

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

## Actualización de la terapéutica del papilomavirus humano. Terapia convencional

Lic. Maité Hernández Menéndez,<sup>1</sup> Lic. María de los Ángeles Ríos Hernández,<sup>2</sup> Dr. Orlando Aguilar Vela de Oro<sup>3</sup> y Dr. Andrés Torres Chávez<sup>4</sup>

### Resumen

Se ha comprobado que el virus del papiloma humano está infectando a gran número de personas al nivel mundial, está asociado a lesiones benignas, premalignas y malignas de diferentes localizaciones. Se conocen alrededor de 120 tipos de HPV que infectan al ser humano (un grupo de ellos está estrechamente asociado a la aparición y desarrollo del cáncer). Aunque existen diversos tratamientos encaminados a eliminar las diferentes lesiones causadas por este virus aún no se ha llegado a un consenso en la terapéutica. Este es el primer trabajo de una serie de 3 publicaciones y se abordaron los tratamientos convencionales empleados para combatir el HPV: la eliminación física de las lesiones, el empleo de agentes citotóxicos, etc. En la segunda parte se resumieron los antivirales y las sustancias inmunomoduladoras más empleadas para tratar este virus. En la tercera y última parte, las vacunas, tanto las del tipo profilácticas como las prometedoras vacunas terapéuticas.

*Palabras clave:* HPV, terapia, condiloma, cáncer.

Desde tiempos remotos, la humanidad se ha visto afectada por enfermedades de transmisión sexual que han llegado a infectar grandes grupos poblacionales. Este es el caso del SIDA que es causado por el VIH, virus altamente agresivo que cada vez cobra mayor número de víctimas. Otras infecciones, quizás menos conocidas, aunque no por esto menos importantes, también están afectando a muchas personas en el mundo entero, fundamentalmente en las edades de mayor actividad sexual, como es el caso del papilomavirus humano (HPV).

El HPV es un virus DNA que está asociado a lesiones benignas, premalignas y malignas de diferentes localizaciones.

Actualmente se reconocen alrededor de 120 tipos divididos en bajo y alto riesgo de producir cáncer. Los pertenecientes al primer grupo, entre los que se encuentran los tipos 6 y 11, son los responsables de la aparición de las verrugas genitales o condilomas, que constituyen la enfermedad venérea de origen viral más difundida en el mundo. Los tipos de alto riesgo, donde se incluyen el 16, 18, 33, 35, 45, 52, etc, se han detectado en lesiones premalignas y malignas del tracto anogenital por lo que se plantea la

existencia de una fuerte asociación entre estos y la aparición del cáncer. Recientes estudios epidemiológicos han demostrado que los tipos 16 y 18 son agentes etiológicos del cáncer del cérvix.

Aunque existen diversos tratamientos para eliminar las diferentes lesiones causadas por este virus aún no se ha llegado a un consenso en la terapéutica. En general, la terapia de las infecciones del HPV consta de 3 armas diferentes. La terapia convencional que es la eliminación de la lesión clínicamente visible ya sea mediante diversas variantes quirúrgicas como empleando sustancias citotóxicas, una segunda arma la constituyen los agentes antivirales e inmunomoduladores los cuales son capaces de combatir el virus. Y una tercera que incluye las vacunas, que aunque todavía están en fase de ensayo, serán una buena opción mediante las cuales el sistema inmune del paciente se prepara para prevenir y eliminar estas infecciones. El hecho de escoger una u otra terapia dependerá, entre otras cosas, del tamaño y la localización de la lesión, el costo del tratamiento, la tasa de recurrencia después de la eliminación de la lesión, el número de visitas requeridas para una respuesta completa y las reacciones adversas producidas por las diferentes variantes terapéuticas.

