

Condiloma acuminado: eficacia terapéutica comparativa entre el 5-fluorouracilo tópico y la criocirugía

I. Alfonso-Trujillo^a, M. Álvarez Labrada^b, Á.R. Gutiérrez Rojas^a, M.A. Rodríguez García^a
y S. Collazo Caballero^a

^a Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba

^b Servicio de Medicina Familiar. Policlínico Docente Managua. La Habana. Cuba

ANTECEDENTES. En el condiloma acuminado se han estado utilizando numerosas modalidades terapéuticas; sin embargo, existen pocos estudios que comparan la efectividad entre estas.

PACIENTES Y MÉTODO. Se realizó un estudio prospectivo, abierto, para comparar la eficacia terapéutica entre el 5-fluorouracilo en crema al 5% y la criocirugía en el tratamiento tópico del condiloma acuminado. Se incluyeron al azar 40 pacientes adultos con este diagnóstico: los primeros 20 pacientes que acudieron a la consulta del consultorio médico de familia 9 del policlínico Managua y los primeros 20 pacientes que acudieron al policlínico docente Joaquín Albarrán, en el período comprendido entre febrero y abril de 2006. Se formaron por tanto dos grupos de 20 pacientes cada uno, aplicándose un esquema terapéutico diferente en cada caso, recibiendo los pacientes del policlínico Managua (grupo I) dos aplicaciones semanales de 5-fluorouracilo en crema al 5% y los pacientes del policlínico Joaquín Albarrán (grupo II) una aplicación quincenal de criocirugía. La duración de ambos tratamientos fue la misma (6 semanas en cada grupo). La eficacia terapéutica fue evaluada dos semanas después de culminar el tratamiento, comparando el estado inicial y final de las lesiones. A los pacientes con respuesta total al medicamento se les realizó un seguimiento trimestral durante un año para detectar posibles recidivas.

RESULTADO. El análisis pareado inicio-final demostró una respuesta significativa al tratamiento en ambos grupos. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados. Las tasas de recidivas fueron elevadas en ambos grupos. Los principales eventos adversos observados

en ambos grupos fueron: ardor, dolor e inflamación; de intensidad leve y de desaparición espontánea.

COMENTARIO. Se demostró que la criocirugía es más eficaz que el 5-fluorouracilo en crema al 5% en el tratamiento tópico del condiloma acuminado.

Palabras clave: 5-fluorouracilo, criocirugía, condiloma acuminado.

BACKGROUND. Many different therapies have been used for condyloma acuminata, however, few studies comparing their effectivity have been made.

PATIENTS AND METHODS. A prospective, open-label study was conducted to compare therapeutical efficacy between topical 5-fluorouracil (5% cream) and cryosurgery in the topical treatment of condyloma acuminata. Forty adult patients with this diagnosis were randomly chosen, these being the first 20 patients who came to the family doctor's office 9 in the Managua polyclinic and the first 20 patients who came to the Joaquín Albarrán teaching polyclinic in the period from February to April 2006. Two groups of 20 patients each were formed, applying a different therapeutical scheme in each case. Thus, the patients from the Managua polyclinic (group I) received a twice a week application of topical 5-fluorouracil and those from the Joaquín Albarrán polyclinic (group II) received a fortnightly application of cryosurgery. Both treatments had the same duration (6 weeks in each group). Therapeutical efficacy was assessed two weeks after completing the treatment, comparing the initial and final state of lesions. The patients who responded totally to the medicine were followed-up quarterly for one year in order to detect possible relapses.

RESULTS. The start-end comparative analysis showed an outstanding response to the treatment in both groups. There were statistically significant differences between the groups studied. Relapse rates were high in both groups. The major adverse events observed in both group were burning sensa-

Correspondencia: I. Alfonso-Trujillo.
Calzada de Managua #1133 e/ Caimán y Quemados.
Las Guásimas. Arroyo Naranjo.
19320 Ciudad de La Habana. Cuba.

Correo electrónico: isralfonso@infomed.sld.cu

Recibido el 17-05-08; aceptado para su publicación el 22-05-09.

tion, pain and swelling having mild intensity and spontaneous disappearance.

COMMENT. It has been demonstrated that cryosurgery is more effective than topical 5-fluorouracil in the topical treatment of the condyloma acuminata.

Key words: topical 5-fluorouracil, cryosurgery, condyloma acuminata.

