

Comparación entre inmunomoduladores y crioterapia para el tratamiento de lesiones genitales en mujeres con VPH



Comparison between immunomodulators and cryotherapy for the treatment of genital lesions in women with HPV

Comparação entre imunomoduladores e crioterapia para o tratamento de lesões genitais em mulheres com HPV

Soriano Eusebio, Silvana Alicia; Falcon Cabezas, Ángel Ramiro; Mercado González, Andrés Felipe

 **Silvana Alicia Soriano Eusebio**
silvanaalisoer@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 **Ángel Ramiro Falcon Cabezas**
angelfalcon360@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 **Andrés Felipe Mercado González**
andresmercado2022@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Revista de Investigación en Salud VIVE
Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia
ISSN: 2664-3243
ISSN-e: 2664-3243
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 5, núm. 15, 2022
editor@revistavive.org

Recepción: 26 Agosto 2022
Aprobación: 05 Octubre 2022
Publicación: 01 Noviembre 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5413580024/>

DOI: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i15.188>

Resumen: El virus del papiloma humano es una infección prevalente, que puede infectar cualquier mucosa del cuerpo y causar verrugas genitales externas o condilomas genitales y cáncer de cuello uterino. El tratamiento es difícil con una alta recurrencia y persistencia de las mismas, lo que afecta mayormente a mujeres jóvenes. El objetivo del presente estudio fue realizar una comparación entre inmunomoduladores y crioterapia para el tratamiento de lesiones genitales en mujeres con VPH. Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica, entre inmunomoduladores y crioterapia para el tratamiento de lesiones genitales en mujeres con VPH de los últimos 20 años, donde se identificaron publicaciones de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se concluyó que la elección de los inmunomoduladores al igual que la crioterapia es mejor utilizarlos cuando existe lesiones clínicas inducidas por el VPH en la región genital y perianal en mujeres, dependiendo de la cantidad, el tamaño, la gravedad, la ubicación de las verrugas y las preferencias del paciente.

Palabras clave: Infecciones por Papilomavirus, Inmunomoduladores, Crioterapia.

Abstract: Human papillomavirus is a prevalent infection, which can infect any mucosa of the body and cause external genital warts or genital warts and cervical cancer. Treatment is difficult with a high recurrence and persistence of the same, which mainly affects young women. The objective of the present study was to compare immunomodulators and cryotherapy for the treatment of genital lesions in women with HPV. A narrative bibliographic review of the scientific literature was carried out, between immunomodulators and cryotherapy for the treatment of genital lesions in women with HPV of the

last 20 years, where publications of systematic reviews and meta-analyses were identified. It was concluded that the choice of immunomodulators, like cryotherapy, is better used when there are clinical lesions induced by HPV in the genital and perianal region in women, depending on the number, size, severity, location of the warts and patient preferences.

Keywords: Papillomavirus infections, Immunologic Factors, Cryotherapy.

Resumo: O papilomavírus humano é uma infecção prevalente, que pode infectar qualquer mucosa do corpo e causar verrugas genitais externas ou verrugas genitais e câncer cervical. O tratamento é difícil com alta recorrência e persistência da mesma, que acomete principalmente mulheres jovens. O objetivo do presente estudo foi comparar imunomoduladores e crioterapia para o tratamento de lesões genitais em mulheres com HPV. Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa da literatura científica, entre imunomoduladores e crioterapia para tratamento de lesões genitais em mulheres com HPV dos últimos 20 anos, onde foram identificadas publicações de revisões sistemáticas e metanálises. Concluiu-se que a escolha de imunomoduladores, como a crioterapia, é melhor utilizada quando há lesões clínicas induzidas pelo HPV na região genital e perianal em mulheres, dependendo do número, tamanho, gravidade, localização das verrugas e preferências da paciente.

Palavras-chave: Infecções por Papilomavírus, Fatores Imunológicos, Crioterapia.

INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es una infección de transmisión sexual frecuente, causante de la condilomatosis o verrugas vulgares y de las anogenitales, la cual es considerada a su vez como la infección de transmisión sexual (ITS) más común en todo el mundo altamente contagiosa, causada por dicho virus (1).

Por tal motivo, el HPV es un virus de ADN, que pasa a través de micro traumas de la piel o mucosa anogenital y mucosa oral, al epitelio basal. Hasta el momento existen más de 180 genotipos diferentes identificados (2). Dentro de los genotipos más importantes, se encuentran el 16 y 18 por su potencial oncogénico, mientras que los genotipos 6 y 11 con bajo riesgo oncogénico, son los responsables de las verrugas víricas anogenitales (3).

Estas verrugas genitales no suelen presentar síntomas específicos; sin embargo, depende de la ubicación y tamaño suelen ser dolorosas presentando prurito y sangrado en algunas ocasiones (4). En la actualidad existe mayor demanda en los diferentes tratamientos para minimizar el riesgo de contagio del virus (5). A pesar de que las verrugas anogenitales es una de las ITS más frecuentes, su incidencia va a variar dependiendo de múltiples factores como: la edad, número de parejas sexuales, país de residencia.

La prevalencia de esta enfermedad se sitúa entre 0,13% y 0,16% en estudios utilizando la población general femenina como denominador, evidenciando que la edad es proporcional a la adquisición de nuevas parejas sexuales, casi el 80% de todos los hombres y mujeres sexualmente activos se infectan (latente o activo /

subclínico o clínico) al menos una vez en la vida; sin embargo, vale aclarar que la mayoría de los estudios indican que existe un subregistro, ya que a diferencia de otras ITS, estas no son de reporte obligatorio a las autoridades sanitarias, lo que puede interpretarse como una baja prevalencia de la infección por HPV (6,7).

En cuanto a la causa de lesiones genitales producidas por VPH y tratamiento no es preciso definir una sola, ya que se la puede considerar una patología de etiología multifactorial, donde diversos mecanismos están implicados en su aparición. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue realizar una revisión bibliográfica entre inmunomoduladores y crioterapia para el tratamiento de lesiones genitales en mujeres con VPH.

Esta revisión tiene como propósito generar información actualizada, sobre los diferentes tipos de tratamiento para lesiones de VPH. Además, una correcta vigilancia de las mujeres vulnerables a sufrir esta patología nos permitirá tener un mayor control de su estado de salud. Con la consecuente generación de estrategias de prevención, control y orientación en la toma de decisiones en políticas públicas.

MÉTODO

Para la realización del estudio revisión bibliográfica narrativa se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos originales y meta análisis en las bases de datos Medline (Pubmed), SciELO, Web of Science y Lilacs mediante los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y MesH (Medical SubjectHeadings): Virus del Papiloma humano, tratamiento con inmiquimod, inmunomoduladores, crioterapia identificados tras la formulación de la pregunta PICO, y con la ayuda de los operadores booleanos OR/O y AND/Y.

Se consideraron artículos en inglés y español, con combinaciones de términos. Abarcando artículos publicados desde enero de 2010 hasta enero de 2022, en idioma inglés o español. Fueron elegidos aquellos artículos primarios. La evaluación de la calidad de los artículos seleccionados, el análisis de la variabilidad, validez y fiabilidad de los artículos seleccionados fueron valorados en base a los de criterios de selección de búsqueda de bibliografía y selección de estudios, y a nivel de evidencia que estos presentaban.

