

112382

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

17



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

PODOFILINA VS. IMIQUIMOD EN EL TRATAMIENTO
MEDICO DE LOS CONDILOMAS PERIANALES

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
C O L O P R O C T O L O G I A
P R E S E N T A:

DR. ARTURO TORRES ALPIZAR

ASESORES

DR. MARCO ANTONIO PULIDO MUÑOZ
DR. FRANCISCO CUEVAS MONTES DE OCA
DR. FIDEL RODRÍGUEZ ROCHA



IMSS

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL C.M.N. LA RAZA

DR. MARCO ANTONIO PULIDO MUÑOZ
JEFE DE DEPARTAMENTO DE COLOPROCTOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL C.M.N. LA RAZA

DR. ARTURO TORRES ALPÍZAR
RESIDENTE DE COLOPROCTOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL C.M.N. LA RAZA

NO. DEFINITIVO DE PROTOCOLO

2002 - 690 - 0015

SELECCIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE PROGRAMAS
DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA
U. N. A. M.

AGRADECIMIENTOS

AL GRAN ARQUITECTO DEL UNIVERSO, POR LA OPORTUNIDAD QUE ME
BRINDA DE SEGUIR DISFRUTANDO LO HERMOSO DE LA VIDA.

A MI BELLA ESPOSA SILVIA, POR APOYARME SIEMPRE EN ESTA META
Y EN TODAS LAS QUE ME HE TRAZADO DESDE QUE INICIAMOS NUESTRO
CAMINO JUNTOS. TE AMO. PARA SIEMPRE.

A MIS HIJAS CLAUDIA LORENA Y JESSICA MARIANA, POR EL TIEMPO
EMPLEADO Y EN QUE NO HEMOS ESTADO JUNTOS,
PERO QUE SABEN QUE ES POR Y PARA USTEDES. LAS ADORO.

A MI MADRE, POR LA CONFIANZA QUE SIEMPRE ME HA TENIDO Y POR EL
APOYO INCONDICIONAL PARA SEGUIR EN LA CARRERA DE LA VIDA. TE AMO.

A MI PADRE, DONDE QUIERA QUE TE ENCUENTRES,
QUE DIOS TE BRINDE LA SALUD PERDIDA.

A ROSA MARIA, MI SUEGRA, POR EL APOYO QUE ME HA BRINDADO,
CUIDANDO A MI FAMILIA DURANTE MIS AUSENCIAS.

A MIS HERMANAS MARGARITA Y ANTONIA, POR LA CONFIANZA Y APOYO
INCONDICIONALES.

AL DR. MARCO ANTONIO PULIDO, POR LA OPORTUNIDAD BRINDADA
EN LA REALIZACIÓN DE MIS ASPIRACIONES.
ESPERO NO HABERLE DEFRAUDADO. MIL GRACIAS.

AL DR. FIDEL RODRIGUEZ ROCHA Y AL DR. FRANCISCO CUEVAS MONTES DE
OCA, POR SER MIS GUIAS EN EL CAMINO DEL CONOCIMIENTO Y POR LA
CONFIANZA DEPOSITADA EN MI PERSONA. LES RECORDARÉ SIEMPRE.

A MIS COMPAÑEROS DE LA RESIDENCIA, POR COMPARTIR ESTA
EXPERIENCIA. MUCHAS GRACIAS.

A TODO EL PERSONAL DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, POR EL APOYO
BRINDADO EN MI FORMACIÓN ACADÉMICA. MUCHAS GRACIAS.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN (ESPAÑOL)	6
RESUMEN (INGLÉS)	8
ANTECEDENTES	10
OBJETIVO	14
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS	19
CONCLUSIONES	20
GRAFICOS	21
BIBLIOGRAFÍA	24

Pulido Muñoz MA, Torres Alpizar A, Cuevas Montes de Oca F, Rodríguez Rocha F.
PODOFILINA VS. IMIQUIMOD EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LOS CONDILOMAS PERIANALES. Departamento de Coloproctología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, México, D.F. 2002

OBJETIVO: Comparar la podofilina vs imiquimod en el tratamiento local de los condilomas perianales.

