

GUIDELINES

2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts

R. Gilson,^{1,2,*}  D. Nugent,^{1,2}  R.N. Werner,³  J. Ballesteros,⁴ J. Ross⁵ 

Marcela Cardona Salazar

Residente de segundo año de Dermatología

Universidad Nacional de Colombia

Es una actualización de las guías 2011.

Recomendaciones basadas en evidencia: diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Actualizaron estudios aleatorizados controlados buscando en MEDLINE y EMBASE **2009 hasta mayo 2019**.

También incluyeron Revisiones sistemáticas.

Revisaron guías de grupos nacionales en UK, Alemania y EEUU.

Table 2 Grading of recommendations and the quality of evidence

| Grade | Recommendation |
|-------|--|
| 1 | A strong recommendation to do (or not do) something, where benefits clearly outweigh risks (or vice versa) for most, if not all, patients. Most clinicians and patients would want to follow a strong recommendation unless there is a clear rationale for an alternative approach |
| 2 | A weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. Alternative approaches or strategies may be reasonable depending on the individual patient's circumstances, preferences and values |

| Quality of evidence | |
|---------------------|--|
| A | High-quality evidence that comes from consistent results from well-performed randomized controlled trials (RCTs), or overwhelming evidence from another source (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect |
| B | Moderate-quality evidence from randomized trials that suffers from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with specific strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of the majority of the potential sources of bias |
| C | Low-quality evidence from controlled trials with several serious limitations, or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias |
| D | Evidence based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there can be little confidence in the effect estimate |

Premisas

El único tratamiento que tiene **tasa de aclaramiento primario** cerca al 100%: **cirugía**.

Recurrencia ocurre después de **todas las terapias**.

Reacciones cutáneas locales: prurito, ardor, erosión y dolor, **todas las terapia tópicas**.

Tasas de recurrencia en el mismo sitio o en otros es del 20-30% y aumentan a medida que aumentan los años de seguimiento.

Esquema

Autoaplicación

Podofilotoxina solución 0.5% (1A) y crema 0.15% (2A).

Imiquimod crema 5% (1A).

Sinecatechins ungüento 10% (1A).

Aplicación por clínico

Crioterapia (1A).

Acido tricloroacético (TCA) 80-90% (1A).

Cirugía (escisión, electrocirugía, electrocauterio, laser).

Esquema

Terapias con evidencia limitada

5 Fluorouracilo crema 5% (2A).
Interferón tópico o intralesional (2A)
Terapias combinadas (2B)
Terapia fotodinámica (2A)

Tratamiento en situaciones especiales

Verrugas vaginales, cervicales,
intrameatales, intra-anales (2C)
Embarazo
Inmunosuprimidos

Terapia generalmente no
recomendada

Podofilina 20-25%

Autoaplicación

| | | | | | | | |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------------------|---------|------------|----------------------|-------------------------------|
| 19945029 | PODOX® 0.5% GEL | PODOFILOTO XINA | INVIMA 2015M- 0003917-R1 | Vigente | 2020-04-10 | FABRICAR Y VENDER | LABORATORIO BUSSIÉ S.A. |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------------------|---------|------------|----------------------|-------------------------------|

Podofiloxina solución 0.5% (1A) y crema 0.15% (2A)

Dos veces al día en la lesión por 3 días, descansar 4 días, repetir el ciclo por 4-5 semanas.

EA: dolor, eritema y erosión.

CI: embarazo. Mujer en edad fértil: planificar.

*Verrugas perianales: no tiene licencia pero tiene buenos resultados.

-Recomiendan crema en verrugas vulvares y perianales por facilidad de aplicación.

Tasa de resolución: 36-83% (sln), 43-70% (crema).

Autoaplicación

Podofiloxina solución 0.5% (1A) y crema 0.15% (2A)

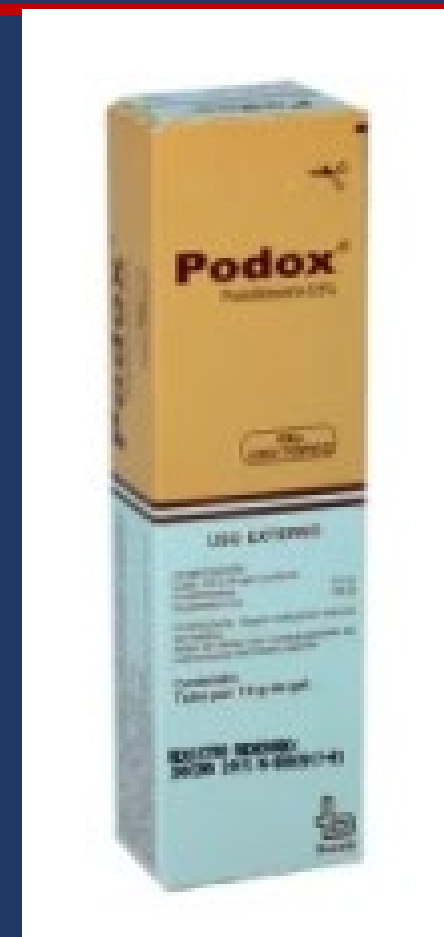
Metanálisis y revisión sistemática:

Podofiloxina 0.5% vs placebo (RR: 19.86, 95% CI: 3.88–101.65).

0.5% sln era superior a 0.15% crema (RR: 1.26, 95% CI: 1.07–1.48).

Podofiloxina sln vs imiquimod 5% crema, ambos por 16 semanas no diferencia en tasa de resolución.

Podofiloxina recurrencia de 6-100% en 8-21 semanas.



Autoaplicación



Imiquimod 5% crema (1 A)

Aplicar directamente en las verrugas 3 noches por semana.

Enjuagar con agua y jabón 6-10 horas después.

Usar hasta que resuelvan las verrugas o máximo por 16 semanas.

Inflamación cutánea puede preceder la resolución.

En reacciones cutáneas mas severas se puede interrumpir el tratamiento o reducir la frecuencia de aplicación.

Autoaplicación

Imiquimod 5% crema (1 A)

Resolución: 35-75% hasta 16 semanas. Responden más las mujeres.

Recurrencia: 6-26%.

Embarazo: hay estudios en ratones y conejos: no teratogenicidad.

Hay reportes de caso en embarazadas sin alteraciones fetales. Pero falta mas información para recomendarlo en el embarazo.

Hay 2 RCT de imiquimod 2.5 y 3.75% aplicados diariamente por 8 semanas.

- Resolución en hombres: 14.3% y 18.6% en cada estudio.
- Resolución en mujeres: 28.3 y 36.6% en cada estudio.

Autoaplicación



Sinecatechins unguento 10% (1A)

Derivado de hojas de te verde de la especie *Camellia sinensis*.

Aplicar 3 veces al día hasta resolución completa o hasta 16 semanas.

No se puede usar en verrugas internas o embarazo.

Resolución: 47-59%, similar a imiquimod. (no hay estudios cabeza a cabeza para compararlos).

EA: prurito y eritema leve-moderado.

Recurrencia: 7-11% en 12 semanas.

Difícil adherencia.

Uso clínico

Crioterapia (1 A)

No hay estandarización en la técnica.

No hay estudios sistemáticos que evalúen la diferencia entre los intervalos de tratamiento.

Embarazo: sí.

Requiere múltiples visitas.

Resolución: 44-78%

Recurrencia: 12-42% en 1-3 meses, y hasta 59% en 12 meses.

Uso clínico

Crioterapia (1 A)

Comparación con:

- TCA
- Imiquimod
- Láser CO2
- Hidroxido de potasio

*Solo el laser de CO2 era mejor que crioterapia.

Un metaanálisis comparando con:

- Electrocirugía
- TCA
- Podofilina (no podofilotoxina)
- Imiquimod

Mostró que crioterapia era un poco menos eficaz que electrocirugía pero sin diferencia respecto a los demás.

Uso clínico

Acido tricloroacético (TCA) 80-90% (1 A)

Aplicado puntualmente por el médico solo sobre la lesión.

Aplicación semanal.

En verrugas pequeñas es mas fácil de usar vs grandes y queratósicas.

Exceso: cicatrización de tejido circundante. Se debe aplicar vaselina alrededor.

En caso de aplicar en zonas erradas: agente neutralizante como bicarbonato de sodio al 5%.

Efecto óptimo: úlcera circunscrita sin cicatriz.

Resolución: 56-94%

Recurrencia: 36%

Embarazo: sí.

Uso clínico

Tratamiento quirúrgico: escisión, electrocirugía, electrocauterio, láser.

Si se usan con cuidado pueden dar buenos resultados.

Electrocirugía, electrocauterio, laser: deben realizarse con **mascarilla quirúrgica y extractor** por la presencia potencial de VPH en las partículas de humo. (1 B)

Uso clínico

Escisión (1 A)

Anestesia local, tijeras, bisturí o cureta.

Pocas lesiones, exofíticas, pediculadas.

Resolución 89-100%.

Recurrencia 19-29%.

Lesiones extensas, canal anal o niños: posiblemente bajo anestesia general, cirujano.

