3. Ano y/o meato uretral

En los condilomas acuminados intraanales, el tratamiento de elección es ablativo. Puede considerarse el ATCA o bien el uso de crioterapia en lesiones pequeñas y escasas.^{92,93,160} En lesiones extensas el tratamiento de elección es la cirugía, mediante electrocoagulación diatérmica, láser de CO₂ o coagulación mediante infrarrojos.^{161,162}

A pesar de que no está aprobado su uso en mucosas, el imiquimod en crema o en supositorios se ha utilizado en series de casos y ensayos clínicos como coadyuvante a la cirugía en casos de condilomas intraanales extensos.¹⁶³⁻¹⁶⁶

Los condilomas acuminados intrameatales pueden tratarse quirúrgicamente (incluyendo escisión, electrocirugía ablativa con láser de CO₂). La podofilotoxina, el imiquimod o la crioterapia son alternativas aceptables si la base de la lesión es claramente visible.^{92,93}

La Tabla 5 muestra diferentes aspectos de los tratamientos de condilomas acuminados en mucosas vaginocervical y anal

9.10. PLANIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Resulta fundamental establecer una adecuada comunicación con la paciente con el objetivo de que entienda bien la historia natural de las lesiones, su naturaleza benigna, la finalidad de los tratamientos y los resultados esperables (tasas de éxito y posibles recidivas), así como los posibles efectos adversos. Es importante atender aspectos psicológicos como la angustia, el sentimiento de culpa, la estigmatización y otros aspectos que suelen gravar la esfera psicosexual y social de la paciente.

Tabla 5. Tratamiento de condilomas acuminados en mucosas vaginal, cervical, anal y meato uretral

	Autorizado	Riesgos
Ácido tricloroacético	Si	Seguridad contrastada
Cidofovir	Si*	Evitar en caso de insuficiencia renal Precaución si se usa en piel ulcerada
Crioterapia	Si&	Seguridad contrastada
Electrocoagulación diatérmica	Si	Seguridad contrastada
Láser de CO2	Si	Seguridad contrastada
Terapia fotodinámica	Si	Dolor, eritema, erosiones y úlceras
Imiquimod	No&	Mucositis Absorción sistémica
Podofilotoxina	No&	
Sinecatequinas	No	
Terapia secuencial	No	

* Fuera de ficha técnica

& En condilomas intrameatales, alternativa aceptable si la base de la lesión es claramente visible.

La mayoría de las variables que condicionan la elección del tratamiento se recogen en la Tabla 6.

Tabla 6. Variables a considerar en la elección del tratamiento de los condilomas acuminados

Afectación cutánea o mucosa
Área lesional
Evolución en el tiempo (estables o en fase proliferativa)
Localización
Número
Situaciones especiales: embarazo, inmunosupresión
Tamaño

Además, es adecuado tener en cuenta aspectos como la posibilidad de adhesión y seguimiento de la terapia elegida, la experiencia personal del terapeuta y las preferencias de la paciente.

Para el tratamiento de los condilomas acuminados disponemos de gran variedad de posibilidades, incluidas la abstención terapéutica/observación (20-30% de lesiones regresan espontáneamente a los tres o cuatro meses), aunque no es

posible predecir qué condilomas anogenitales se resolverán sin tratamiento⁶⁶

La evidencia científica disponible no permite sugerir que tratamiento es significativamente superior a otro o cual es el más apropiado para todas las pacientes y todos los tipos de condilomas acuminados.

Durante el periodo de tratamiento es necesario realizar un seguimiento a intervalos regulares (por ejemplo, cada 4 semanas) para valorar la evolución de las lesiones y la necesidad de cambiar el tratamiento en caso de fracaso del mismo.⁹²

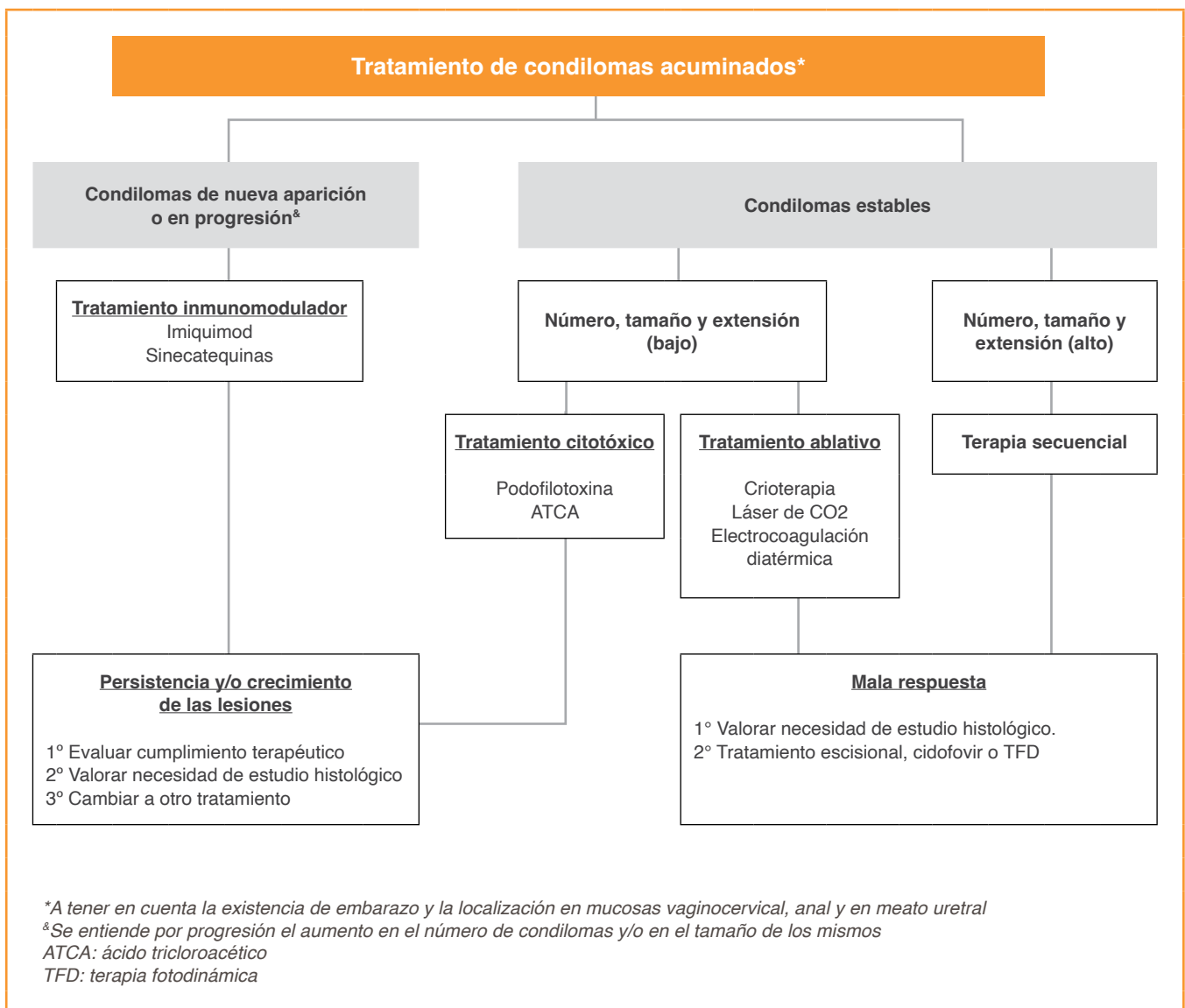
Las pacientes cuyas lesiones iniciales han respondido bien, aunque presenten nuevas lesiones, pueden continuar con el mismo tratamiento. El cambio de tratamiento está indicado si la paciente no lo tolera, si progresan las lesiones o si la respuesta terapéutica es inferior al 50%, tras un tiempo determinado (ver Tabla 7).^{50,93} La evidencia para establecer el momento del cambio de tratamiento es muy limitada y los criterios que se han seguido para establecer los tiempos se han basado en un consenso de expertos.