INTRODUCCIÓN

En el condiloma acuminado se han estado utilizando numerosas modalidades terapéuticas¹⁻⁵. Hasta el momento ninguna es 100% efectiva. La selección del tratamiento a emplear depende de la forma, el tamaño, el número, la localización, el tiempo de evolución, la extensión de las lesiones^{1,6}, el estado inmunitario del paciente, los antecedentes de resistencia a tratamientos previos, la disponibilidad de medicamentos y de equipos quirúrgicos, así como del coste, la preferencia del paciente y la experiencia del especialista con el método que va a utilizar^{1,7}. Otro aspecto a tener en cuenta en la selección del fármaco es la eficacia terapéutica de éste para combatir la enfermedad⁷⁻¹⁰.

En distintas áreas de salud de nuestra provincia se aplican métodos de tratamientos diferentes, por ejemplo en el consultorio del médico de familia 9 del policlínico docente Managua se utiliza el 5-fluorouracilo en crema al 5%, y en el policlínico Joaquín Albarrán se utiliza la criocirugía. Por tal motivo, decidimos evaluar cuál de las 2 variantes terapéuticas fue la más eficaz y segura.

OBJETIVOS

El objetivo principal fue comparar la eficacia terapéutica entre el 5-fluorouracilo en crema al 5% y la criocirugía para eliminar lesiones de condiloma acuminado.

Los objetivos secundarios consistieron en determinar la respuesta al tratamiento en ambos grupos de pacientes, determinar la aparición de recidivas durante el período de seguimiento en ambos grupos de tratamiento y detectar y evaluar las reacciones adversas que se pudieran presentar.

PACIENTES Y MÉTODO

Tipo de estudio y método de asignación aleatoria

Se realizó un estudio prospectivo, abierto, en el cual se incluyeron al azar 40 pacientes adultos con diagnóstico de condiloma acuminado, en el período comprendido entre febrero y abril de 2006. Se formaron dos grupos de 20 pacientes cada uno, aplicándose un esquema terapéutico diferente en cada caso. La duración del tratamiento en ambos grupos fue como máximo de 6 semanas. Al primer grupo se le aplicó 2 veces a la semana 5-fluorouracilo en crema al 5% en el consultorio del médico de familia 9 del policlínico docente Managua. El segundo grupo recibió criocirugía quincenal de las lesiones en el policlínico Joaquín Albarrán mediante la técnica abierta, pulverizando la

lesión entre 20-30 segundos hasta lograr la congelación de la misma y un margen perilesional de 2 mm, realizando un doble ciclo de congelación y descongelación.

Criterios de selección de los pacientes

El diagnóstico positivo de condiloma acuminado se estableció por criterios clínicos: lesiones vegetantes aisladas o en placas, con superficie elevada y áspera con aspecto de coliflor, localizadas en la zona genital, perianal y cara interna de los muslos.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico clínico positivo de condiloma acuminado; pacientes de ambos sexos y cualquier raza que presentasen lesiones de condilomas acuminados, únicas o múltiples, que ocuparan un área igual o mayor que 1 cm²; edad entre 16 y 60 años, ambos inclusive; no haber recibido tratamiento tópico o sistémico con interferón, levamisol u otro medicamento antiviral un mes antes de la inclusión y consentimiento informado para participar en el estudio por parte del paciente.

Los criterios de exclusión fueron: otras infecciones de transmisión sexual (sífilis, blenorragia, sida); haber recibido tratamiento antiviral o con inmunosupresores (corticosteroides, citostáticos) tres meses antes del tratamiento; enfermedades sistémicas y crónicas severas que comprometiesen el estado general del paciente y pudieran modificar la respuesta terapéutica como las neoplasias malignas y estados de inmunodeficiencia; embarazo o lactancia; urticaria al frío y crioglobulinemias.

Variables de respuesta clínica

La eficacia terapéutica se evaluó calculando el porcentaje de pacientes que tuvieron respuesta total o parcial dos semanas después de haber culminado el tratamiento.

Se evaluó la respuesta clínica de los pacientes en las siguientes categorías: a) respuesta total: desaparición total de las lesiones; b) respuesta parcial: disminución del número o tamaño de las lesiones en más del 50%; c) no respuesta: disminución del número y tamaño de las lesiones en menos del 50% sin que aparezcan nuevas lesiones o aumento en menos del 25% y d) progresión: aumento del número o tamaño de las lesiones en más del 25%.