MATERIAL Y METODOS: Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, ensayo clínico controlado, realizado en el periodo del 01 de marzo al 31 de julio de 2002. Se seleccionaron pacientes que cumplieron con los criterios establecidos, atendidos en la Consulta externa del CMNR. Se asignaron a dos grupos: pacientes con tratamiento previo, al grupo de Imiquimod y pacientes sin tratamiento previo al grupo de podofilina. Se informó sobre el protocolo, firmado el consentimiento se aplicó el tratamiento asignado dando las indicaciones adecuadas. Acudieron a su valoración según los criterios establecidos y colectando información en hojas electrónicas

RESULTADOS: De acuerdo a la definición (resultados BUENOS: Remisión o desaparición de las lesiones, sin síntomas. REGULARES: Disminución del tamaño de la lesión en un 50%, con síntomas mínimos. MALOS: Persistencia de las lesiones, no disminución del tamaño de la lesión y con síntomas), se obtuvieron los siguientes resultados: En el grupo de Podofilina: 10 pacientes, resultados buenos en 2 pacientes, regulares 0 y malos en 8 pacientes. En el grupo de Imiquimod, 19 pacientes, 2 abandonaron su tratamiento; de los 17 restantes, 6 tuvieron buenos resultados, 5 regulares y 6 pacientes resultados malos.

CONCLUSIONES: Para el grupo de podofilina, se obtuvo una respuesta satisfactoria en 20% de los pacientes en comparación al 62.5 % de respuesta satisfactoria en el grupo de Imiquimod. Por lo tanto, el imiquimod tiene una mejor respuesta en el tratamiento de los condilomas perianales.

PALABRAS CLAVE: Imiquimod, podofilina, condilomas perianales, tratamiento médico.

Pulido Muñoz MA, Torres Alpizar A, Cuevas Montes de Oca F, Rodríguez Rocha F.
**PODOPHYLLIN VS. IMIQUIMOD IN THE MEDICAL TREATMENT OF THE PERIANAL
WARTS.** Department of Coloproctología of the Hospital of Specialties of the National Medical
Center "La Raza", Mexico, D.F. 2002

OBJECTIVE: To compare the podophyllin vs imiquimod in the local treatment of the perianal
warts.

MATERIAL AND METHODS: study prospective, longitudinal, comparative, clinical research
controlled, carried out in the period from March 01 to July 31 2002. They were selected
patient that completed with the established approaches, assisted in the external Consultation
of the CMNR. They were assigned to two groups: patient with previous treatment, to the
group of Imiquimod and patient without previous treatment to the podophyllin group. It was
informed on the protocol, signed the consent the assigned treatment was applied giving the
appropriate indications. They went to their valuation according to the established approaches
and collecting information in electronic leaves

RESULTS: According to the definition (GOOD results: Remission or disappearance of the
lesions, without symptoms. REGULAR: Decrease of the size of the lesion in 50%, with
minimum symptoms. BAD: Persistence of the lesions, non decrease of the size of the lesion
and with symptoms), the following results were obtained: In the group of Podophyllin: 10
patients, good results in 2 patients, regular 0 and bad in 8 patients. In the group of Imiquimod,
19 patients, 2 abandoned their treatment; of the 17 remaining, 6 had good results, 5 regular
and 6 patients bad results.

CONCLUSIONS: For the podophyllin group, a satisfactory answer was obtained in the patients' 20% in comparison to 62.5% of satisfactory answer in the group of Imiquimod. Therefore, the imiquimod has a better answer in the treatment of the condilomas perianales.