Tabla 7. Duración recomendada y tiempo para evaluar un cambio de tratamiento de los condilomas acuminados

Tratamiento	Duración recomendada	Tiempo para evaluar un cambio de tratamiento
Podofilotoxina	4 semanas	4 semanas
Ácido tricloroacético	12 semanas	6 semanas
Crioterapia	12 semanas	6 semanas
Imiquimod	16 semanas	8 semanas
Sinecatequinas	16 semanas	8 semanas
Cidofovir	No estandarizado	
Terapia fotodinámica	No estandarizado	

9.11. ALGORITMO DE TRATAMIENTO

Algoritmo de tratamiento de condilomas acuminados (modificado de 167).



CONCEPTOS CLAVE

La evidencia científica no demuestra que un tratamiento sea claramente superior a otro.

El tratamiento debe individualizarse en todos los casos ya que no existe ninguno que sea el más apropiado para todas las pacientes y para todos los tipos de condilomas acuminados.

En gestantes, las opciones preferidas son la crioterapia y el ácido tricloroacético.

En el caso de condilomas en la infancia y debido a las altas tasas de regresión espontánea puede adoptarse una actitud en principio expectante.

En pacientes inmunodeprimidas las recomendaciones de tratamiento no difieren de los individuos no inmunodeprimidos.

Las pacientes con buena respuesta al tratamiento, pero con nuevas lesiones, pueden continuar con el mismo tratamiento.

El cambio de tratamiento está indicado si la paciente no lo tolera, si progresan las lesiones o si la respuesta terapéutica es inferior al 50%, tras varias semanas de su aplicación.

Otros tratamientos para los condilomas acuminados, distintos a los mencionados en esta guía, necesitan disponer de una evidencia científica adecuada antes de poder recomendar su uso.

10. Seguimiento postratamiento

El seguimiento postratamiento tiene como objetivo verificar la curación y/o diagnosticar la recidiva^{50,92,168}

Pautas de seguimiento

La paciente debe estar informada que incluso tras tratamientos eficaces que eliminen todas las lesiones es posible una recidiva. Por ello, es importante la autoexploración y los controles clínicos a los 3 y 6 meses.

Las pacientes con alguna inmunodeficiencia tienen mayor riesgo de recidiva, por lo que debe realizarse un seguimiento postratamiento más frecuente, individualizando la periodicidad de los controles.^{66,92}

Justificación

Los condilomas acuminados pueden recidivar tras el tratamiento, especialmente durante los primeros tres y seis meses.^{50,76} La probabilidad de recidiva es variable dependiendo de las comorbilidades médicas del paciente, su estado inmunológico y la extensión de la enfermedad, pero entre el 20-30% tienen una recidiva en pocos meses.¹⁶⁹

Tratamiento de las recidivas

Los condilomas recidivados deben tratarse con los tratamientos primarios que han mostrado efectividad, o utilizar otros tratamientos en función de la extensión y localización de los mismos.¹⁶⁸

CONCEPTOS CLAVE

Se considera recidiva la aparición de condilomas acuminados en los primeros 12 meses tras el tratamiento que consiguió su eliminación.

Es importante informar a la paciente de la posibilidad de recidiva, de la importancia de autoexplorarse y realizar visitas de control a los 3 y 6 meses.

El tratamiento de la recidiva puede ser el mismo que el tratamiento primario que mostró su eficacia, aunque pueden usarse otros tratamientos en función de la extensión y localización de las lesiones.

11. Prevención primaria de los condilomas. Vacunas profilácticas frente al VPH

Eficacia

La medida preventiva más eficaz para evitar la aparición de los condilomas acuminados es la vacunación frente al VPH, especialmente si se administra antes de la exposición, de ahí la importancia de vacunar antes del debut sexual. En la actualidad, en España, la única vacuna profiláctica frente al VPH comercializada es Gardasil 9® (vacuna nonavalente).

La vacuna nonavalente incluye los genotipos de VPH 6 y 11 causantes del 90% de los condilomas acuminados, junto con otros siete tipos de VPH de alto riesgo (VPH 16,18, 31,33, 45, 52 y 58) relacionados con la aparición de lesiones preneoplásicas y cáncer en varios territorios corporales. La vacuna tetravalente frente al VPH, Gardasil®, también incluye los genotipos 6 y 11 y aunque en nuestro país se ha utilizado durante más de una década, actualmente no está comercializada en España.

La eficacia de la vacuna en la prevención de los condilomas está avalada, fundamentalmente, por ensayos clínicos realizados con la vacuna tetravalente. El estudio FUTURE I demostró, en mujeres jóvenes, una eficacia en la prevención de condilomas asociados a los genotipos vacunales del 100% (IC 95%, 94 a 100).¹⁷⁰ En varones jóvenes, la eficacia de esta vacuna es del 67,2% (IC 95 %, 47,3 a 80,3).¹⁷¹

Efectividad

El programa de vacunación frente al VPH que mayor impacto ha tenido en la reducción de la incidencia de condilomas acuminados ha sido el de Australia, con Gardasil® con una disminución de hasta un 92,6% en la incidencia de condilomas acuminados. Las mayores reducciones se observaron en mujeres menores de 21 años vacunadas y el efecto rebaño, impactó sustancialmente reduciendo la incidencia de condilomas en hombres menores de 30 años, heterosexuales no vacunados.^{5,172} En otro estudio se observó que el número de pacientes diagnosticados de condilomas acuminados en la Clínica de Salud Sexual de Melbourne disminuyó del 13,1 % al 5,7 % entre 2004 y 2014, con mayor disminución de la incidencia en mujeres vacunadas antes de los 21 años.¹⁷³

En un estudio sueco, sobre toda la población, la efectividad vacunal en la prevención de condilomas fue del 93% en las cohortes más jóvenes (< 14 años). Esta efectividad disminuía al aumentar la edad de vacunación, lo que sugiere que la máxima efectividad se da en niñas no expuestas al VPH.¹⁷⁴