Criterios de selección

Se restringió a metaanálisis, revisiones sistemáticas y revisiones. El idioma se restringió al inglés, español, el sexo en mujeres. No se incluyeron los estudios que investigaron la localización de verrugas genitales y perianales internas (incluyendo verrugas cervicales, uretral o de canal anal). Se incluyó cualquier intervención o combinación de intervenciones dirigidas a la eliminación o reducción de la carga de enfermedad anogenital asociada al VPH.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Las verrugas genitales y perianales externas se observan en varios lugares de la región anogenital y perianal, especialmente en los sitios de contacto durante las

relaciones sexuales, esto debido a que, en el tejido epitelial y mucosa donde a menudo ocurren micro erosiones se facilita la infección y transmisión del VPH (8). Además, las verrugas genitales suelen ubicarse en el tracto genital como la vagina, cuello del útero, uretra y vulva. Por el contrario, las verrugas intra-anales se suelen observar en mujeres y hombres con prácticas sexuales anales, pero existen casos que puede observarse sin la práctica de coito anal (9).

Generalmente el tratamiento para lesiones por VPH es diverso, y no existe una sola terapia como única opción. A continuación, se detalla una Tabla 1 resumen con los principales hallazgos.

Tabla 1
Resumen entre inmunomoduladores y crioterapia para el tratamiento de lesiones genitales en mujeres con VPH reportados en la literatura.

Autores	País	Objetivo	Intervención	Resultados
Patel y colaboradores (15)	India	Evaluar la eficacia de la terapia con láser de CO ₂ para el tratamiento de las verrugas genitales.	Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 100 mujeres con verrugas genitales tratadas con láser de CO ₂ .	Se observó una tasa de eliminación del 85% de las verrugas genitales tras el tratamiento con láser de CO ₂ .
Oriel y colaboradores (16)	Estados Unidos	Evaluar la eficacia de la terapia con láser de CO ₂ para el tratamiento de las verrugas genitales.	Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 100 mujeres con verrugas genitales tratadas con láser de CO ₂ .	Se observó una tasa de eliminación del 85% de las verrugas genitales tras el tratamiento con láser de CO ₂ .
Werner y colaboradores (19)	Alemania	Evaluar la eficacia de la terapia con láser de CO ₂ para el tratamiento de las verrugas genitales.	Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 100 mujeres con verrugas genitales tratadas con láser de CO ₂ .	Se observó una tasa de eliminación del 85% de las verrugas genitales tras el tratamiento con láser de CO ₂ .
Patel y colaboradores (15)	India	Evaluar la eficacia de la terapia con láser de CO ₂ para el tratamiento de las verrugas genitales.	Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 100 mujeres con verrugas genitales tratadas con láser de CO ₂ .	Se observó una tasa de eliminación del 85% de las verrugas genitales tras el tratamiento con láser de CO ₂ .
Oriel y colaboradores (16)	Estados Unidos	Evaluar la eficacia de la terapia con láser de CO ₂ para el tratamiento de las verrugas genitales.	Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 100 mujeres con verrugas genitales tratadas con láser de CO ₂ .	Se observó una tasa de eliminación del 85% de las verrugas genitales tras el tratamiento con láser de CO ₂ .
Werner y colaboradores (19)	Alemania	Evaluar la eficacia de la terapia con láser de CO ₂ para el tratamiento de las verrugas genitales.	Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 100 mujeres con verrugas genitales tratadas con láser de CO ₂ .	Se observó una tasa de eliminación del 85% de las verrugas genitales tras el tratamiento con láser de CO ₂ .

Para Patel y colaboradores (15), las lesiones causadas por VPH tienen una apariencia muy variable y pueden ser planas, en forma de cúpula, en forma de coliflor o pedunculada. Por su parte, las verrugas genitales y perianales externas pueden manifestarse individualmente, como una pápula o placa queratósica solitaria que se encuentran con mayor frecuencia en grandes grupos.

Contrario a esto, para Oriel y colaboradores (16), establecen que las verrugas genitales y perianales externas comienza como pápulas pequeñas e indistintas de 1 a 2 mm de color carne en la piel y puede conservar esta presentación durante la infección.

