

Protocolos en ITS

Motivo de consulta: sospecha de lesiones producidas por el virus del papiloma humano (VPH)

Dra. S. Beà Ardébol¹, Dr. J. Ballesteros Martín²

¹Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

²Centro Sanitario Sandoval. Madrid

La sospecha de presentar lesiones producidas por VPH es el motivo de consulta más frecuente entre las infecciones de transmisión sexual (ITS). Esto se debe fundamentalmente a dos motivos: el primero es que la infección por el VP) es la ITS más prevalente y que sus manifestaciones clínicas son las más incidentes entre la población sexualmente activa (de hecho, hoy asumimos que toda persona que ha mantenido relaciones sexuales tiene un alto riesgo de haber sido infectada por este virus); el segundo es el aumento del conocimiento entre la población general de su existencia y la relación con su capacidad de transformación neoplásica, lo que ha supuesto un incremento en la atención que prestan nuestros pacientes a esta patología.

Esta sospecha se debe habitualmente a alguna de las siguientes situaciones: presencia de lesiones excrecentes en región ano-genital; contacto sexual con alguna persona con diagnóstico o sospecha de infección por VPH.

Cada una de estas dos opciones precisa de un abordaje diferente para obtener resultados adecuados.

HISTORIA CLÍNICA

En ambas situaciones la realización de una pormenorizada historia sobre riesgo sexual, del paciente o pareja atendida en consulta, tiene por sentido objetivar conductas de riesgo real para ITS, con el fin de realizar pruebas diagnósticas sobre una posible clínica relacionada y/o de patologías que puedan cursar asintomáticas y para actuar sobre su conducta sexual con el fin de modificarla a otras de menor o nulo riesgo.

Una vez constatado que el paciente ha mantenido relaciones sexuales previamente, sólo precisamos delimitar las áreas corporales que han sido expuestas durante las mismas. En ningún caso la historia sexual debe modificar nuestra forma de actuar, y no nos va a otorgar

datos relevantes en relación con la infección o enfermedad producida por el VPH, puesto que partimos de una prevalencia al menos del 80% de contacto con este virus en personas que ya han iniciado su vida sexual.

No obstante, sí hay que tomar en consideración si el paciente está simultáneamente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el grado de afectación de su respuesta inmune, ya que tanto las manifestaciones clínicas de la enfermedad por VPH como la evolución y el pronóstico de las lesiones que ocasiona pueden verse condicionados por esta coinfección.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Debe realizarse de forma cuidadosa, en todas y cada una de las áreas anatómicas expuestas en cualquier práctica sexual, prestando un interés especial en las zonas de pliegue, ya que con mayor frecuencia pueden pasarnos desapercibidas lesiones de escaso tamaño.

Existen múltiples formas de manifestarse la enfermedad por VPH, que dividimos por motivos estratégicos en dos: enfermedad clínica y enfermedad subclínica. La primera de ellas corresponde con la presencia de lesiones objetivables a simple vista. Las lesiones subclínicas, al contrario, son transformaciones celulares producidas en cualquier localización expuesta que precisan de distintas técnicas para poder constatar su existencia.

La enfermedad clínica puede manifestarse de muy distintas formas, tamaños, colores o texturas, en relación con el genotipo del VPH (Tabla 1), la inmunidad del paciente, la localización y el tiempo de evolución de las lesiones.

Atendiendo a su forma, las lesiones pueden ser exofíticas, vegetantes con digitaciones que conforman placas excrecentes, como bancos de coral o crestas de gallo, reflejando su nombre latino tradicional de condilomas acuminados, pero también pueden presentarse de forma aislada, de superficie lisa, pediculadas, aplanadas, de formas redondeadas o irregulares, conformando una amplia variedad morfológica.

Desde el punto de vista del color, pueden ser blancas, de color similar al de la piel circundante,

sonrosadas, rojas, pardas, marrones o grisáceas, en función del grado de hiperqueratosis, pigmentos y vascularización¹.