En 2020 se publicó un estudio que evaluó el impacto de la vacuna frente al VPH en una población con cobertura subóptima comparando la incidencia de condilomas antes y después de la vacunación, (diseño de estudio ecológico en sujetos de 11 a 39 años inscritas en Kaiser Permanente Northwest). Las tasas de incidencia anual promedio de condilomas previos a la vacunación fueron de 27,8 por 10.000 en mujeres y 26,9 por 10.000 en hombres. Tras la vacunación, las tasas de incidencia disminuyeron un 31% ($P < 0,001$) en mujeres y un 10% ($P = 0,006$) en hombres; las mayores reducciones se observaron en mujeres de 15 a 19 años (67%, $P < 0,001$) y hombres (45%, $P < 0,001$). La cobertura vacunal con tres dosis fue inferior al 50% en todos los grupos de edad y en ambos sexos.¹⁷⁵

En una revisión sistemática publicada en 2022¹⁷⁶ sobre un total de 161 artículos de los que 99 cumplieron criterios de selección y 20 presentaron datos de impacto y efectividad de la vacuna en condilomas, se observó una importante disminución en la incidencia de condilomas anogenitales en los grupos de edad de mujeres objetivo de la vacunación. La mayor disminución (88%), se observó en mujeres jóvenes,¹⁷⁷ así como también se observó una disminución paralela de esta incidencia entre varones no vacunados, lo que refuerza, aún más, el beneficio de la protección de rebaño.^{178,179} También destaca el beneficio de una cobertura vacunal alta y de la vacunación de múltiples cohortes.

En Dinamarca, con un programa de vacunación de varias cohortes, grupos de mayor edad, y una cobertura del 70%, se observaron disminuciones rápidas entre mujeres y hombres en la incidencia de condilomas (18% y 10,7%, respectivamente, cada año inmediatamente después de la introducción de la vacuna). En cambio, Noruega, que introdujo la vacunación de cohorte única con una cobertura del

24%, mostró solo disminuciones modestas (4,8% en mujeres y 1,9% en hombres, cada año inmediatamente después de la introducción de la vacuna).¹⁸⁰ Otro estudio realizado en Suecia observó que la vacunación oportunista (no organizada) con una cobertura vacunal del 30% disminuyó la prevalencia de condilomas de manera similar, tanto en hombres como en mujeres, (aunque con retrasos de más de un año en hombres), a pesar de que la vacunación solo se ofreció a las mujeres.¹⁸¹

Un estudio poblacional basado en datos del registro noruego, con información de 2,2 millones de individuos y que se ha publicado en julio de 2023 concluye que cuando la vacuna tetravalente se administra antes de los 14 años, la probabilidad de presentar condilomas anogenitales disminuye 5 veces. Este efecto beneficioso decrece drásticamente a medida que aumenta la edad de vacunación y no fue significativo entre las mujeres vacunadas después de los 20 años.¹⁸²

En los últimos años se analiza la efectividad en la disminución de la incidencia de verrugas anogenitales tras administrar sólo una dosis de la vacuna. Los hallazgos son dispares, algunos autores observan que la administración de una, dos o tres dosis de la vacuna tetravalente contra el VPH son igualmente efectivas para la prevención de condilomas anogenitales en adolescentes de 15 a 19 años, independientemente del sexo,¹⁸³ mientras que otros muestran que una sola dosis de vacuna se asocia con una mayor incidencia de condilomas respecto a dos o tres dosis.¹⁸⁴ Se necesitan más estudios prospectivos sobre la efectividad de una sola dosis para garantizar la protección a largo plazo de las cohortes vacunadas.

Eficiencia

A pesar de las limitaciones, los estudios realizados muestran que los programas de vacunación frente al VPH tienen el potencial de reducir significativamente la carga asociada a los condilomas acuminados. Esta patología tiene una importante repercusión psicosexual y su tratamiento y seguimiento, supone un alto coste económico y para los servicios sanitarios.

Algunos modelos basados en los datos extraídos de los ensayos clínicos y estimados para estos altos costes predicen que el coste de la vacunación puede ser compensado por la reducción de estos gastos asociados al tratamiento y seguimiento de los mismos. Un estudio de cohorte sobre 100.000 mujeres realizado en Holanda estimó que la vacuna tetravalente prevendría 4930 casos de condilomas lo que reduciría el ICER (incremental cost-effectiveness ratio) a 16.300 euros/QALY (quality-adjusted life-year).¹⁸⁵

CONCEPTOS CLAVE

La prevención primaria de los condilomas acuminados de una forma eficaz y eficiente es posible gracias a la vacuna frente al VPH que contiene los genotipos 6 y 11.

La vacunación VPH frente a los genotipos 6 y 11 es, el método más eficaz para la prevención primaria de los condilomas acuminados, siendo máxima la efectividad si se administra antes del debut sexual.

12. Resumen y recomendaciones

Definiciones

- Caso nuevo: caso nunca diagnosticado o caso diagnosticado a partir de los 12 meses siguientes a la resolución de un episodio anterior.
- Caso recurrente o recidivante: caso diagnosticado en los 12 meses que siguen a la eliminación completa de las lesiones.
- Caso resistente: caso con presencia de lesiones iniciales a pesar del cumplimiento terapéutico adecuado.

Epidemiología

- La infección genital por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente que existe.
- En ausencia de programas de vacunación frente al VPH, la incidencia máxima de los condilomas acuminados se observa entre los 20 y los 29 años.
- Tras la introducción de las vacunas frente al VPH tetravalente y nonavalente, en varios países incluyendo España, se ha evidenciado una reducción significativa de la incidencia de condilomas.
- Los condilomas acuminados conllevan un coste sanitario sustancial.

Etiopatogenia

- Aproximadamente el 90% de los condilomas son causados por los tipos de VPH 6 y 11.
- Hasta el 20-30% de los pacientes con condilomas presentan coinfección con tipos de VPH de alto riesgo oncogénico
- La principal vía de transmisión de los condilomas es el contacto sexual, pero existen estudios que describen formas no sexuales de transmisión.
- Los condilomas no contraindican el parto vaginal y la cesárea únicamente debe plantearse en casos en los que el canal del parto está obstruido por las lesiones o el parto vaginal pueda condicionar un sangrado excesivo.
- Los principales factores de riesgo para padecer condilomas son el elevado número de parejas sexuales y el inicio precoz de las relaciones sexuales.
- Los condilomas son muy frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.
- La transformación maligna de los condilomas es excepcional, pero su presencia se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer anogenital y de cabeza y cuello producidos por el VPH.

Historia natural

- El tiempo medio entre la infección inicial y la aparición de condilomas es de 6-10 meses.
- En ausencia de tratamiento los condilomas pueden resolverse de forma espontánea, permanecer sin cambios o aumentar en número y/o tamaño.
- Los estados de inmunosupresión fisiológica, como el embarazo, favorecen la progresión de los condilomas.