WORDS KEY: Imiquimod, podofilina, perianal warts, medical treatment.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

CONDILOMA ACUMINADO

GENERALIDADES

El condiloma acuminado generalmente no es una entidad clínica grave, sin embargo, causa preocupación al paciente y a su médico tratante. El agente etiológico es un virus papiloma (papovavirus DNA) : autoinoculable, filtrable y transmisible, con un periodo de incubación entre uno y seis meses generalmente. Se han aislado más de 12 tipos distintos y los más frecuentemente aislados son el 6, 11, 16 y 18. Los tipos 16 y 18 se asocian con displasia y carcinoma. (1, 2, 3, 4)

El padecimiento por su localización en áreas genitourinario y perianal supone una forma de transmisión sexual. Se presenta con mayor frecuencia en homosexuales del sexo masculino en la región perianal. La localización se explica probablemente por las condiciones de humedad en la región perianal con temperatura más elevada. El contacto sexual anal puede introducir el virus en el canal debido al traumatismo concurrente. (1, 2, 3, 4) La localización de las lesiones incluyen: la región perianal y el canal anal, así como otras partes del perineo, la vulva, vagina y pene.

PATOLOGÍA

El aspecto macroscópico varía en tamaño desde milímetros hasta lesiones semejantes a una coliflor. Su superficie es papiliforme y de color rosado o blanco. Pueden ser sésiles o pedunculadas y tienden a crecer en hileras. Casi siempre son múltiples, y pueden obstruir el canal anal o introito vaginal. Por la temperatura local pueden humedecerse y adquirir color blanco. Esto puede producir un exudado irritante de olor desagradable. Las lesiones son casi siempre suaves y frágiles por lo que pueden sangrar. (1, 2, 3, 4)

Aspecto microscópico: Se muestra una marcada acantosis de la epidermis, con hiperplasia de células espinosas, paraqueratosis, e infiltración celular inflamatoria crónica subyacente. Se observa vacuolización de las células de la capa superior espinosa. (1, 4)

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes pueden presentar síntomas menores. La mayoría notan la presencia de las lesiones. En más del 60 % de los pacientes puede haber prurito anal. La mitad de los pacientes pueden presentar sangrado por la fragilidad de las lesiones. Algunos pacientes experimentan malestar, dolor, humedad anal y exudado. (1, 2, 3, 4)

DIAGNÓSTICO

La simple apariencia de las lesiones establece el diagnóstico. El tratamiento previo de las lesiones con podofilina puede alterar la morfología y enmascarar el diagnóstico (1). Es importante determinar el grado de la enfermedad. Por tanto, debe explorarse a todo paciente la región perianal, y una vez tratados los condilomas perianales, hasta entonces se debe explorar el canal intranal para evitar diseminación. Se deben realizar exámenes paraclínicos para descartar otras enfermedades de transmisión sexual, así también realizar rectosigmoidoscopia, cultivo de heces, coproparasitológico. En el diagnóstico diferencial se incluyen condiloma lata y sífilis secundaria. Otra condición que requiere de diferenciación es el carcinoma anal de células escamosas.

TRATAMIENTO

Es muy larga la lista de métodos que se han empleado para el tratamiento de los condilomas. Los más comunes incluyen: medidas locales; la PODOFILINA, el ácido tricloroacético, 5-fluoracilo, y más recientemente el IMIQUIMOD; de los métodos de destrucción local, la extirpación quirúrgica, la electrofulguración, crioterapia y el ultrasonido. (1, 2, 3, 4)

En las diversas publicaciones se hace mención de una recurrencia alta con el uso de podofilina y electrofulguración (las más comunmente utilizadas), hasta de un 75 %; comparativamente el imiquimod ofrece una tasa de recurrencias entre 10 – 23 %.

En el Centro Médico Nacional La Raza, se utilizan la podofilina, el ácido tricloroacético, la electrofulguración y la resección quirúrgica con resultados variables dependiendo de la condición clínica de cada paciente. Recientemente, se han publicado estudios sobre el uso de imiquimod en tratamiento médico de los condilomas anales, con resultados alentadores y menores reacciones secundarias. (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)