Tabla 1. Clínica predominante según genotipos virales

Manifestaciones clínicas	Genotipo viral
Verrugas plantares	1
Verrugas vulgares	2, 4, 29
Verrugas planas	3,10, 28, 49
Epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 47,50
Condilomas acuminados	6, 11
Papilomatosis laríngea	6, 11
Verrugas de carnicero	7
Hipoplasia epitelial oral focal	13, 32
Displasia y carcinoma anogenital (y otras neoplasias de cabeza y cuello)	16, 18, 26, 27, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74
Queratoacantoma	37
Carcinoma espinocelular cutáneo	38, 41, 48
Papilomas orales y nasales	57
Carcinoma verrucoso (Buschke Lowenstein)	6, 11
Papulosis bowenoide	16,18, 33, 39
Quistes epidermoides	60
Verrugas plantares tipo myrmecia	63
Verrugas pigmentadas	65
Papiloma vulvar	70
Papilomas orales en pacientes VIH+	72, 73
Verrugas vulgares en trasplantados renales	75, 76, 77

La infección por VPH se define como una “infección de campo”, ya que se encuentra delimitada por las áreas de exposición, esencialmente sexual, a alguien que presenta en la piel o mucosa con la que contacta carga viral suficiente de VPH para que éste pueda ser transmitido. Por consiguiente, no es una infección sistémica, pero tampoco es una infección focal, de hecho, las lesiones que podemos objetivar son la transformación celular producida en alguna porción infectada por el VPH, algo así como la punta del iceberg de su extensión total. De ahí la importancia de conocer las prácticas sexuales de

nuestro paciente, para contemplar todas ellas a la hora de realizar una correcta exploración. No obstante, hay áreas en las que es más frecuente encontrar este tipo de lesiones, como son: en la mujer, la horquilla vulvar, el vestíbulo, los labios mayores y menores o el periné; en el varón, el frenillo, la corona del glande o la cara interna y borde del prepucio; y en ambos, la región anal o perianal. También es probable encontrar lesiones clínicas en vagina, cérvix uterino, recto y/o cavidad oral, en relación al área expuesta sexualmente, aunque en estas zonas es más frecuente la enfermedad subclínica, sin menospreciar la coexistencia de ambas.

En cuanto al tiempo de evolución, en la mayoría de las ocasiones es el paciente quien nos puede orientar de manera más sencilla al realiza la historia clínica, no obstante, al aparecer habitualmente en áreas en las que es difícil su visualización por el propio sujeto, éste desconocerá la fecha de su aparición, por lo que nos serviremos de algunas características de las lesiones, que, si bien no siguen una regla fija, sí pueden orientarnos sobre su estado evolutivo. Así las lesiones blancas más nacaradas suelen ser recientes, tomando al cabo de alguna semana un aspecto más parecido al tejido circundante; al contrario, si nos encontramos ante lesiones parduzcas o grisáceas, es más frecuente que se trate de una enfermedad de meses de evolución. Alguna otra pista nos la puede dar la superficie de las lesiones: si presenta espículas puntiagudas, sobre todo en zonas de pliegues, estaremos en presencia de un cuadro de algunos días o escasas semanas de evolución; al contrario de si las lesiones son completamente lisas en su superficie, mostrando este aspecto por el desgaste producido por la fricción a la que es sometida la zona en la vida cotidiana. No obstante, es simplemente orientativo, ya que, como reflejamos al comentar la forma y el color de las lesiones, pueden aparecer de novo con variadas características.

Para la enfermedad subclínica, al no ser objetivable a simple vista, necesitamos realizar una técnica conocida como genitoscopia para constatar su presencia.

La genitoscopia se realiza aplicando una solución acuosa de ácido acético al 5%, se espera entre 5 y 10 minutos (en los tejidos muy quera-

tinizados el mayor periodo, en mucosas es suficiente cinco minutos) y después se visualiza la zona con un aumento de al menos el 10%, con lupa simple o con sistemas más complejos, como el colposcopio o el dermatoscopio. Esta técnica se basa en los cambios producidos en la coloración por el ácido acético al ocasionar la coagulación de las proteínas nucleares, especialmente en aquellas con mayor actividad nuclear y presencia de ADN, como ocurre en las áreas en las que por la acción del virus del papiloma humano se han producido cambios celulares. Las zonas que consideramos positivas son aquellas que se tornan blancas, recibiendo el nombre de acetopositivas o acetoblancas. En función del lugar anatómico que estemos estudiando la genitoscopia, recibe el nombre de colposcopia (cérvix y vagina), vulvoscopia (vulva), penoscopia (pene), anoscopia (región perianal y ano) o rectoscopia (recto).