Histología

- Rasgos microscópicos del condiloma acuminado:
 - » Arquitectura papilomatosa con un eje fibrovascular más/menos hialinizado.
 - » Acanthosis del epitelio escamoso con hiper y paraqueratosis.
 - » Atipia coilocítica en las capas más superficiales.
 - » Hiperplasia de células basales.
 - » Escaso número de mitosis en tercio inferior del epitelio.
 - » Ausencia de mitosis atípicas.
- Diagnóstico diferencial histológico del condiloma acuminado:
 - » Pólipo fibroepitelial.
 - » Pliegues del introito y/o de la vaginal distal.
 - » Xantoma verruciforme.
 - » Disqueratosis acantolítica.
 - » Cambios inflamatorios no específicos.
 - » Neoplasia vulvar intraepitelial tipo verrucoso.

Clínica

- Los síntomas de los condilomas van a depender de la localización, el número y el tamaño de las lesiones.
- El síntoma más frecuente de los condilomas es el prurito. Otros síntomas que se presentan más ocasionalmente son la dispareunia, la leucorrea, la sensación de ardor genital y la coitorragia.

Diagnóstico

- El diagnóstico de los condilomas se basa fundamentalmente en la exploración física. No se recomienda la determinación de VPH en estas pacientes ni en sus parejas sexuales.
- No olvidar que en el diagnóstico diferencial de los condilomas deben estar presentes diferentes lesiones premalignas y malignas.

- La biopsia debe realizarse ante falta de respuesta al tratamiento o para descartar malignidad.
- Las pacientes con condilomas deben tener un cribado de cáncer de cérvix correcto y no precisan una evaluación de lesiones preneoplásicas o neoplásicas de la vulva, vagina y/o orofaringe salvo que exista clínica de sospecha.
- La exploración del canal anal mediante proctoscopia debería realizarse en aquellas mujeres con condilomas acuminados en el margen anal o ante la presencia de síntomas tales como rectorragia, irritación o picor.
- Las personas ≥ 45 años con condilomas perianales, pueden ser subsidiarias de cribado del cáncer anal, mediante citología, determinación de VPH o cotesting (citología + test VPH), siempre que exista la capacidad adecuada para realizar una anoscopia de alta resolución (AAR), en caso de ser necesario.
- Se recomienda realizar un cribado para infecciones de transmisión sexual en los casos nuevos. En casos recurrentes o recidivantes, este cribado puede considerarse opcional.

Tratamiento

- La evidencia científica no demuestra que un tratamiento sea claramente superior a otro.
- El tratamiento debe individualizarse en todos los casos ya que no existe ninguno que sea el más apropiado para todas las pacientes y para todos los tipos de condilomas acuminados.
- En gestantes, las opciones preferidas son la crioterapia y el ácido tricloroacético.
- En el caso de condilomas en la infancia y debido a las altas tasas de regresión espontánea puede adoptarse una actitud en principio expectante.
- En pacientes inmunodeprimidas las recomendaciones

de tratamiento no difieren de los individuos no inmunodeprimidos.

- Las pacientes con buena respuesta al tratamiento, pero con nuevas lesiones, pueden continuar con el mismo tratamiento.
- El cambio de tratamiento está indicado si la paciente no lo tolera, si progresan las lesiones o si la respuesta terapéutica es inferior al 50%, tras varias semanas de su aplicación.
- Otros tratamientos para los condilomas acuminados, distintos a los mencionados en esta guía, necesitan disponer de una evidencia científica adecuada antes de poder recomendar su uso.

Seguimiento postratamiento

- Se considera recidiva la aparición de condilomas acuminados en los primeros 12 meses tras el tratamiento que consiguió su eliminación.
- Es importante informar a la paciente de la posibilidad de recidiva, de la importancia de autoexplorarse y realizar visitas de control a los 3 y 6 meses.
- El tratamiento de la recidiva puede ser el mismo que el tratamiento primario que mostró su eficacia, aunque pueden usarse otros tratamientos en función de la extensión y localización de las lesiones.

Prevención primaria de los condilomas. Vacunas profilácticas frente al VPH

- La prevención primaria de los condilomas acuminados de una forma eficaz y eficiente es posible gracias a la vacuna frente al VPH que contiene los genotipos 6 y 11.
- La vacunación VPH frente a los genotipos 6 y 11 es, el método más eficaz para la prevención primaria de los condilomas acuminados, siendo máxima la efectividad si se administra antes del debut sexual.

13. Información, explicaciones y consejos para la paciente

Las pacientes deben recibir una explicación detallada de su enfermedad, incluyendo consejos para evitar tanto la transmisión tanto a sus parejas como el autocontagio a otras zonas corporales.

Esta explicación debe reforzarse ofreciéndoles información escrita clara y precisa. La AEPCC ha elaborado un folleto informativo para la paciente (<https://www.aepcc.org/condilomas/>).



14. Referencias bibliográficas

1. Dambrogio A, Yerly S, Sahli R, Bouzourene H, Demartines N, Cotton M, et al. Human papilloma virus type and recurrence rate after surgical clearance of anal condylomata acuminata. *Sex Transm Dis.* 2009;36(9).
2. Castellsagué X, Cohet C, Puig-Tintoré LM, Acebes LO, Salinas J, Martin MS, et al. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health.* 2009;19(1).
3. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Rallickar R, et al. Natural history of genital warts: Analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. *Journal of Infectious Diseases.* 2009;199(6).
4. Buckley B, Henschke N, Maayan N, Marshall R, Lutje V, Soares-Weiser K. Anogenital warts: Incidence, prevalence, self-reported history & quality of life. London, UK: Cochrane Response ; 2016. [cited 2023 Oct 17]; Available from: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2016/10_session_HPV/Oct2016_session10_anogenital_warts_qol_cohrane.pdf
5. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2019;394(10197).
6. Brotons M, Monfil L, Roura E, Duarte-Salles T, Casabona J, Urbiztondo L, et al. Impact of a single-age cohort human papillomavirus vaccination strategy in Catalonia, Spain: Population-based analysis of anogenital warts in men and women. *Prev Med (Baltim).* 2020;138.
7. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Rodrigo-Casares V, Orrico-Sánchez A. Human papillomavirus vaccines effectiveness to prevent genital warts: A population-based study using health system integrated databases, 2009–2017. *Vaccine.* 2022;40(2).
8. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: Perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS.* 1998;9(10).
9. Adeli M, Moghaddam-Banaem L, Shahali S. Sexual dysfunction in women with genital warts: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2022;22(1).
10. Drolet M, Brisson M, Maunsel E, Franco EL, Coutlée F, Ferenczy A, et al. The impact of anogenital warts on health-related quality of life: A 6-month prospective study. Vol. 38, *Sexually Transmitted Diseases.* 2011.
11. Sénécal M, Brisson M, Maunsel 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(3).
12. Dominiak-Felden G, Cohet C, Atrux-Tallau S, Gilet H, Tristram A, Fiander A. Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial well-being: Results of an observational, health-related quality of life study in the UK. *BMC Public Health.* 2013;13(1).
13. Tying SK. Immune-response modifiers: A new paradigm in the treatment of human papillomavirus. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2000;61(9).
14. Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their regulation. Vol. 3, *Current Opinion in Virology.* Elsevier B.V.; 2013. p. 416–21.
15. Koutsky L. Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection. *Am J Med.* 1997 May 5;102(5):3–8.
16. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: A danish study of nearly 50000 patients with genital warts. *Journal of Infectious Diseases.* 2012;205(10).
17. Cho CY, Lo YC, Hung MC, Lai CC, Chen CJ, Wu KG. Risk of cancer in patients with genital warts: A nationwide, population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One.* 2017;12(8).
18. Ahsaini M, Tahiri Y, Tazi MF, Elammari J, Mellas S, Khalouk A, et al. Verrucous carcinoma arising in an extended giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor): A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2013;7.