Uso clínico

Electrocirugía y electrocauterio (1 A)

-Electrocauterio (electrofulguración): corriente eléctrica directa o alternante genera calor de la punta que genera destrucción inmediata del tejido.

-Electrocirugía (incluye hyfrecator): corriente eléctrica alternante de alta frecuencia, contacto de la punta con el tejido hace corte y coagulación. Electrodesecación es a 1-3mm de la lesión y causa calor y carboniza la lesión.

Resolución: 94-100%

Recurrencia 22%

Uso clínico

Cirugía láser (1A)

Rayo de luz infrarrojo.

Nd:YAG

CO2

Resolución 100%

Recurrencia 17-19% a 12 semanas y 66% a un año.

Uso clínico

Terapias con evidencia limitada

Generalmente no son recomendadas pero podría considerarse su uso en caso de no respuesta con terapia estándar.

5 Fluorouracilo crema 5% (2A)

Interferón tópico o intralesional (2A)

Terapias combinadas (2B)

Terapia fotodinámica (2A)

Uso clínico

Terapia generalmente no recomendada

Podofilina 20-25%

Económica pero menos eficiente que podofilotoxina.

Tiene compuestos que son **mutagénicos** y pueden causar **toxicidad sistémica severa** después de uso tópico: muerte, complicaciones neurológicas, muerte intrauterina, teratogenicidad.

Tratamiento en situaciones especiales

Verrugas vaginales, cervicales, intrameatales, intranales
(2C)

Vaginales, cervicales, canal anal: crioterapia, TCA, cualquier método quirúrgico.

Intrameatales: cirugía.

Podofilotoxina, imiquimod o crioterapia son alternativas aceptables cuando son claramente visibles.

Tratamiento en situaciones especiales

Embarazo

Evitar lo tópico.

Usar lo ablativo - crioterapia, TCA, cualquier modalidad quirúrgica.

Raramente afectan el modo del parto.

Resolución espontánea puede verse en el puerperio.

Retrasar el tratamiento es una práctica frecuente.

Pacientes inmunosuprimidos

VIH y otros.

Hacen recurrencias con más frecuencia.

No se sabe si esto aplica para pacientes con HAART con CD4 normales.

| Terapia | Resolución | Recurrencia |
|-----------------------------------|------------------------------|--|
| Podofilotoxina | 36-83% (sln), 43-70% (crema) | 6-100% en 8-21 semanas |
| Imiquimod | 35-75% hasta 16 semanas | 6-26% |
| <i>Sinecatechins</i> | 47-59% | 7-11% en 12 semanas |
| Crioterapia | 44-78% | 12-42% en 1-3 meses, y hasta 59% en 12 meses |
| Acido tricloroacético | 56-94% | 36% |
| Cirugía | | |
| -Escisional | 89-100% | 19-29% |
| -Electrocirugía y electrocauterio | 94-100% | 22% |
| Láser NdYAG - CO2 | 100% | 17-19% a 12 semanas y 66% a un año. |

Algoritmos terapéuticos

No hay debido a heterogeneidad de estudios.

Tratamiento de elección depende de

- Lugar de la verruga
- Morfología
- Extensión
- Preferencia del paciente
- *Algunas pueden regresar espontáneamente*

UK, más costo efectivo:

- Primera línea: podofiloxina sln 0.5%
- Segunda línea: Láser CO2

Seguimiento y prevención

Seguimiento

No hay un esquema óptimo.

Podría ser cada 4 semanas hasta que resuelvan.

Primer episodio: buscar ETS.

Mujeres: hacerse la citología según guías nacionales.

Seguimiento y prevención

Uso de condón

- Protege parcialmente a adquirir VPH.
 - Es menos claro que proteja contra la transmisión del VPH.
 - Se recomienda su uso hasta resolución de lesiones (1A).
- **Explicar que ofrece protección parcial****(2A)

Fumar

Aumenta el riesgo de verrugas genitales.

Dejar de fumar no tiene evidencia en que mejore la respuesta al tratamiento.