## **Terapias encaminadas a la eliminación de la lesión**

Las terapias basadas en las diferentes variantes quirúrgicas y químicas son todavía el estándar para tratar la mayoría de los casos de verrugas no anogenitales y para un número de verrugas genitales. Tales tratamientos están asociados con altas tasas de recurrencia después de eliminar la verruga, ya que el HPV latente permanece en la piel clínicamente normal y/o en las membranas y mucosas que rodean el sitio de la verruga.<sup>1</sup> También es posible observar verrugas recurrentes por nuevas infecciones por HPV. En los casos donde se emplea la terapia antiviral no es frecuente la recurrencia, se piensa que esto se debe a una reducción de la carga viral y a la estimulación de la inmunidad local gracias a la liberación de antígenos virales lo cual podría permitir una inmunidad celular para todo el HPV residual. Existen casos en los cuales las verrugas genitales han regresado espontáneamente aun sin aplicar ningún tratamiento, también en estas condiciones las lesiones pueden aumentar su tamaño o permanecer inalteradas. Actualmente, el tratamiento de las parejas sexuales para prevenir reinfecciones o recurrencia del virus no tiene resultados prácticos, es inefectivo.<sup>2</sup> Algunos autores plantean que la aparición de nuevas verrugas se debe más a las infecciones latentes que a la reinfección.<sup>3</sup>

## **Métodos quirúrgicos**

La excisión quirúrgica ofrece como ventaja la eliminación rápida de la verruga, con tasas de hasta un 90 %. Las tasas de recurrencia asociadas son de un 20 % aproximadamente. Este proceder terapéutico puede ser beneficioso en enfermedades extensas, casos refractarios o verrugas aisladas. La excisión quirúrgica tiende a causar menos dolor cuando la comparamos con otras técnicas para la eliminación física de las lesiones.<sup>4</sup> Otros autores plantean que la cirugía está asociada con altas tasas de recurrencia así como con la posibilidad de sangrado, cicatrices e infecciones bacterianas.<sup>5</sup>

La electrocirugía es el uso de corrientes de alta frecuencia para destruir tejidos afectados por verrugas genitales; puede reducir el sangrado, pero no resuelve el problema de las recurrencias.<sup>6</sup> En un estudio

realizado, la electrocirugía demostró tener la mayor tasa de eliminación total de la verruga, mayor incluso a aquellas alcanzadas con el empleo de la podofilina y la crioterapia (94 contra 41 y 79 %, respectivamente). Sin embargo, las tasas de recurrencia después de estos tratamientos han sido similares.

Una alternativa para la electrodissección de las verrugas genitales es el asa de LEEP (*loop electrosurgical excisional procedure*) el cual combina la electroexcisión y la fulguración. Se emplea para tratar tanto las neoplasias intraepiteliales cervicales (NICs) como los condilomas externos.<sup>4</sup> La seguridad y la eficacia del asa de LEEP son similares al láser y además es menos costoso.<sup>8,9</sup>

La eliminación de las verrugas genitales y comunes con el láser de CO<sub>2</sub> puede rendir excelentes resultados, algunos autores prefieren este tratamiento pues lo consideran efectivo, seguro y simple.<sup>7</sup> Las tasas de recurrencia pueden ser tan altas como con otros tratamientos quirúrgicos.<sup>8,9</sup> Las desventajas del láser de CO<sub>2</sub> son su alto costo y la posibilidad de que el DNA de HPV permanezca en la pluma láser causando nuevas infecciones.<sup>10,11</sup>

La crioterapia es un tratamiento citodestructivo que consiste en la aplicación de nitrógeno líquido para congelar y destruir verrugas así como el área inmediata que las rodea. Por lo general, son requeridas de 2 a 3 sesiones con intervalos de 1 y 2 sem. La crioterapia ha demostrado eliminar las verrugas en un 75 % de los pacientes con HPV. Las tasas de respuesta completa no son tan altas como con la cirugía<sup>11</sup> y frecuentemente requieren una serie de tratamientos por varias semanas. Como la mayoría de los medios quirúrgicos, la crioterapia puede ser usada de forma segura para tratar verrugas en mujeres embarazadas.