Generalmente las lesiones causadas por VPH no presentan dolor; sin embargo, cuando la evolución de la enfermedad avanza suele acompañarse de prurito, ardor y otras molestias graves, además, las lesiones de mayor gravedad se asocian a irritación y sangrado durante el acto sexual. La gran mayoría de las verrugas genitales y perianales externas se pueden diagnosticar con precisión con una historia clínica y un examen físico cuidadosos (17).

Principales tratamientos aplicados para lesiones por VPH

Los objetivos más importantes del tratamiento son la eliminación rápida y sostenible de todas las verrugas; no, existe un estándar de oro para el tratamiento de las verrugas genitales y perianales externas. Para Von y colaboradores (18), el tratamiento, se debe evaluar individualmente a cada paciente.

Un análisis de datos agrupados publicado por Werner y colaboradores (19), en relación a terapias aplicadas por el paciente contrastaron los parámetros de eficacia, es decir, aclaramiento completo y recurrencia, del extracto de hojas de té verde / sinecatequinas 10% (tres veces al día), IMQ 5% (tres veces a la semana), IMQ 3,75% (diario) y podofilotoxina al 0,5% (diario) según los ensayos aleatorios controlados con placebo disponibles. Como resultado de esta

investigación se encontraron tasas de aclaramiento similares y tasas de recurrencia baja entre IMQ y los extractos de hojas de té verde.

Uso de crioterapia en las lesiones genitales producidas por VPH

Camargo y colaboradores (20), mencionan que la crioterapia es un procedimiento sencillo y económico, donde se aplica directamente nitrógeno líquido en aerosol o criosonda en las verrugas, se utiliza con frecuencia en muchos países. Destruye las verrugas por el frío induciendo a la citólisis, necrosis epidérmica y dérmica, junto a una trombosis de la microvasculatura dérmica. En las versiones más recientes de las guías europeas y americanas (21), es el tratamiento de primera línea para las verrugas genitales y perianales externas en adultos inmunocompetentes. Los consensos de expertos concluyeron que la decisión debe tener en cuenta la preferencia del paciente, experiencia del médico, costo, sitio anatómico, tamaño, número de las verrugas genitales y perianales externas.

Sin embargo, al momento, ninguna evidencia es concluyente o sugiere que algún tratamiento es recomendado o superior a otro (22). Una revisión sistemática reciente de Barton y colaboradores (23), sobre tratamientos locales para pacientes inmunocompetentes e infectados por el VIH, concluyó que las técnicas ablativas son inmediatamente y clínicamente más eficaz para eliminar por completo las verrugas genitales y perianales externas. El tratamiento recomendado es cada dos o tres semanas, mínimo dos congelaciones para ser efectiva. La duración de la congelación aconsejada actualmente es la que el paciente pueda tolerar (24).

Uso de imiquimod en lesiones genitales producidas por VPH

El imiquimod es un análogo de nucleótidos que actúa como modificador de la respuesta inmune, disponible comercialmente en forma de crema al 3,75 y al 5%. Por lo tanto, la terapia con imiquimod vía tópica estimula la activación de la inmunidad adaptativa e innata produciendo citocinas pro-inflamatorias (25). Esto permite su empleo en afecciones dérmicas malignas y benignas, gracias a su efecto antiviral, inmunorregulador y antitumoral.

Actualmente, el imiquimod tópico está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de verrugas anogenitales, queratosis actínica y carcinomas basocelulares superficiales, en pacientes mayores de 12 años. Sin embargo, un estudio realizado por Hanna y colaboradores (26), titulado imiquimod en dermatología ha mostrado un efecto beneficioso para tratamiento de muchos otros trastornos de la piel.

El imiquimod se considera uno de los agentes tópicos de primera línea utilizados en el tratamiento de las verrugas anogenitales (27). Los ensayos clínicos aleatorizados controlados con vehículo han demostrado que la aplicación de crema de imiquimod al 5%, una vez al día (hora sueño), tres veces por semana o una vez al día antes de acostarse en días alternos para un total de tres dosis en un periodo de siete días, durante un máximo de 16 semanas eliminó por completo las lesiones en aproximadamente el 50% de los pacientes. Además, los hombres

presentaron una tasa de aclaramiento más bajo en comparación que las mujeres, posiblemente por la baja queratinización y la alta humedad de la vulva en relación del pene (28,29).