La podofilina es una resina extraída del *Podophyllum peltatum* o de *P. Emodi*, es una citotoxina utilizada durante muchos años para el tratamiento de los condilomas. Su actividad queratolítica, aunque en general es un caústico muy severo, actúa como agente citotóxico activo con afinidad específica por las proteínas microtubulares del huso mitótico, impidiendo el ensamble normal del huso y la mitosis de las células epidérmicas se detiene en la metafase. Se aplica en combinación con tintura de benzocaína para que se adhiera mejor a las lesiones. La resina de podofilina se absorbe en aplicación percutánea particularmente en las áreas intertriginosas, es soluble en lípidos y por lo tanto se distribuye ampliamente por todo el organismo incluyendo SNC, por lo que no debe aplicarse sobre piel sana, y además después de aplicar el producto durante el tiempo indicado por el médico se deberá lavar la zona para evitar la absorción del producto.

Existen ciertos efectos adversos: Dérmicos: ardor, dolor, inflamación, erosión, comezón, sensibilidad. Otros: Los síntomas tóxicos relacionados con aplicaciones excesivamente grandes incluyen náuseas, vómitos, alteraciones en la percepción, debilidad muscular y neuropatías. Se han descrito algunas reacciones paradójicas a su aplicación apareciendo proliferaciones pseudoepiteliomatosas de aspecto benigno donde se esperaba efecto caústico. Si se absorbe a circulación general produce trombo-citopenia y leucopenia. Es de uso tópico: Se lava con agua y

jabón la zona afectada, aplicando el medicamento sobre la lesión. En 4 - 5 horas se lava de nuevo el lugar con agua y jabón; se repite la aplicación cada 3 ó 4 días hasta que se blanquee y se desprenda la lesión.

El Imiquimod es el medicamento más nuevo de la clase llamada modificadores de la respuesta inmune y ha sido formulado para el tratamiento de verrugas externas genitales y perianales. En estudios preclínicos en animales, el Imiquimod indujo la producción de citoquinas y el más conocido parece ser el Interferón alfa (IFN-alfa). De hecho el Imiquimod induce cinco subtipos de IFN-alfa, una acción que se asemeja a la respuesta natural del cuerpo a una infección viral. El Imiquimod también induce otros cambios tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) y varias interleukinas (ILs) que pueden ser beneficiosas. El Imiquimod no induce una actividad antiviral directamente y no se presenta destrucción citolítica inespecífica. Estudios preclínicos sugieren que su acción antiviral resulta de la activación in vivo del sistema inmune inducida por las citoquinas. Aunque aún se desconoce cuál es el mecanismo de acción del Imiquimod en el tratamiento de verrugas externas genitales y perianales, la hipótesis actual que está siendo probada en investigaciones en curso con humanos está a favor de un efecto inmunológico.

Estudios practicados en animales para ver la toxicidad dérmica aguda, irritación dérmica e intravaginal, sensibilización dérmica y toxicidad dérmica en dosis repetidas no han mostrado que el Imiquimod crema al 5% actúe como sensibilizador, habiéndose presentado sólo una irritación leve. Los estudios de toxicidad dérmica en dosis repetidas en ratones, demostraron que los efectos del Imiquimod no son sistémicos sino, limitados a irritación cutánea locales en el sitio de aplicación. No tiene toxicidad reproductiva ni mutagenicidad. Hay una absorción sistémica mínima de Imiquimod a través de piel intacta durante el tratamiento tópico con el Imiquimod crema al 5%. No se conocen contraindicaciones para el uso de Imiquimod crema al 5%.

OBJETIVO

Comparar la podofilina vs imiquimod en el tratamiento local de los condilomas perianales.

MATERIAL Y METODOS

LUGAR Y PERIODO DE ESTUDIO

El presente estudio se realizó en los consultorios de la unidad de Consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Es una unidad de tercer nivel que atiende pacientes del D.F., Estado de México e Hidalgo. Se realizó en el periodo comprendido del 01 marzo al 31 julio de 2002.

DISEÑO DE ESTUDIO

Prospectivo, Longitudinal, Comparativo, Ensayo clínico controlado.