Los parámetros que debemos valorar son la extensión, los bordes, las características de la superficie y la localización de las zonas acetoblancas. Cuando se realiza sobre mucosas también es interesante, a veces, contemplar el patrón vascular subyacente, para lo cual suele ser necesario valerse de otros pigmentos, como el lugol, y distintos filtros para la iluminación del área a estudio.

Esta técnica es bastante sensible, superior al 85% de sensibilidad, pero presenta una especificidad escasa, en torno al 50%. Esto se debe a que al aplicar el ácido acético sobre un tejido que presenta soluciones de continuidad sus bordes son quemados por la acción de este ácido débil y/o porque podemos encontrarnos con áreas con un incremento de actividad nuclear en sus células no dependiente del VPH. No obstante, al ser una prueba no lesiva y reproducible tantas veces como consideremos oportunas, si surgen dudas, se debe repetir, intentando que las condiciones para realizarlas sean óptimas.

DIAGNÓSTICO

La base esencial para el diagnóstico es la exploración física, que debe hacerse de forma minuciosa, contemplando todas las áreas de exposición durante cualquier relación sexual previa, con una luz adecuada y un orden de observa-

ción concreto y sistemático, para evitar el olvido de alguna zona. De esta forma objetivaremos la presencia de cualquier manifestación de la enfermedad clínica por VPH. Sin embargo, nos pasaría absolutamente desapercibida la presencia de una enfermedad subclínica.

Cuando la región a analizar es el pene o las áreas paragenitales, como pubis, cara interna de muslos, glúteos o mentón, entre otras, dado que la probabilidad de desarrollar una lesión neoplásica es remota, y si así pudiera ocurrir, en la inmensa mayoría de los casos, la transformación celular en estas zonas se haría visible en fases premalignas, no está indicada la realización de genitoscopias.

En el caso de contemplar la vulva o el área situada sobre el esfínter anal, la decisión no está tan clara, ya que la probabilidad de desarrollar lesiones malignas o premalignas (VIN o AIN) es mayor que en las zonas referidas en el párrafo anterior, por lo que habitualmente se admite la realización de vulvoscopia o de anoscopia en el caso de encontrar lesiones macroscópicas, bien simultáneamente a la exploración física inicial del paciente, bien cuando tras finalizar el tratamiento correspondiente la enfermedad clínica ha sido eliminada. La ventaja de realizarla en un inicio nos permite conocer la posible presencia simultánea de ambas manifestaciones de la transformación celular producida por el VPH y plantear el tratamiento en función de la más trascendente de ambas para el paciente; en el caso de optar por hacer la genitoscopia tras la finalización del tratamiento es que se reduce la posibilidad de encontrar enfermedad subclínica por haberse beneficiado del tratamiento de las lesiones macroscópicas, con lo que evitaríamos al paciente la realización de otras pruebas diagnósticas complementarias para conocer el alcance real del área a tratar.

En aquellos sujetos en cuya vulva o región anal no se encuentren lesiones macroscópicamente objetivables, no está indicada la realización de vulvoscopia o anoscopia de manera sistemática, si bien es planteable en pacientes con antecedentes personales o familiares de transformación neoplásica por VPH, en esta o en otras localizaciones que tienen una incidencia mayor, como cérvix uterino o recto, y en pacientes con alteraciones importantes de su inmunidad celular.

En el caso de visualizar lesiones macroscópicas intensamente rojas, bien delimitadas, de crecimiento lento, por lo general poco sobreelevadas (cuadro denominado clásicamente eritroplasia de Queyrat) o con ulceraciones en su superficie, o de encontrar áreas con enfermedad subclínica, se debe realizar una biopsia y un estudio histopatológico de la pieza o piezas, si las lesiones son múltiples, para conocer el grado real de transformación celular, obteniendo de esta forma no sólo la confirmación diagnóstica, sino también el pronóstico sobre la evolución de la enfermedad, que nos facilitará la toma de decisiones respecto al tratamiento a emplear.