## Métodos químicos

El antimetabolito 5-fluoracilo (5FU), con diferentes nombres comerciales (efudex, fluoroplex), actúa inhibiendo la síntesis de DNA y RNA. Una terapia tópica con 5FU de las verrugas genitales tiene como resultado buenas tasas de eliminación, pero produce una marcada inflamación.<sup>12</sup> La crema, que es altamente cáustica y tiende a causar un alto nivel de irritación local, debe aplicarse de 1 a 3 veces por semana y eliminarse dentro de las 3 a 10 h de la aplicación. El tratamiento puede continuarse por varias semanas en caso de ser necesario.<sup>4</sup> En un estudio realizado donde participaron 359 pacientes, se aplicó 5FU intralesión (30 mg/mL en un gel viscoso que contenía epinefrina 0,1 mg/mL y colágeno bovino) y se obtuvo una tasa de eliminación completa del 61 %.<sup>13</sup> Este método requiere la inyección individual en cada verruga, es doloroso y está asociado con altas tasas de recurrencia. El empleo del 5FU durante el período del embarazo está contraindicado por sus efectos teratogénicos.

Tanto el ácido bicloroacético (BCA) como el ácido tricloroacético (TCA) causan coagulación química de las verrugas genitales. Cualquiera de estos agentes puede ser empleado para tratar verrugas genitales pequeñas y húmedas. Se emplean soluciones al 80 o 90 % del TCA o el BCA y se aplican directamente a la verruga genital evitando el contacto con la piel normal y las membranas mucosas, por el alto poder citodestructivo que presentan estos medicamentos, los mismos deben ser administrados por un médico o una enfermera. El TCA es el más indicado para tratar verrugas pequeñas, este puede ser usado en los genitales externos, la vagina y el cérvix.<sup>3</sup> Es preciso que se tomen precauciones acerca de la profundidad del tratamiento con el objetivo de minimizar las ulceraciones y cicatrices que el mismo pueda provocar

en la piel.<sup>14</sup> En el caso de que ocurriera algún tipo de quemadura, se recomienda neutralizar el ácido con bicarbonato de sodio.<sup>15</sup> El TCA y el BCA pueden ser empleados durante el embarazo ya que no causan efectos adversos sistémicos. Las tasas de recurrencia con este tratamiento también son altas.<sup>16</sup>

La solución de podofilina (Podocon-25, Podofin) ha sido un tratamiento ampliamente usado en las verrugas genitales. Se emplea a una concentración entre 10 y 25 % en alcohol o benzoína produciendo necrosis del tejido. La podofilina debe permanecer en el área infectada de 1 a 4 h, después de este tiempo debe ser eliminada y reaplicada semanalmente por un período de hasta 6 sem.<sup>4</sup> Con este esquema de tratamiento se han obtenido modestas tasas de curación (30 al 60 %) y altas tasas de recurrencia (30 al 70 %).<sup>16</sup> Otros autores plantean el uso de una solución o gel de podofilina al 0,5 % cuyos efectos adversos más comunes son los signos y síntomas de irritación local en la piel.<sup>17, 18</sup>

La eficacia de los diferentes lotes de este medicamento varía significativamente y esto se debe a que la podofilina es un compuesto que no fue estandarizado.<sup>3</sup> La solución de podofilina está asociada con una iniciación local de ligera a moderada.

La razón primaria por la cual la solución de podofilina puede convertirse en la menos empleada en muchos países es que la resina de la podofilina contiene 2 mutágenos: la quercetina y el camferol, los cuales han sido epidemiológicamente implicados como carcinógenos.<sup>19</sup> El empleo de este tratamiento no es recomendado durante el embarazo pues se conoce que puede provocar efectos adversos sistémicos como mielotoxicidad y neurotoxicidad.

La podofilotoxina (Podofilox) es el principio activo de la podofilina el cual no contiene mutágenos. Este es uno de los 2 tratamientos principales de la verruga genital que son aprobados por la FDA para ser autoadministrados por el paciente (el otro es el imiquimod). La forma usual de aplicarlo es 2 veces al día por 3 d consecutivos alternando con 4 d sin terapia, por un período de 4 a 6 sem. La tasa de curación con la solución de podofilox está en el rango de 45-75 % con una tasa de recurrencia del 30-70 %.<sup>20</sup> La tasa de curación fue mayor a la de la podofilina, pero los pacientes encontraron dificultades que restringieron la solución de podofilina a las verrugas genitales.<sup>21</sup> Este problema fue solucionado con el desarrollo de un gel, Podofilox, el cual resultó adecuado para la autoaplicación; las tasas de eliminación y recurrencia son similares a las de la solución.<sup>21</sup> La tasa de recurrencia después de las 12 sem de eliminadas las lesiones fue de un 31 %.