SUJETOS DE ESTUDIO

Se seleccionaron pacientes que cumplieron con los criterios establecidos, atendidos en la Consulta externa del CMNR. Se asignaron a dos grupos: pacientes con tratamiento previo, al grupo de Imiquimod y pacientes sin tratamiento previo al grupo de podofilina. Se informó sobre el protocolo, firmado el consentimiento se aplicó el tratamiento asignado dando las indicaciones adecuadas. Acudieron a su valoración según los criterios establecidos y colectando información en hojas electrónicas

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Derechohabientes con diagnóstico clínico de condilomas perianales
- Pacientes de primera vez o subsecuentes.
- Lesiones de cualquier tamaño
- Pacientes portadores y no portadores de HIV.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Reacciones secundarias que impidan continuar el tratamiento establecido (eritema intenso, descamación, ulceración).
- Abandono de tratamiento.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes con lesiones sugestivas de neoplasia.
- Pacientes con patología ano-rectal asociada (fisura, fistula, hemorroides, etc.)

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTE

Tratamiento con imiquimod

Tratamiento con podofilina

VARIABLE DEPENDIENTE

Resultados del tratamiento con imiquimod

Resultados del tratamiento con podofilina.

ESCALAS DE MEDICIÓN

Variables independientes: Nominal, discreta, finita, determinística.

Variables Dependientes: Nominal, discreta, finita, aleatoria.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Lesiones medidas en milímetros

Localización de las lesiones por cuadrantes y sectores (analogía con la carátula de un reloj).

Tiempo: semanas de tratamiento.

DESCRIPCION GENERAL

Pacientes con diagnóstico de condilomas que acudieron al servicio a valoración, se realizó una exploración perianal, confirmando el diagnóstico, considerando los criterios de inclusión, no inclusión o exclusión; en caso de lesiones sugestivas de neoplasia se tomaron biopsias antes de considerarlos para el estudio; se informó sobre el protocolo, firmando su consentimiento. Se colocó al azar en uno de los grupos, y se aplicó el tratamiento médico establecido para cada grupo. Se colectó la información en la hoja respectiva y se citó de acuerdo a los parámetros de cada grupo. Se evaluó la respuesta en cada grupo al término del tratamiento.

GRUPO 1. Pacientes tratados con podofilina al 25 % en número de cuatro sesiones con intervalo de aplicación de 7 días.

GRUPO 2. Pacientes tratados con imiquimod al 5% en crema, en 3 sesiones por semana, autoaplicación por el mismo paciente en un lapso de 4 semanas.

EVALUACION. Los pacientes se evaluaron a las cuatro semanas (28 días en promedio). El seguimiento se realizó por 12 semanas y se dió de alta en caso de remisión completa o en caso contrario, se programó para realizar electrofulguración o resección de acuerdo al caso.

Los resultados se categorizaron en: buenos , regulares o malos, con seguimiento al mes y a los 3 meses.

BUENOS: Remisión o desaparición de las lesiones. Sin síntomas.

REGULARES: Disminución del tamaño de la lesión en un 50%. Síntomas mínimos.

MALOS: Persistencia de las lesiones, no disminución del tamaño de la lesión. Con síntomas.

RESULTADOS:

Se incluyeron en el grupo de podofilina sólo a 10 pacientes que no habían recibido tratamiento previo recibiendo su aplicación cada semana en el consultorio y valorando su respuesta al mes y tres meses. Dos pacientes tuvieron un resultado bueno, con remisión completa de las lesiones, sin embargo, en un paciente al cuarto mes (seguimiento) presentó recidiva de las lesiones condilomatosas perianales. 8 pacientes restantes resultaron con malos resultados, con respuesta de remisión de las lesiones menor al 50 %. El 20% de los pacientes que recibieron podofilina tuvieron buenos resultados.

En el grupo de Imiquimod, se incluyeron aquellos pacientes que ya habían recibido tratamiento previo en su hospital general o en dermatología o infectología y que se consideró para recibir el tratamiento. Se incluyeron 19 pacientes, sin embargo, 2 pacientes abandonaron el tratamiento en el primer mes por lo que se excluyeron. De los 17 pacientes restantes, 6 tuvieron resultados buenos, 5 resultados regulares y 6 malos resultados. Por lo tanto el 62.5 % tuvieron una buena respuesta. A los 6 meses de seguimiento no ha habido recidiva alguna.