19. Purzycka-Bohdan D, Nowicki RJ, Herms F, Casanova JL, Fouéré S, Béziat V. The Pathogenesis of Giant Condyloma Acuminatum (Buschke-Lowenstein Tumor): An Overview. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. 2022.
20. Petca A, Borisavski A, Zvanca M, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu M. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). Exp Ther Med. 2020 Oct 13;20(6):1–1.
21. Sonnex C, Strauss S, Gray JJ. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. Sex Transm Infect. 1999;75(5).
22. Anderson TA, Schick V, Herbenick D, Dodge B, Fortenberry JD. A study of human papillomavirus on vaginally inserted sex toys, before and after cleaning, among women who have sex with women and men. Sex Transm Infect. 2014;90(7).
23. Ryndock EJ, Meyers C. A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus? Vol. 12, Expert Review of Anti-Infective Therapy. Expert Reviews Ltd.; 2014. p. 1165–70.
24. Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital Warts in Children: Clinical and Virologic Evaluation for Sexual Abuse. Arch Dermatol. 1990;126(12).
25. Costa-Silva M, Azevedo F, Lisboa C. Anogenital warts in children: Analysis of a cohort of 34 prepubertal children. Pediatr Dermatol. 2018;35(5).
26. Braun SA, Silling S, Schloer SM, Hofmann SC, Fritzen B, Oellig F, et al. Human Papillomavirus-type distribution in anogenital lesions of prepubertal children. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021;35(5).
27. Gallay C, Miranda E, Schaefer S, Catarino R, Jacot-Guillarmod M, Menoud PA, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. Sex Transm Infect. 2016;92(1).
28. Heard I, Favre M. HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes. Vol. 44, Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction. 2015.
29. David C Ben, Weiner Z, Solt I. The possibility of transmitting infections with vaginal ultrasound probes: Why we cannot meet the guidelines. Vol. 21, Israel Medical Association Journal. 2019.
30. Bruno MT, Caruso S, Bica F, Arcidiacono G, Boemi S. Evidence for HPV DNA in the placenta of women who resorted to elective abortion. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1).
31. Hong Y, Li SQ, Hu YL, Wang ZQ. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. BMC Infect Dis. 2013;13(1).
32. Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, Goncé A, Ros R, Pérez JM, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: A prospective study in Spain. BMC Infect Dis. 2009;9.
33. Park H, Lee SW, Lee IH, Ryu HM, Cho AR, Kang YS, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: Relationship between infection rate and mode of delivery. Virol J. 2012;9.
34. Iaconelli M, Petricca S, Libera S Della, Di Bonito P, La Rosa G. First Detection of Human Papillomaviruses and Human Polyomaviruses in River Waters in Italy. Food Environ Virol. 2015;7(4).
35. La Rosa G, Della Libera S, Petricca S, Iaconelli M, Briancesco R, Paradiso R, et al. First detection of papillomaviruses and polyomaviruses in swimming pool waters: Unrecognized recreational water-related pathogens? J Appl Microbiol. 2015;119(6).
36. Sonnenberg P, Tanton C, Mesher D, King E, Beddows S, Field N, et al. Epidemiology of genital warts in the British population: Implications for HPV vaccination programmes. Sex Transm Infect. 2019;95(5).
37. Wen LM, Estcourt CS, Simpson JM, Mindel A. Risk factors for the acquisition of genital warts: Are condoms protective? Sex Transm Infect. 1999;75(5).

38. Wiley DJ, Harper DM, Elashoff D, Silverberg MJ, Kaestle C, Cook RL, et al. How condom use, number of receptive anal intercourse partners and history of external genital warts predict risk for external anal warts. *Int J STD AIDS*. 2005;16(3).
39. Llata E, Stenger M, Bernstein K, Guerry S, Kerani R, Pugsley R, et al. Prevalence of genital warts among sexually transmitted disease clinic patients-sexually transmitted disease surveillance network, United States, January 2010 to December 2011. *Sex Transm Dis*. 2014;41(2).
40. Kaderli R, Schnüriger B, Brügger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. Vol. 29, *International Journal of Colorectal Disease*. 2014.
41. Mortaki D, Tsitsopoulos E, Louizou E, Tsiambas E, Peshchos D, Sioulas V, et al. Prevalence of cervico-vaginal high-risk HPV types and other sexually transmitted pathogens in anogenital warts patients. *Anticancer Res*. 2020;40(4).
42. Silverberg MJ, Ahdieh L, Muñoz A, Anastos K, Burk RD, Cu-Uvin S, et al. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sex Transm Dis*. 2002;29(8).
43. Dareng EO, Adebamowo SN, Famooto A, Olawande O, Odutola MK, Olaniyan Y, et al. Prevalence and incidence of genital warts and cervical Human Papillomavirus infections in Nigerian women. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1).
44. Massad LS, Silverberg MJ, Springer G, Minkoff H, Hesol N, Palefsky JM, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5).
45. Nadhan KS, Larijani M, Abbott J, Doyle AM, Linfante AW, Chung CL. Prevalence and types of genital lesions in organ transplant recipients. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3).
46. Tyros G, Mastratsi S, Gregoriou S, Nicolaidou E. Incidence of anogenital warts: epidemiological risk factors and real-life impact of human papillomavirus vaccination. Vol. 32, *International Journal of STD and AIDS*. 2021.
47. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61.
48. Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *J Infect Chemother*. 2012;18(6):807-15.
49. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Turek LP, Haugen TH. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infectious Disease in Obstetrics and Gynecology*. 2004;12(2).
50. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(No RR-4):1–187.
51. Friedman-Kien A. Management of condylomata acuminata with Alferon N injection, interferon alfa-n3 (human leukocyte derived). *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(4 PART 2).
52. Grillo-Ardila CF, Angel-Müller E, Salazar-Díaz LC, Gaitán HG, Ruiz-Parra AI, Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
53. Taichman LB, Reilly SS, LaPorta RF. The role of keratinocyte differentiation in the expression of epitheliotropic viruses. *Journal of Investigative Dermatology*. 1983;81(1 Suppl.).
54. Leibowttch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *BJOG*. 1990;97(12).
55. Bai H, Cviko A, Granter S, Yuan L, Betensky RA, Crum CP. Immunophenotypic and viral (human papillomavirus) correlates of vulvar seborrheic keratosis. *Hum Pathol*. 2003;34(6).