Existe un número de agentes tópicos quimioterapéuticos y citodestructivos no aprobados por la FDA disponibles para las verrugas no genitales. Estas terapias incluyen al ácido salicílico, el glutaraldehído, el formaldehído, el ácido monocloroacético y la cantaridina. La mayoría tienen una moderada eficacia pero están asociados con varios grados de irritación.<sup>22,23</sup> La bleomicina es un polipéptido citotóxico el cual inhibe tanto la síntesis del DNA viral como la del DNA celular, es administrado intralesionalmente y causa la necrosis de las verrugas. Se han reportado buenas tasas de respuesta,<sup>24</sup> pero existen problemas potenciales de destrucción de tejido normal.

Los retinoides actúan por la vía de la regulación de la diferenciación (ej. la queratinización) y también por la de inmunomodulación. Tanto el ácido retinoico tópico como el etretinato y la acitretina sistémicos

han sido eficientes en el tratamiento de varios tipos de verrugas y lesiones displásicas y neoplásicas asociadas al HPV.<sup>25,26</sup> Los retinoides sistémicos tienen limitaciones por los efectos adversos potenciales en las funciones hepáticas y en los niveles de lípidos en suero tanto como el potencial teratogénico que pueden presentar.

Otras sustancias como el dinitroclorobenceno (DNCB), el ácido escuárico dibutylester (SADBE) y la difenciprona (DPCP), tienen eficacia moderada,<sup>27,28</sup> el DNCB presenta capacidad mutagénica y el DPCP está asociado con el eczema recurrente.

La cimetidina es un antagonista de receptor H<sub>2</sub> con actividad inmunomoduladora, el cual en estudios no controlados parece prometedor,<sup>29</sup> sin embargo en estudios controlados no se encontraron diferencias entre este medicamento y el placebo.<sup>30</sup> Los tratamientos para las lesiones asociadas al HPV que prescinden de los antivirales cuya finalidad era la eliminación de las verrugas, han mostrado un amplio rango de eficacia y han sido asociados usualmente con altas tasas de recurrencia y/o con efectos adversos no aceptables.

## Summary

It has been proved that the human papilloma virus is infecting a great number of persons in the world. It is associated with benign, premalignant and malignant lesions of different localizations. Approximately 120 types of HPV infecting the human being (a group of them is closely associated with the appearance and development of cancer) are known. Even though there are various treatments to eliminate the different lesions caused by this virus, a consensus on therapeutics has not been reached. This is the first paper of a series of 3 publications. Conventional treatments used to fight HPV, such as the physical elimination of the lesions, the use of cytotoxic agents, etc., were approached. In the second part, the antivirals and the most used immunomodulatory substances to treat this virus were summarized. In the third and last part, the prophylactic vaccines, as well as the promising therapeutic vaccines, were dealt with.

*Key words:* HPV, therapy, condyloma, cancer.

## Referencias bibliográficas

1. Stanley M. Chapter 17: Genital Human Papillomavirus Infections-Current and Prospective Therapies. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:117-24.
2. Stone K. Human papillomavirus infection and genital warts: update in epidemiology and treatment. Clin Infect Dis 1995;20 (Suppl 1):91-7.
3. Carson S. Human papillomatous virus infection update:impact on women's health. Nurse Practit 1997;22:24-35.
4. Beutner K, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. Am J Med 1997;102 (5A):28-37.
5. Khawaja HT. Podophyllin versus scissor excision in the treatment of perianal condylomata