En este momento, sobre la pieza de biopsia se pueden realizar pruebas de detección de ADN-VPH con el fin de saber el o los virus implicados en el proceso de transformación. Conocer el genotipo del VPH que detectamos en las zonas de enfermedad VPH tiene el valor clínico esencial de poder discriminar los cambios celulares atribuibles al virus del papiloma humano con capacidad de transformación neoplásica frente a aquellos producidos por VPH clasificados de bajo riesgo, en cuyo caso no es necesario emplear ningún tipo de tratamiento ante una enfermedad subclínica, puesto que este proceso revertirá espontáneamente en un periodo no mayor a 12 o 18 meses.

Otro aspecto beneficioso de la realización de estas pruebas es el conocimiento epidemiológico de la implicación de los distintos genotipos del VPH, tanto en el desarrollo de displasias como en su prevalencia en los casos de diagnóstico de neoplasia entre nuestra población.

La obtención de la muestra mediante el cepillado de lesiones o áreas muy queratinizadas, como en la piel de los genitales y regiones paragenitales o, incluso, del glande, no debe emplearse por la escasa sensibilidad de la prueba en estas circunstancias, ya que en muchos casos no se accede a las capas próximas a la basal, donde la carga viral del VPH es más alta y, por tanto, en ocasiones, los resultados serán falsos negativos.

Existen distintas técnicas en la actualidad comercializadas para la detección del ADN-VPH, todas ellas con una especificidad próxima al 100% en la detección de los distintos genotipos

de VPH, diferenciándose, esencialmente, en la sensibilidad de cada una de ellas.

Debemos partir de que estas pruebas son muy útiles en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino, habiéndose convertido en piedra angular en el cribado poblacional en que se fundamenta.

En la actualidad, el único test de detección de ADN-VPH con validación por la FDA es la captura de híbridos 2 (CH-II) por sus características tanto de sensibilidad como de especificidad y correlación clínica en el cribado para prevenir el cáncer de cérvix. Sin embargo, para detectar la presencia de VPH en piezas de biopsia de tejidos en los que se aprecian cambios celulares, otras técnicas de detección más sensibles, pero con menor correlación clínica, como PCR o PCR a tiempo real, son al menos tan útiles como la CH-II y permiten conocer no sólo si estamos ante un VPH de alto riesgo o no, sino también el o los genotipos virales implicados; dato con enorme valor epidemiológico, si bien sin tanta trascendencia en la clínica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La amplia diversidad de formas clínicas en las que puede manifestarse la enfermedad por VPH hace que el diagnóstico diferencial sea esencial frente a otras múltiples lesiones o estructuras que pueden dar lugar a imágenes similares.

La más frecuente confusión entre los pacientes, sobre todo en aquellos que están más presionados emocionalmente por la supuesta presencia de lesiones producidas por el VPH, se da al contemplar las pápulas hirsutoides del pene o la corona perlada del glande, así como las glándulas parauretrales presentes a ambos lados del frenillo, estructuras fisiológicas normales, o con un aspecto similar, la presencia tanto en la cara interna como externa del prepucio o en la piel del cuerpo del pene de glándulas sebáceas levemente hipertrofiadas o que se aprecian mejor por estar irritadas. En el caso de la vulva, también es habitual que se confundan pequeñas hipertrofias papilares de la cara interna de los labios menores o perimeatales con lesiones producidas por el VPH. Todas ellas de aspecto blanquecino o sonrosado similar a la piel o mucosa circundante, de formas papulosas

semiesféricas o alargadas y textura más blanda y menos densa que la típica lesión condilomatosa.

El siguiente diagnóstico diferencial ante el que nos enfrentaremos será la presencia de fibromas blandos en la piel de los genitales, de superficie lisa y redondeada, de base amplia o pediculados y una coloración similar a la piel circundante o más oscura, que tienden a aparecer de forma aislada, sin confluir y en lugares de mayor roce de la ropa o durante la relación sexual.

Otra entidad a tener en cuenta al hacer diagnóstico diferencial son las verrugas seborreicas, estructuras tumorales de muy diversos tamaños de color marrón o pardo oscuro y superficie con crestas e invaginaciones, frecuentes en la piel de los genitales y más aún en el área paragenital, especialmente en la población adulta, cuyo origen no es viral.