56. Li J, Ackerman AB, Jacyk WK, Leonardi CL, Penneys NS. "Seborrheic keratoses" that contain human papilloma-virus are condylomata acuminata. *American Journal of Dermatopathology*. 1994;16(4).
57. Nucci MR, Genest DR, Tate JE, Sparks CK, Crum CP. Pseudobowenoid change of the vulva: a histologic variant of untreated condylata acuminatum [Internet]. [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8729975/>
58. Slater LJ. Correspondence re: Nucci MR, Genest DR, Tate JE, Sparks CK, Crum CP: pseudobowenoid vulvar change: untreated condyloma acuminatum. *Mod Pathol* 9:375, 1996. Vol. 9, *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 1996.
59. Archard HO, Heck JW, Stanley HR. Focal epithelial hyperplasia: An unusual oral mucosal lesion found in Indian children. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1965;20(2).
60. Nucci MR, Young RH, Fletcher CDM. Cellular pseudosarcomatous fibroepithelial stromal polyps of the lower female genital tract: An underrecognized lesion often misdiagnosed as sarcoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2000;24(2).
61. McLachlin CM, Mutter GL, Crum CP. Multinucleated atypia of the vulva: Report of a distinct entity not associated with human papillomavirus. *American Journal of Surgical Pathology*. 1994;18(12).
62. LeBoit PE. Multinucleated atypia. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1996 [cited 2023 Oct 17];20(4):507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8604822/>
63. Sindhuja T, Bhari N, Gupta S. Asian guidelines for condyloma acuminatum. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2022;28(7).
64. Koupidis SA, Nicolaidou E, Hadjivassiliou M, Bellos S, Skapinakis P, Stefanaki C, et al. Health related quality of life in patients with anogenital warts. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9.
65. De la Fuente J, Coronado P, Calleja J, Márquez F, Barrés J, del Palacio R, et al. Verrugas genitales: estudio multicéntrico español [Internet]. Sevilla; [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://www.eurogin.com/content/dam/markets/aest/eurogin/pdfs/2015/2015-FinalProgram.pdf>
66. Rosen T. Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis [Internet]. [cited 2023 Aug 1]. Available from: <https://www.uptodate-com>
67. Cubie HA. Diseases associated with human papilloma-virus infection. *Virology*. 2013;445(1–2).
68. Banura C, Mirembe FM, Orem J, Mbonye AK, Kasasa S, Mbidde EK. Prevalence, incidence and risk factors for anogenital warts in Sub Saharan Africa: A systematic review and meta analysis. Vol. 8, *Infectious Agents and Cancer*. 2013.
69. Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol*. 2001;11(6):598-604.
70. Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, et al. Genital warts and their treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;28(1 SUPPL.).
71. Woodhall S, Ramsey T, Cai C, Crouch S, Jit M, Birks Y, et al. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect*. 2008;84(3).
72. Tan LS, Chio MTW, Sen P, Lim YK, Ng J, Ilancheran A, et al. Assessment of psychosocial impact of genital warts among patients in Singapore. *Sex Health*. 2014;11(4).
73. Lacey N, Woodhall S, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. Vol. 27, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013.
74. Hillman RJ, Berry-Lawhorn JM, Ong JJ, et al. International Anal Neoplasia Society guidelines for the practice of digital anal rectal examination. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(2):138-46.

75. http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/04/AEPCC_guiaCONDILOMAS-ACUMINADOS-ISBN.pdf. [Internet]; Available from: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/04/AEPCC_guiaCONDILOMAS-ACUMINADOS-ISBN.pdf
76. Carusi D. Condylomata acuminata (anogenital warts): Treatment of vulvar and vaginal warts [Internet]. [cited 2023 Aug 1]. Available from: <https://www.uptodate.com>
77. Pefaur L, Buonghermini A, Galeano G, Di Martino B, Rodríguez M, Knopfmacher O, et al. Bowenoid papulosis in a girl with HIV: presentation of a case. *Dermatol pediátr latinoam* (En línea). 2015;13(1).
78. Elfatoiki FZ, Hali F, Baghdad B, Marnissi F, Chiheb S. Giant perianal condyloma acuminatum in an infant without sexual abuse. *Archives de Pédiatrie*. 2019;26(8).
79. Ballesteros J, Beá S. Algoritmo de diagnóstico de las verrugas anogenitales. In: *Verrugas Genitales: un enfoque práctico*. SEGO. 2015. p. 27–48.
80. De Deus JM, Focchi J, Norberto Stávale J, De Lima GR. Histologic and biomolecular aspects of papillomatosis of the vulvar vestibule in relation to human papillomavirus. *Obstetrics and Gynecology*. 1995;86(5).
81. Martin-Gorgojo A, Bastidas-Pérez G, Bru-Gorraiz FJ. Condyloma Lata: A Useful Sign Pointing to a Diagnosis of Secondary Syphilis. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2023 Feb;114(2):165. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35963329>
82. Cararach M, Castro M, García A, Juliá M, Mascaró JM, Quílez JC, et al. AEPCC-Guía: Dermatitis inflamatoria de la vulva (liquen escleroso, liquen plano y liquen simple crónico). Andía D, Torné A, Del Pino M, Publicaciones AEPCC. 2016; ISBN: 978-84-617-6416-7, editors. 2016.
83. Celasco A, Lequio M, Santamarina M, Hernández M, Soliani A, Abeldaño A, et al. Liquen nitidus. Presentación de dos casos, uno de ellos generalizado. *Arch Argent Pediatr*. 2012 Jan;110(1).
84. Rosa de la JH, Valdés C, Ibáñez T, Usandizaga JM. Papulosis bowenoide: a propósito de un caso. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2003;30(10).
85. Sporkert M, Rübber A. Buschke-Löwenstein-Tumor. *Hautarzt*. 2017 Mar 1;68(3):199–203.
86. Lisboa C, Santo I, Azevedo J, Azevedo L, Pista Â, Dias C, et al. High prevalence of human papillomavirus on anal and oral samples from men and women with external anogenital warts: The HERCOLES study. *Acta Derm Venereol*. 2019 May 1;99(6):557–63.
87. Blomberg M, Dehlendorff C, Kjaer SK. Risk of CIN2+ following a diagnosis of genital warts: A nationwide cohort study. *Sex Transm Infect*. 2019 Dec 1;95(8):614–8.
88. Azevedo J, Pista A, Lisboa C, Santo I, Azevedo L, Cunha MJ, et al. Epidemiology of human papillomavirus on anogenital warts in Portugal – The HERCOLES study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Aug 1;31(8):1342–8.
89. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer*. 2024 May 15;154(10):1694–702.
90. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 16;386(24):2273–82.
91. Kreimer AR, Shiels MS, Fakhry C, Johansson M, Pawlita M, Brennan P, et al. Screening for human papillomavirus-driven oropharyngeal cancer: Considerations for feasibility and strategies for research. Vol. 124, *Cancer*. 2018.
92. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Aug 1;34(8):1644–53.
93. Nugent D, Apoola A, Coleman H, Barton S, Christie-de Jong F, Nathan M, et al. British association for sexual health and HIV national guideline for the management of anogenital warts in adults (2024). *Int J STD AIDS*. 2024;35(7):498-509