POSITION STATEMENT

Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts

C. O'Mahony,^{1,*} M. Gomberg,² M. Skerlev,³ A. Alraddadi,⁴ M.E. de las Heras-Alonso,^{5,6} S. Majewski,⁷ E. Nicolaidou,⁸ S. Serdaroğlu,⁹ Z. Kutlubay,⁹ M. Tawara,¹⁰ A. Stary,¹¹ A. Al Hammadi,¹² M. Cusini¹³

¹School of Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK

²Moscow Scientific and Practical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

³Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University School of Medicine and Zagreb University Hospital, Zagreb, Croatia

⁴Dermatology Section, King Khalid National Guard Hospital, Jeddah City, Saudi Arabia

⁵University Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

⁶University of Alcalá, Madrid, Spain

⁷Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

⁸1st Department of Dermatology and Venereology, National and Kapodistrian University of Athens, "A. Sygros" Hospital for Skin and Venereal Diseases, Athens, Greece

⁹Department of Dermatology, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey

¹⁰Ishtar Centre for Dermatology, Aesthetics and Laser Surgery, Amman, Jordan

¹¹Outpatients Centre for the Diagnosis of Sexually Transmitted Infections and Fungal Diseases, Vienna, Austria

¹²Dermatology Centre, Rashid Hospital, Dubai Health Authority, Dubai, United Arab Emirates

¹³Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

*Correspondence: C. O'Mahony. E-mail: colm.omahony@nhs.net

Abstract

Background Anogenital warts (AGW) can cause economic burden on healthcare systems and are associated with emotional, psychological and physical issues.

Objective To provide guidance to physicians on the diagnosis and management of AGW.

■ **Methods** Fourteen global experts on AGW developed guidance on the diagnosis and management of AGW in an effort to unify international recommendations. Guidance was developed based on published international and national AGW guidelines and an evaluation of relevant literature published up to August 2016. Authors provided expert opinion based on their clinical experiences.

Results A checklist for a patient's initial consultation is provided to help physicians when diagnosing AGW to get the relevant information from the patient in order to manage and treat the AGW effectively. A number of frequently asked questions are also provided to aid physicians when communicating with patients about AGW. Treatment of AGW should be individualized and selected based on the number, size, morphology, location, and keratinization of warts, and whether they are new or recurrent. Different techniques can be used to treat AGW including ablation, immunotherapy and other topical therapies. Combinations of these techniques are thought to be more effective at reducing AGW recurrence than monotherapy. A simplified algorithm was created suggesting patients with 1–5 warts should be treated with ablation followed by immunotherapy. Patients with >5 warts should use immunotherapy for 2 months followed by ablation and a second 2-month course of immunotherapy. Guidance for daily practice situations and the subsequent action that can be taken, as well as an algorithm for treatment of large warts, were also created.

Conclusion The guidance provided will help physicians with the diagnosis and management of AGW in order to improve the health and quality of life of patients with AGW.

Received: 25 July 2018; Accepted: 8 February 2019

Table 1 Checklist for initial consultation

Checklist

- Duration of genital warts
- History of genital warts
- Location of other warts: anal and/or oral
- Previous treatment(s) and clinical result(s)
- Patient with steady partner or with several partners
- Smoking status
- Immune suppression status and comorbidities
- Diabetes
- Allergy to anaesthetics
- History of other sexually transmitted infections