Otra patología que comparte nombre clásico, otorgado precisamente por su parecido con algunas lesiones producidas por el VPH, son los condilomas planos de la sífilis secundaria, estructuras tumorales excrementes, por lo general de gran tamaño, aspecto carnoso o blanquecino, exudativas en su superficie y de tacto poco consistente, que aparecen en zonas de pliegues, como la horquilla vulvar o la región anal y perianal o en la lengua, que están producidas por el *Treponema pallidum*.

En general, cualquier lesión papular o nodular en localización genital o paragenital, ya sea de origen inflamatorio, ya tumoral, precisa descartar que no sea una lesión producida por el VPH, dada la alta prevalencia entre nuestra población de lesiones externas producidas por este virus.

TRATAMIENTO

Al carecer en la actualidad de ningún tratamiento que erradique la infección por el VPH, el objetivo ha de ser tratar la enfermedad a la que da lugar, tanto desde el aspecto de la eliminación de las lesiones producidas como en el de disminuir el número de recurrencias, tan frecuentemente asociadas a esta infección¹.

Afortunadamente, en la mayoría de los casos, tras 12 o 24 meses la presencia del VPH disminu-

ye hasta niveles indetectables. En esta situación, el VPH pierde su capacidad de transformación celular y dejan de producirse nuevas lesiones, y normalmente aquellas que estaban presentes tienden a desaparecer, produciéndose la restitución at integrum de la piel y/o mucosas. Por ello, hay que tener presente que, siendo la enfermedad VPH autolimitada, nuestra primera aproximación terapéutica es desdramatizar el proceso a los pacientes, disminuyendo la tensión emocional que produce en muchos de ellos, y después acometer los tratamientos que cumplan de forma eficaz los dos objetivos antes mencionados.

Es necesario tratar siempre, ya que, si bien las lesiones producidas por el VPH suelen involucionar espontáneamente, también pueden aumentar su número y volumen, alterando la vida sexual de la persona y su/s pareja/s durante periodos de entre uno y dos años, y/o, en algunos casos, progresar en la transformación celular hacia displasia grave.

No existe una pauta de tratamiento definitiva ni sumamente más ventajosa para todas las manifestaciones clínicas, localizaciones y personas; parámetros como el número de lesiones, volumen, extensión, tiempo de evolución, aparición de nuevas lesiones, localización y factores inmunitarios y hasta sociales del paciente, como disponibilidad para acudir a consulta, tipo de trabajo o estatus socioeconómico, marcarán la toma de decisiones en la estrategia terapéutica.

Las opciones terapéuticas las podemos clasificar en dos grandes grupos: aquellas con capacidad de destrucción celular, mediante citotóxicos o técnicas quirúrgicas; y otras con capacidad de modular la respuesta inmune, disminuyendo la carga viral en la zona tratada. Sin embargo, a efectos prácticos también podemos dividir las lesiones que pueden ser autoaplicadas por el paciente y en aquellas que deben ser realizadas en la consulta (Tabla 2).

El imiquimod (imidazoquinolinamina) es un modificador de la respuesta inmune tópico que, por la activación de distintas citoquinas, produce un efecto antiproliferativo hacia la involución de las lesiones, así como reduce los niveles de carga de DNA-VPH locales, disminuyendo el riesgo de recurrencias mientras dura su efecto de activación de las defensas celulares. Está indicado en el tratamiento de cualquier lesión externa en la piel y/o las mucosas producida por el VPH.

Imiquimod es aplicado sobre las lesiones por el propio paciente, tres días a la semana antes de ir a dormir. Después de 6 u 8 horas debe lavar y secar con cuidado la zona, repitiendo este procedimiento hasta la desaparición de las lesiones o hasta un máximo de 16 semanas. Imiquimod es un principio activo que en contacto con el aire se oxida, perdiendo total o parcialmente sus propiedades inmunomoduladoras, siendo este el motivo por el que se comercializa en sobres herméticos, por lo que no puede ser reutilizado.