94. Ficha técnica Wartec. [Internet]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58844/FT_58844.html
95. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. [Internet] Disponible en <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/anogenital-warts.htm>
96. Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology*. 2006;213(3):218–23.
97. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Dis*. 2011 Mar;38(3):216–8.
98. Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med*. 1990 May;88(5):465–9.
99. 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(2 Pt 1):230–9.
100. Ficha técnica imiquimod. [Internet]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98080001/FT_98080001.html
101. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Lairson DR. Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2008;35(4):346–51.
102. Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, Petersen CS, Aranda C, Aractingi S, et al. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts--results of an open-label, multicentre Phase IIIB trial. Vol. 12, *International journal of STD & AIDS*. 2001.
103. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi A, de Las Heras-Alonso ME, Majewski S, Nicolaidou E, Serdaroğlu S, Kutlubay Z, Tawara M, Stary A, Al Hammadi A, Cusini M. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):1006-19
104. O'Mahony C, Yesudian PD, Stanley M. Imiquimod use in the genital area and development of lichen sclerosus and lichen planus. Vol. 21, *International journal of STD & AIDS*. 2010. p. 219–21.
105. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Review article Imiquimod applied topically: A novel immune response modifier and new class of drug. Vol. 21, *International Journal of Immunopharmacology*. 1999. p. 1–14.
106. Jaffary F, Musini V, Nilforoushzadeh MA, Bassett K. Systematic review of imiquimod for the treatment of external genital wart. Vol. 3, *International Journal of Pharmacology*. 2007. p. 1–10.
107. Gilson RJ, Shupack JL, Friedman-Kien AE, Conant MA, Weber JN, Nayagam AT, et al. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. Imiquimod Study Group. Vol. 13, *AIDS (London, England)*. 1999.
108. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of vitiligo-like hypopigmentation by topical imiquimod. Vol. 33, *Clinical and Experimental Dermatology*. 2008. p. 74–6.
109. Wu JK, Siller G, Strutton G. Psoriasis induced by topical imiquimod. *Australasian Journal of Dermatology*. 2004;45(1):47–50.
110. Chan MP, Zimarowski MJ. Lupus erythematosus-like reaction in imiquimod-treated skin: a report of 2 cases. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(5):523–7.
111. Beutner KR, Tying SK, Trofatter KF Jr et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 789–794.
112. Garland SM, Waddell R, Mindel A, Denham IM, McCloskey JC. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. Vol. 17, *International journal of STD & AIDS*. 2006.

113. Buck HW, Fortier M, Knudsen J, Paavonen J. Imiquimod 5% cream in the treatment of anogenital warts in female patients. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2002;77(3):231–8.
114. Gunter J. Genital and perianal warts: New treatment opportunities for human papillomavirus infection. Vol. 189, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003.
115. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Vol. 31, *The Journal of dermatology*. 2004.
116. Schöfer H, Van Ophoven A, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *European Journal of Dermatology*. 2006;16(6):642–8.
117. 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*. Vol. 134, *Archives of dermatology*. 1998.
118. Tying SK. Effect of sinecatechins on HPV-activated cell growth and induction of apoptosis. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2012;5(2).
119. Stockfleth E, Meyer T. The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts. Vol. 12, *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2012. p. 783–93.
120. Ficha técnica Veregen. [Internet]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71435/FT_71435.html
121. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. Vol. 111, *Obstetrics and gynecology*. 2008.
122. Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. Vol. 19, *Dermatology Online Journal*. 2013.
123. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, et al. Topical Polyphenon?? E in the treatment of external genital and perianal warts: A randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(6):1329–38.
124. Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon® E in the treatment of external genital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(10):1404–12.
125. Ilmarinen T, Auvinen E, Hiltunen-Back E, Ranki A, Aaltonen LM, Pitkäranta A. Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Nov;269(11):2367–71.
126. Kofoed K, Norrbom C, Forslund O, Møller C, Frøding LP, Pedersen AE, et al. Low prevalence of oral and nasal human papillomavirus in employees performing CO2-laser evaporation of genital warts or loop electrode excision procedure of cervical dysplasia. *Acta Derm Venereol*. 2015 Feb;95(2):173–6.
127. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. Vol. 66, *Genitourinary medicine*. 1990.
128. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. Vol. 63, *Genitourinary medicine*. 1987.
129. Handley JM, Maw RD, Horner T, Lawther H, McNeill T, Dinsmore WW. Non-specific immunity in patients with primary anogenital warts treated with interferon alpha plus cryotherapy or cryotherapy alone. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(1):39–40.
130. Stefanaki C, Katzouranis I, Lagogianni E et al. Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 441–444

131. Shelbi C. Jim On MD, a Rita V. Linkner MD, a Madelaine Haddican MD, a Alex Yaroshinsky PhD B, Matthew Gagliotti BA, a Giselle Singer BS a and GGMd. A Single-Blinded Randomized Controlled Study to Assess the Efficacy of Twice Daily Application of Sinecatechins 15% Ointment When Used Sequentially With Cryotherapy in the Treatment of External Genital Warts.
132. Alster TS, Tanzi EL. Laser surgery in dermatology and plastic surgery. Berlin: Springer; 2007
133. Azizjalali M, Ghaffarpour GH, Mousavifard B. CO₂ laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a randomized controlled trial (RCT). Iran J Microbiol. 2012; 4: 187–190.
134. Aynaud O, Buffet M, Roman P, Plantier F, Dupin N. Study of persistence and recurrence rates in 106 patients with condyloma and intraepithelial neoplasia after CO₂ laser treatment. Eur J Dermatol. Jan;18(2):153–8.
135. Chen K, Chang BZ, Ju M, Zhang XH, Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs CO₂ laser vaporization in treatment of condyle mata acuminata: a randomized clinical trial. Br J Dermatol 2007; 156: 516–520.
136. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2018
137. Giomi B, Pagnini F, Cappuccini A, Bianchi B, Tiradritti L, Zuccati G. Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. British Journal of Dermatology. 2011;164(2):448–51.
138. Stanley MA. Genital human papillomavirus infections: Current and prospective therapies. Vol. 93, Journal of General Virology. 2012.
139. Prayogo SA, Andrew H, Cong S, Intaran KDA. Photodynamic therapy in the treatment of condyloma acuminata: A systematic review of clinical trials. Vol. 34, International Journal of STD and AIDS. 2023.
140. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA, Fink D, Haller U, et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. Lasers Surg Med. 2002;30(4):273–9.
141. Mi X, Chai W, Zheng H, Zuo YG, Li J. A randomized clinical comparative study of cryotherapy plus photodynamic therapy vs. cryotherapy in the treatment of multiple condylomata acuminata. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2011;27(4):176–80.
142. Coremans G, Snoeck R. Cidofovir: clinical experience and future perspectives on an acyclic nucleoside phosphonate analog of cytosine in the treatment of refractory and premalignant HPV-associated anal lesions. Expert Opin Pharmacother. 2009 Jun;10(8):1343–52.
143. Andrei G, Snoeck R, Schols D, De Clercq E. Induction of apoptosis by cidofovir in human papillomavirus (HPV)-positive cells. Oncol Res. 2000;12:397–408.
144. Abdulkarim B, Sabri S, Deutsch E, Chagraoui H, Maggiorella L, Thierry J, et al. Antiviral agent Cidofovir restores p53 function and enhances the radiosensitivity in HPV-associated cancers. Oncogene. 2002;21:2334–46.
145. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. Vol. 33, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001.
146. Matteelli A, Beltrame A, Graifemberghi S, Forleo MA, Gulletta M, Ciravolo G, et al. Efficacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIV-infected persons. Vol. 28, Sexually transmitted diseases. 2001.
147. Schöfer H, Tatti S, Lynde CW, Skerlev M, Hercogová J, Rotaru M, et al. Sinecatechins and imiquimod as proactive sequential therapy of external genital and perianal warts in adults. Vol. 28, International Journal of STD and AIDS. 2017.
148. Gaspari V, Cinotti E, Puviani M, Trovato E, Campoli M, Milani M. Assessment of sinecatechins 10% ointment used as proactive sequential therapy in recurrence rate of genital warts lesions after cryotherapy. The PACT-II Trial (postablation immunomodulator treatment of condylomata with sinecatechins): A prospective assessor-blinded, multicenter, pilot trial. Italian Journal of Dermatology and Venereology. 2022;157(1).