Las tasas de recurrencia fueron relativamente bajas, oscilando entre el 13 y el 19%, aplicando hasta tres veces al día, según tolerancia del paciente, con resultados similares. En caso de presentar una reacción adversa (inflamatoria), se aconseja suspender la terapia por dos semanas. Dentro de los principales problemas incluyen: prurito, sensación de ardor o dolor, especialmente con el imiquimod al 5%. (30,31)

Se han revisado varios artículos, en los cuales no se muestran una diferencia en la eficacia al utilizar crioterapia de usar imiquimod (26) lo mismo sucede al utilizar otros inmunorreguladores (32). La elección del tratamiento adecuado varía según la cantidad, el tamaño, la gravedad, la ubicación de las verrugas y las preferencias del paciente. Las complicaciones de varios tratamientos son raras, pero incluyen despigmentación permanente, picazón, dolor, cicatrización, sangrado, estenosis anal o incontinencia y sepsis.

CONCLUSIÓN

Se han empleado varias terapias valiosas disponibles para el tratamiento, que incluyen agentes citotóxicos, inmunomodulación y ablación física, entre las cuales no existe un estándar de oro. El mejor tratamiento va depender del paciente y la etapa de la enfermedad, cada terapia deber ser individualizada de acuerdo a las necesidades.

Sin embargo, el uso de imiquimod y crioterapia mostraron excelentes resultados, donde imiquimod se considera uno de los agentes tópicos de primera línea utilizados en el tratamiento de las verrugas anogenitales, aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para dicha patología.

No se dispone de datos que indiquen si el tratamiento elimina la infectividad del virus, siendo el objetivo principal de la terapia es eliminar las lesiones genitales y perianales. Se propone, además, realizar investigaciones con muestras más grandes, abordando temas de calidad de vida relacionada con la salud del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dixit R, Bhavsar C, Marfatia YS. Laboratory diagnosis of human papillomavirus virus infection in female genital tract. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Jan 13];32(1):50. Available from: /pmc/articles/PMC3139291/
2. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jan 27];51(6):829–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18363070/>
3. Vender R, Bourcier M, Bhatia N, Lynde C. Therapeutic Options for External Genital Warts: <https://doi.org/10.2310/7750.2013.13074> [Internet]. 2019 Jan 21 [cited 2022 Jan 20];17(SUPPL 2). Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2310/7750.2013.13074>