A los pacientes que tuvieron regular o mala respuesta de ambos grupos, se ofreció la alternativa de electrofulguración o resección quirúrgica.

CONCLUSIONES:

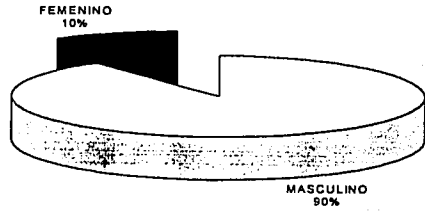
De los resultados anteriormente expuestos, se concluye que el imiquimod es una alternativa de tratamiento médico para los condilomas perianales, con respuestas regulares y buenas del 62.5% en comparación al 20 % de respuesta buena o regular con la podofilina.

Se debe hacer mención que los pacientes que atendemos en nuestro servicio, la mayor parte de ellos, ya han recibido tratamientos previos en los servicios que fueron atendidos previamente sin respuesta. Por otro parte, en su mayoría, son casos de pacientes masculinos, con actividad homosexual y portadores de virus de inmunodeficiencia humana (HIV), por lo que las condiciones inmunológicas se encuentran deterioradas y por tanto la respuesta al tratamiento médico es menor (lesiones más grandes, menor respuesta).

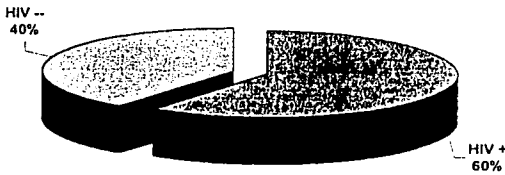
Concluimos que el uso de imiquimod constituye una alternativa de tratamiento médico para los condilomas perianales (externos), ya que en el conducto anal por las condiciones locales, no ha sido probado con éxito en diversas series con el uso del ungüento.