149. Puviani M, Galluzzo M, Talamonti M, Mazzilli S, Campione E, Bianchi L, et al. Efficacy of sinecatechins 10% as proactive sequential therapy of external genital warts after laser CO₂ ablative therapy: The PACT study (post-ablation immunomodulator treatment of condylomata with sinecatechins): a randomized, masked outcome assessment, multi-center trial. *Int J STD AIDS*. 2019;30(2).
150. Saiag P, Bauhofer A, Bouscarat F, Aquilina C, Ortonne JP, Dupin N, et al. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparative study. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):904–9.
151. Gilson RJ, Shupack JL, Friedman-Kien AE, Conant MA, Weber JN, Nayagam AT, et al. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. Imiquimod Study Group. Vol. 13, *AIDS* (London, England). 1999.
152. Herrera S, Correa LA, Wolff JC, Gaviria A, Tying SK, Sanclemente G. Effect of imiquimod in anogenital warts from HIV-positive men. *J Clin Virol*. 2007 Jul;39(3):210–4.
153. Sanclemente G, Herrera S, Tying SK, Rady PL, Zuleta JJ, Correa LA, et al. Human papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Sep;21(8):1054–60.
154. Matteelli A, Beltrame A, Graifemberghi S, Forleo MA, Gulletta M, Ciravolo G, et al. Efficacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIV-infected persons. *Sex Transm Dis*. 2001 Jun;28(6):343–6.
155. Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):883.e1–883.e17.
156. Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infections: Established and novel therapies. *Clin Dermatol*. 2014;32(2):299–306.
157. Morel P. [Genital warts in children: not a therapeutic emergency]. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 Nov;134(11):813–4.
158. Collet-Villette AM, Gaudy-Marqueste C, Grob JJ, Richard MA. [Carbon dioxide laser therapy for anogenital warts in children]. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 Nov;134(11):829–32.
159. Fein LA, Marbin SJ. Condylomata acuminata of the neovagina in a transgender woman treated with trichloroacetic acid. *Int J STD AIDS*. 2020;31(10).
160. Cranston RD, Baker JR, Liu Y, Wang L, Elishaev E, Ho KS. Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. *Sex Transm Dis*. 2014 Jul;41(7):420–6.
161. Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Panther LA, Jay N, et al. Infrared Coagulator Treatment of High-Grade Anal An AIDS Malignancy Consortium Pilot Study. 2008;47(1):56–61.
162. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walker F, Rioux C, Jestin C, et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS*. 2007;21:1457–65 ST-Anal squamous intraepithelial lesion.
163. Richel O, de Vries HJC, van Noesel CJM, Dijkgraaf MGW, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:346–53.
164. Dianzani C, Pierangeli A, Avola A, Borzomati D, Persichetti P, Degener AM. Intra-anal condyloma: Surgical or topical treatment? *Dermatol Online J*. 2008;14(12).
165. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, Kapp a, Brodersen JP. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4):757–9.
166. Silvera RJ, Smith CK, Swedish KA, Goldstone SE. Anal condyloma treatment and recurrence in HIV-negative men who have sex with men. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(6):752–61.
167. Ballesteros J, Beá S, Tatti S. Algoritmo de tratamiento de las verrugas anogenitales. In: *Verrugas Genitales: un enfoque práctico*. SEGO. 2015. p. 49–71.

168. Ballesteros Martín J. Enfermedades de transmisión sexual: actualización de su abordaje. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2007;31.
169. Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, Broker TR, Fiander A, Lacey CJ, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. Vol. 30, *Vaccine*. 2012.
170. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(19).
171. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(5).
172. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data. *BMJ (Online)*. 2013;346(7907).
173. Chow EPF, Read TRH, Wigan R, Donovan B, Chen MY, Bradshaw CS, et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2015;91(3).
174. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: A swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(7).
175. Naleway AL, Crane B, Smith N, Francisco M, Weinmann S, Markowitz LE. Temporal Trends in the Incidence of Anogenital Warts: Impact of Human Papillomavirus Vaccination. *Sex Transm Dis*. 2020;47(3).
176. Wang W, Kothari S, Skufca J, Giuliano AR, Sundström K, Nygård M, et al. Real-world impact and effectiveness of the quadrivalent HPV vaccine: an updated systematic literature review. Vol. 21, *Expert Review of Vaccines*. 2022.
177. Ali H, McManus H, O'Connor CC, Callander D, Kong M, Graham S, et al. Human papillomavirus vaccination and genital warts in young indigenous Australians: National sentinel surveillance data. *Medical Journal of Australia*. 2017;206(5).
178. Cocchio S, Baldovin T, Bertoncello C, Buja A, Furlan P, Saia M, et al. Decline in hospitalization for genital warts in the Veneto region after an HPV vaccination program: An observational study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1).
179. Flagg EW, Torrone EA. Declines in anogenital warts among age groups most likely to be impacted by human papillomavirus vaccination, United States, 2006-2014. *Am J Public Health*. 2018;108(1).
180. Orumaa M, Kjaer SK, Dehlendorff C, Munk C, Olsen AO, Hansen BT, et al. The impact of HPV multi-cohort vaccination: Real-world evidence of faster control of HPV-related morbidity. *Vaccine*. 2020;38(6).
181. Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine*. 2018;36(15).
182. Nygård S, Nygård M, Orumaa M, Hansen BT. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against anogenital warts: A registry-based study of 2,2 million individuals. *Vaccine*. 2023;41(37).
183. Zeybek B, Lin YL, Kuo YF, Rodriguez AM. The Impact of Varying Numbers of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Doses on Anogenital Warts in the United States: A Database Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(3).
184. Perkins RB, Lin M, Wallington SF, Hanchate A. Impact of number of human papillomavirus vaccine doses on genital warts diagnoses among a National Cohort of U.S. Adolescents. *Sex Transm Dis*. 2017;44(6).
185. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, Tutuhatu-newa ED, de Vrij EL, Nijman HW, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1).