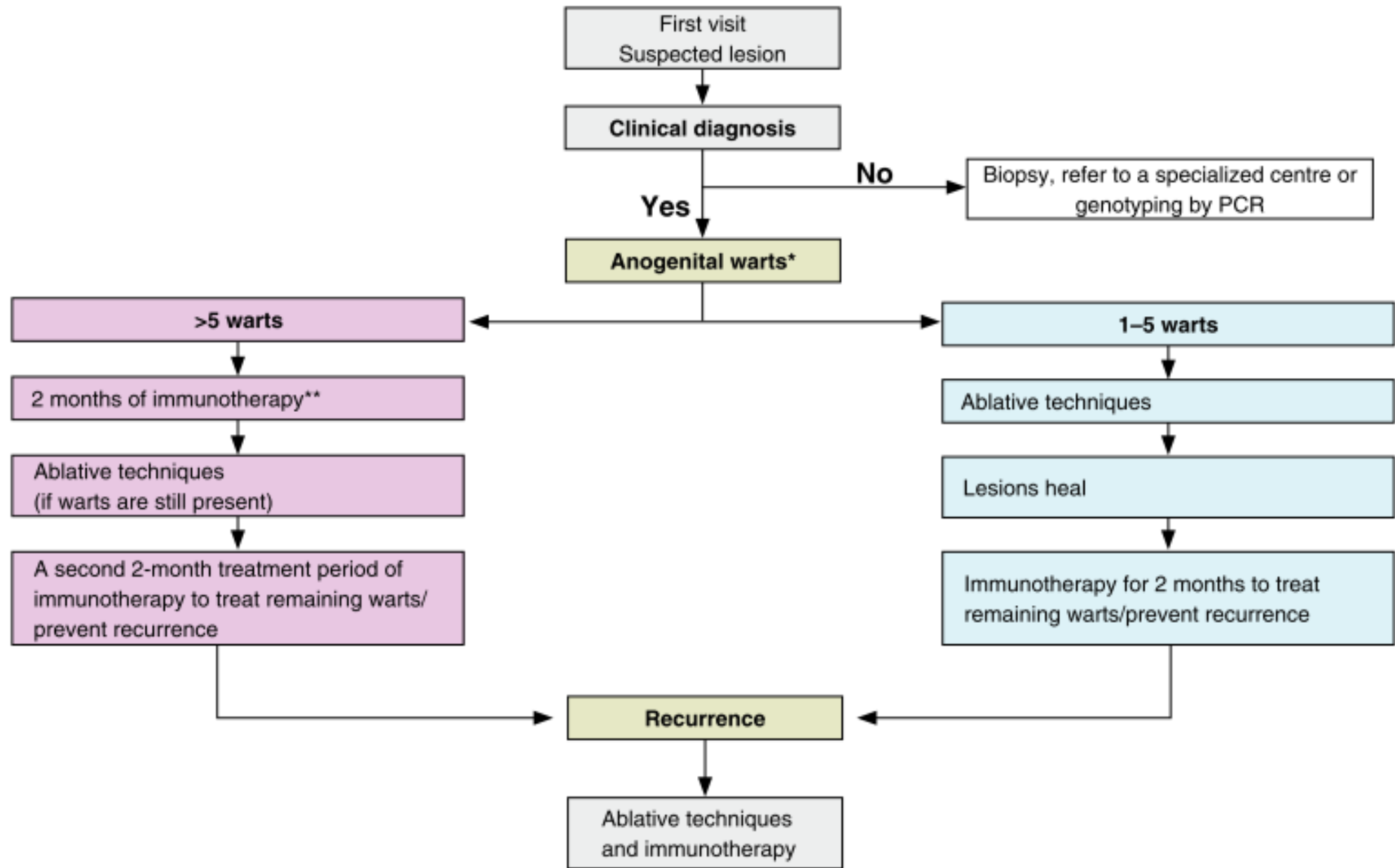
AGW, anogenital warts.

Ablativa

- Crioterapia
- Cirugía
- TCA 33-50%

Inmunoterapia

- Imiquimod 5% y 3.75%
- Sinecatechins



**Incluso si hay lesiones queratinizadas, por que la idea es tratar todo el área y posteriormente quitar las lesiones queratinizadas con técnicas ablativas.

Large warts* need surgery

Examples



Vulval and anal warts



Perianal warts

First visit

- Explain need for surgery
- Prescribe imiquimod (1 box) whilst surgery is organized
- Explain imiquimod is unlikely to clear large warts but can create an immune response that reduces risk of recurrence

Surgery

Post-surgery

If lesions remain, restart imiquimod

*Verrugas grandes se definen como muy grandes para usar TCA o crioterapia.

Limited initial efficacy with imiquimod

- Explain that some patients' immune systems are slow to activate^{23,56}
- Use an ablative method which can debulk and allow easier penetration
- Reassure and continue with imiquimod
- Inform the patient that some patients need the full 16-week treatment course or even longer

Other conditions (i.e. diabetes, eczema, psoriasis)

- Determine if the patient has other conditions, such as diabetes, which are associated with more extensive AGW and recurrences that may require prolonged treatment⁸⁰
- More ablation and prolonged imiquimod courses may be required
- It is recommended not to use imiquimod if there is eczema, psoriasis or other dermatoses in the genital area⁷⁷



ICA

| Terapia | Resolución | Recurrencia |
|-----------------------------------|------------------------------|--|
| Podofilotoxina | 36-83% (sln), 43-70% (crema) | 6-100% en 8-21 semanas |
| Imiquimod | 35-75% hasta 16 semanas | 6- 26% |
| <i>Sinecatechins</i> | 47-59% | 7- 11% en 12 semanas |
| Crioterapia | 44-78% | 12-42% en 1-3 meses, y hasta 59% en 12 meses |
| Acido tricloroacético | 56-94% | 36% |
| Cirugía | | |
| -Escisional | 89-100% | 19-29% |
| -Electrocirugía y electrocauterio | 94-100% | 22% |
| Láser NdYAG - CO2 | 100% | 17-19% a 12 semanas y 66% a un año. |

Prevención

Ablación: alta recurrencia

Inmunoterapia: menor recurrencia.

- Estudio 211 ptes: láser y después imiquimod 5% 3v/sem. Recurrencia 11.8% a 6mo.
- Estudio 358 ptes: ablación y después imiquimod 5% - recurrencia 8%. Ablación sola 26% - imiquimod sola 6%.

Gracias