Tabla 2. Esquema de opciones terapéuticas para lesiones producidas por VPH

Tratamientos aplicados por el paciente	Características	Posología
Imiquimod	Inmunomodulador Menor índice de recurrencias Elección cuando hay gran actividad viral y/o grandes masas	3 veces a la semana durante 6-16 semanas
Podofilotoxina	Citotóxico	2 veces al día, 3 días, 4 semanas
Ácidos tricloroacético y bicloroacético	Citotóxico	1 vez a la semana
Tratamientos aplicados por el médico	Características	Posología
Crioterapia	Necrosis celular y trombosis de microcirculación Elección cuando no hay actividad viral	1 sesión, revisando en 10-21 días
Láser CO ₂ /cirugía	Para grandes masas o combinación con inmunomoduladores	1 sesión
Resina de podofilino	Para grandes masas	1 aplicación semanal

El efecto adverso más frecuente es la irritación leve o moderada de la zona sobre la que se aplica, en muchos casos por lavar y/o secar incorrectamente la zona, favoreciendo la maceración de la piel, o poner una cantidad excesiva de crema en localizaciones poco extensas; de hecho, hay que dosificar el contenido del sobre en función del área a tratar, ya que, según ficha técnica, la totalidad debería emplearse únicamente en superficies de al menos 16 o 20 cm².

En distintos ensayos clínicos ha demostrado una eficacia similar o superior al resto de preparados tópicos, manteniendo el nivel más bajo de recurrencias, en torno al 13%², lo que lo convierte en el tratamiento de elección, especialmente si el tiempo de evolución de las lesiones es corto y/o se siguen produciendo nuevas lesiones.

La crioterapia mediante nitrógeno líquido produce cristales de hielo intracelulares que originan rotura de membranas y alteraciones de sus funciones homeostáticas, provocando necrosis epidérmica y/o en dermis superficial, así como trombosis, que desarrolla un estasis vascular y da lugar a un fallo en la microcirculación local.

Se puede aplicar mediante spray, con torunda de algodón o criosondas, cada 7 o 10 días, hasta la eliminación de todas las lesiones, empleando un ciclo de congelación-descongelación-congelación sobre la lesión y un pequeño margen de piel sana circundante, durante 20 a 30 segundos (de 60 a 120 segundos el ciclo completo). La profundidad real a la que accede el cambio

de temperatura es similar al halo que podemos apreciar en la superficie de la piel y/o mucosa, siendo la forma habitual de tener en cuenta la dosis a aplicar. Esta técnica tiene la ventaja de ser simple, barata y, sólo excepcionalmente, produce efectos adversos, como hipopigmentaciones posinflamatorias o cicatrices; sin embargo, depende en exceso de la pericia de quien la aplique y es poco reproducible, por este motivo, es probable que su eficacia sólo esté entre el 63 y el 89%³. Es el tratamiento de elección de los métodos de aplicación en consulta, sobre todo si las lesiones no son muy extensas y la formación de nuevas lesiones es escasa o nula.

El resto de opciones deben considerarse como alternativas o complemento a las dos anteriores, puesto que son de menor eficacia en la destrucción de lesiones y no influyen sobre la dinámica viral, por lo que permanece inalterable la probabilidad de recurrencias o, como en algunas técnicas quirúrgicas, son excesivamente costosas o lesivas. En muchas ocasiones el tratamiento se basa en la aplicación sucesiva de las distintas opciones terapéuticas.

Por último, hay que reseñar que las dos vacunas que se comercializan en la actualidad carecen de propiedades terapéuticas sobre la enfermedad VPH, no estando indicadas, por tanto, en el tratamiento. Tampoco se debe recomendar su uso tras finalizar cualquier opción terapéutica frente a esta patología, porque aún no han demostrado que reduzcan la aparición de recurrencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Infecciones Externas por VPH. Documento de Consenso SEIETSS. Madrid: Momento Médico 2010.
2. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 25-30.
3. Stone KN, Becker TM, Hagdu A, et al. Treatment of external genital warts: a randomised study clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990; 66: 16-19.
4. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. Recommendations and Reports n.º 12. *MMWR* 2010; 59.
5. International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI). European STD guidelines. *Int J STD & AIDS* 2001; 12(Suppl 3).
6. WHO. Guidelines for the management of sexually transmitted infections 2003 (NLM classification: WC 142).
7. Ballesteros J. Enfermedades de transmisión sexual: actualización de su abordaje. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2007; 31: 39-54.
8. Morse SA, Ballard RC, Holmes KK, Moreland AA. Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS (Third Edition). Mosby, Elsevier Science Limited 2003.
9. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al. Sexually Transmitted Diseases (Fourth Edition). McGraw Hill 2008.