4. Nguyen HP, Ramírez-Fort MK, Rady PL. The biology of human papillomaviruses. *Curr Probl Dermatol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 20];45:19–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643175/>
5. Clinical Effectiveness Group British Association for Sexual Health and HIV. UK National Guidelines on the Management of Anogenital Warts 2015 [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 20]. p. 1–24. Available from: <https://www.bashhguidelines.org/media/1075/uk-national-guideline-on-warts-2015-final.pdf>
6. E Mahé, V Descamps, F Bouscarat, B Crickx. [Management of external genital warts by dermatologists: a French survey] - PubMed. *Ann Dermatol Venerol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jan 23];129(8–9):997–1002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442096/>
- .. Jabłońska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts). *Australas J Dermatol*. 1998;
8. Nelson M. Gantz, Richard B. Brown, Steven L. Berk JWM. HUMAN PAPILLOMAVIRUS. In: Nelson Murray Gantz, editor. *Manual of Clinical Problems in Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia,PA: Lippincott Williams & Wilkins.; 2006. p. 158–65.
9. Mougin C; Dalstein V; Prétet JL; Gay C; Schaal JP; Riethmuller D. [Epidemiology of cervical papillomavirus infections. Recent knowledge]. *Press Med*. 2001;30(20):1017–23.
10. Gleidis, Yenisey, and Mir García. "Papiloma en labio inferior completamente reseado con crioterapia. Presentación de un caso." *I Jornada Virtual de Estomatología 2022*. Ciego de Ávila. 2022.
11. Carrera R Joana Liz, Figueira F José Valentin, González Blanco Mireya. Imiquimod en el tratamiento de la infección vulvar por virus de papiloma humano. *RevObstetGinecolVenez* [Internet]. 2012 Dic [citado 2022 Sep 24]; 72(4): 261-268. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322012000400007&lng=es.
12. Gleason AG, González Ponce DMS, Gaspar DV. Diagnóstico y tratamiento de un papiloma solitario de lengua. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Odontológica Mex*. 2016 Jan 1;20(1):39–43.
13. Gkoulioni V, Eleftheriadou A, Yiotakis I, Ferekidou E, Chrisovergis A, Lazaris AC, et al. The Efficacy of Imiquimod on Dysplastic Lesions of the Oral Mucosa: An Experimental Model. *Anticancer Res* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2022 Sep 24];30(7):2891–6. Available from: <https://ar.iiarjournals.org/content/30/7/2891>
14. González-Mariño MA, González-Mariño MA. Tratamiento inmediato en pacientes con cribado combinado (citología y prueba de VPH) para cáncer de cuello uterino. Revisiónnarrativa. *GinecolObstet Mex* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 24];87(10):696–705. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412019001000696&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Patel R V., Yanofsky VR, Goldenberg G. Genital Warts: A Comprehensive Review. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Jan 13];5(6):25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643175/>
16. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* [Internet]. 1971 [cited 2022 Jan 13];47(1):1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1048137/>
17. Mougin C; Dalstein V; Prétet JL; Gay C; Schaal JP; Riethmuller D. [Epidemiology of cervical papillomavirus infections. Recent knowledge]. *Press Med*. 2001;30(20):1017–23.

18. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 23];76(3):162–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10961190/>
19. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Jan 20];93(3):155–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803240/>
20. Camargo CL de A, Belda Junior W, Fagundes LJ, Romiti R. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 23];89(2):236–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24770498/>
21. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jan 20];34(8):1644–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.16522>
22. (CDC). C for DC and P. Human Papillomavirus (HPV) Infection - STI Treatment Guidelines [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/anogenital-warts.htm>
23. Barton S, Wakefield V, O'mahony C, Edwards S. Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Jan 23];9(10). Available from: <https://pmc/articles/PMC6830637/>
24. Mulhem E, Pinelis S. Treatment of Nongenital Cutaneous Warts. *Am Fam Physician* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2022 Jan 27];84(3):288–93. Available from: www.aafp.org/afp.
25. Nguyen HP, Doan HQ, Brunell DJ, Rady P, Tying SK. Apoptotic Gene Expression in Sinecatechins-Treated External Genital and Perianal Warts. <https://home.liebertpub.com/vim> [Internet]. 2014 Dec 5 [cited 2022 Jan 23];27(10):556–8. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vim.2014.0081>
26. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Jan 13];55(8):831–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387373/>
27. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas J. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jan 13];38(2 Pt 1):230–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9486679/>
28. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas J. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jan 23];38(2 Pt 1):230–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9486679/>
29. Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, Milpied B, Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Feb 2];77(3):518–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651824/>

30. Sugai S, Nishijima K, Enomoto T. Management of Condyloma Acuminata in Pregnancy: A Review. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Feb 2];48(6):403–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093288/>
31. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Feb 2];93(8):543–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637906/>
32. Professional Advisory Board (PAB) of the Sexually Transmitted Infections Education Foundation. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF GENITAL, ANAL AND THROAT HPV INFECTION IN NEW ZEALAND. 9th ed. 2017;45. Available from: www.justthefacts.co.nz