- acuminata a prospective study. *Br J Surg* 1989;76:1067-8.
6. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomized clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990;66:16-9.
  7. Savoca S, Nardo LG, Rosano TF, D'Agosta S, Nardo F. CO(2) laser vaporization as primary therapy for human papillomavirus lesions. A prospective observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Dec;80(12):1121-4
  8. Ferenczy A, Behelak Y, Haber G, Wright TC Jr, Richart RM. Treating vaginal and external anogenital condylomas with electrosurgery vs CO2 laser ablation. *J Gynecol Surg* 1995;11:41-50.
  9. Fan Q, Tay SK, Shen K. Loop electrosurgical excision procedure: a valuable method for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001 May;36(5):271-4.
  10. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in CO2 laser-generated plume of smoke and its consequences to the surgeon. *Obstet Gynecol* 1990;75:114-8.
  11. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993;20:344-5.
  12. Pride GL. Treatment of large lower genital tract condylomata acuminata with topical 5-fluorouracil. *J Reprod Med* 1990;35:384-7.
  13. Swinehart JM, Sperling M, Phillips S, Kraus S, Gordon S, McCarty JM et al. Intralesional fluorouracil/epinephrine injectable gel for treatment of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 1997;133:67-73.
  14. Beutner K, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997;102 (5A):9-15.
  15. Schiller JT. Papillomavirus-like particles vaccines for cervical cancer. *Mol Med Today* 1999;5:209-215.
  16. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987;63:390-2.
  17. Edwards A, Atma-Ram A, Thin RN. Podophyllotoxin 0.5% v podophyllin 20% to treat penile warts. *Genitourin Med* 1988;64:263-5.
  18. Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K et al. Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis* 1999;28(1):37-56.
  19. Petersen CS, Weismann K. Quercetin and kaempferol: an argument against the use of podophyllin? *Genitourin Med* 1995;71:92-3.
  20. Frazer PA, Lacey CJM. Podophyllotoxin is superior to podophyllin in the treatment of genital warts. *J Eur Acad Venereol* 1993;2:328-34.
  21. Syed, TA, Lundin, S. Topical treatment of penile condylomata acuminata with podophyllotoxin 0,3% solution, 0,3% cream and 0,15% cream: a comparative open study. *Dermatology* 1993;187:30-33.
  22. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Human Papillomaviruses* 1995;64:83-6.
  23. Lee AN, Mallory SB. Contact immunotherapy with squaric acid dibutylester for the treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:595-9.
  24. Shelley WB, Shelley ED. Intralesional bleomycin sulphate therapy for warts. *Arch Dermatol*

- 1991;127:234-6.
25. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. National Cancer Institute Workshop. Interim guidelines for the management of abnormal cervical cytology. *J Am Med Assoc* 1994; 271:1866-9.
  26. Ahn WS, Lee JM, Namkoong SE, Lee HY, Kim SJ. Effect of retinoic acid on HPV titration and colposcopic changes in Korean patients with dysplastic of the uterine cervix. *J Cell Biochem* 1997; 28-29:133-9.
  27. Narayanan BA, Holladay EB, Nixon DW, Mauro CT. The effect of all-trans and 9-cis retinoic acid on the steady state level of HPV 16 E6/E7 mRNA and cell cycle in cervical carcinoma cells. *Life Sci* 1998; 63:565-73.
  28. Greenfield I, Cuthill S. Human papillomaviruses. Clinical and Scientific advances. London (UK): Arnold; 2001:120-30.
  29. Glass AT, Solomon BA. Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults. *Arch Dermatol* 1996;132:680-2.
  30. Yilmaz E, Alpsyoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts; A placebo controlled double blind study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1005-7.

Recibido: 13 de marzo de 2003. Aprobado: 10 de julio de 2003.

Lic. *Maité Hernández Menéndez*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 29 y F, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: [mhm@infomed.sld.cu](mailto:mhm@infomed.sld.cu)

- 1** Licenciada en Bioquímica. Aspirante a Investigadora. Grupo de Biología Molecular. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.
- 2** Licenciada en Biología. Investigadora Titular. Jefa del Grupo de Biología Molecular. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.
- 3** Especialista de II Grado en Oncología. Servicio de Ginecología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.
- 4** Especialista de II Grado en Ginecología. Policlínico "Wilfredo Santana."

**[Indice Anterior](#) [Siguiete](#)**