GRAFICOS

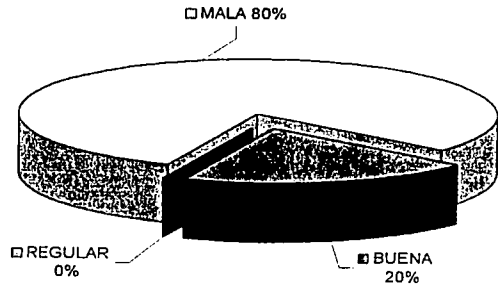
GRUPO 1 PODOFILINA



PORTADORES DE HIV

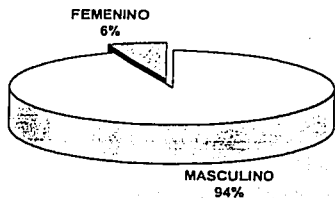


RESPUESTA A LA PODOFILINA

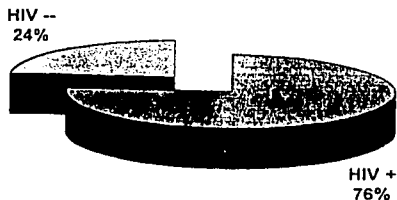


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

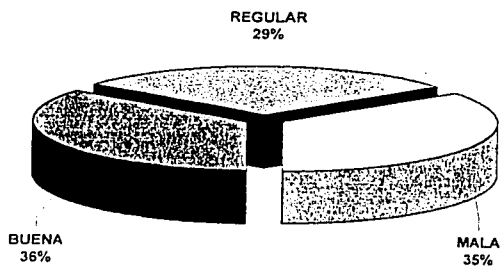
GRUPO DE IMIQUIMOD



PORTADORES DE HIV

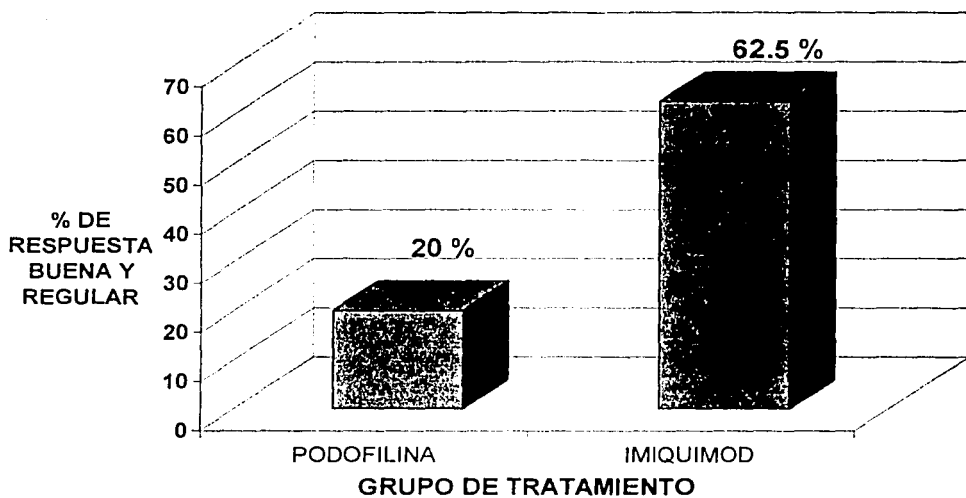


RESPUESTA AL IMIQUIMOD



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

COMPARATIVO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Goldberg, Stanley MD. Fundamentos de cirugía anorrectal. 1ra. Edición en español. Editorial Limusa. 1986; 199-207
- 2.- Goligher, John. Cirugía de Ano recto y colon. 2da. Edición. Editorial Masson. Salvat medicina. Reimpresión 1995; 1022-1027
- 3.- Mazier, W. Patrick. Surgery of the colon, rectum and anus. Edit. W. B. Saunders company. Edición 1995;313-321
- 4.- Clínicas quirúrgicas de Norteamérica 1994. Cirugía Anorrectal. Edit. Interamericana, McGraw-hill.. 1994. 1385-1397
- 5.- Silman FH, Sedliss A. Anogenital papilloma virus infection and neoplasia in inmunodeficient women. Obst gynecol clinics of North america. 1987; 116;131-138.
- 6.- Slade HB. Imiquimod 5% cream. Exp. Investgation drugs. 1998.; 7(3): 437-39.
- 7.- Edwards L. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. Archieves of dermatology. 1998; 134;25-30.
- 8.- Tying, Stephen, et al. A randomized, controlled, molecular study of condiloma acuminata clearance during treatment with imiquimod. The journal of infectious diseases. 1998; 178;551-555.
- 9.- Gutman, Cheryl. Imiquimod effective vs. warts in HIV patients. Dermatology times. Febrero de 2000.

- 10.- Trofater, FK Jr. Imiquimod in clinical practice. *European journal of dermatology*. (6) Oct-nov. 1998.
- 11.- Slade, HB. Cytokine induction and modifying the immune response to human papilloma virus with imiquimod. *European journal of dermatology*. Vol. 8 suplement. Oct-nov. 1998
- 12.- Fife KH. New tretments for genital warts less than ieal: abstract and commentary. *JAMA* 1998 279(24);2003-2004.
- 13.- Beutner KR , et al. Genital warts and their treatment. *Clinical infect diseases*. 1999. 28(s1):s37-s56.
- 14.- Libby, Edwards. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external genital warts. *Archives of dermatology*. 1993. 134; 25-30
- 15.- Ferenczy, Alex. Treatmen of external genital warts. *Journal of lower genital tract disease*. 4,3.2000;128-134.
- 16.- Gilson, Richard; Shupack, Jerome; Friedman-kien, Alvin. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatmen of anogenital warts in HIV-infected patients. *AIDS*, 1999. 13;17;2397-2404.
- 17.- Gilson, Richard. Sexually trasmitted infections. *British Medical Journal*. 2001. 322;1160-4