A los pacientes con respuesta total se les realizó un seguimiento ambulatorio trimestral durante el primer año de haber realizado el tratamiento con el objetivo de determinar posibles recidivas, para esto se estableció la siguiente evaluación al final del seguimiento: a) respuesta sostenida: no aparición de lesiones nuevas en el paciente y desaparición de las existentes durante el período de seguimiento y b) sin respuesta sostenida (recidivas): aparición de al menos una lesión nueva en el paciente durante el período de seguimiento.

Los pacientes con respuesta total, pero que abandonaron el seguimiento, se contabilizaron como abandonos y no se tuvieron en cuenta para el análisis de la respuesta sostenida. En el caso de los que no tuvieron respuesta o ésta fue parcial, se les cambió el tratamiento y se excluyeron del seguimiento anual.

Variables de seguridad

La presencia de eventos adversos se evaluó desde el inicio del tratamiento y fueron recogidos en la historia clínica ambulatoria de cada paciente, indicándose el tratamiento o proceder aplicado, la respuesta a éste y la intensidad, que se clasificó como: a) leve, si el evento adverso cedía sin tratamiento; b) moderada, si se requería de tratamiento pero el evento adverso cedía con éste, c) grave, si requería hospitalización o no cedía con el tratamiento y d) muy grave, si ponía en peligro la vida del paciente o causaba secuela o invalidez.

El grado de intensidad del evento adverso se consideró como una determinación cualitativa (tal como lo estableciera el médico o lo comunicase el paciente). La evaluación se hizo de acuerdo a la escala indicada arriba y se escogió sólo una opción.

Análisis estadístico

Con respecto a la respuesta al tratamiento, se realizó, cuando fue posible, la prueba ji cuadrado de independencia de las variables, para comparar los dos grupos de estudio. En los casos en que existieron diferencias, se estimó como medida de probabilidad las razones *odds* parciales entre los dos grupos con los intervalos de confianza (IC) al 95% asociados. Se realizó un análisis de varianza no paramétrico (prueba U de Mann-Whitney) y prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, en dependencia de los supuestos distribucionales.

Con respecto a las reacciones adversas se estimaron la distribución de frecuencias y el IC al 95% para la proporción de pacientes con cada uno de los eventos adversos que se presentaron y se compararon las frecuencias de cada una de las reacciones adversas que se presentaron entre los grupos de tratamiento a través de la prueba de ji cuadrado en caso de que fuera posible.

RESULTADOS

El 65% de los casos fueron del sexo masculino; predominó la raza blanca (70%); la edad media de los pacientes fue de 21 años y la evolución de la enfermedad fue de aproximadamente 8 meses. Ambos grupos fueron homogéneos antes de iniciar el tratamiento respecto a las características de los pacientes, el número y el diámetro mayor y menor de las lesiones (tabla 1).

El análisis pareado inicio-final en el grupo que recibió tratamiento con 5-fluorouracilo mostró diferencias significativas con respecto al diámetro mayor ($p = 0,04$) y número de lesiones ($p = 0,045$); no ocurriendo así con el diámetro menor ($p = 0,645$) (tabla 2).

El análisis pareado inicio-final en el grupo que recibió tratamiento con criocirugía mostró diferencias significativas con respecto al diámetro mayor ($p = 0,05$) y el número de lesiones ($p = 0,005$); sin embargo, esto no ocurrió así con el diámetro menor de las lesiones ($p = 0,45$) (tabla 3).

Al comparar la cantidad de respuesta pareada inicio-final entre ambos grupos se encontraron diferencias estadísticas.

Tabla 1. Características de las lesiones en ambos grupos antes de iniciar el tratamiento

Grupo	N	Media	Desviación estándar	Prueba U de Mann-Whitney
Diámetro mayor				
5-fluorouracilo	20	10,2	4,435	
Criocirugía	20	10,35	3,572	$p = 0,432$
Diámetro menor				
5-fluorouracilo	20	2,5	0,34	
Criocirugía	20	2,6	0,57	$p = 0,897$
Número de lesiones				
5-fluorouracilo	20	13,2	5,345	
Criocirugía	20	14,1	4,243	$p = 0,798$

Tabla 2. Análisis pareado inicio-final de las lesiones del grupo tratado con 5-fluorouracilo

Lesiones	Momentos del tratamiento	Media	DE	Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon
Diámetro mayor	Antes	10,2	4,435	$p = 0,04$
	Después	5,1	2,33	
Diámetro menor	Antes	2,5	0,34	$p = 0,645$
	Después	1,3	0,77	
Número de lesiones	Antes	13,2	5,345	$p = 0,045$
	Después	6,1	0,765	

DE: desviación estándar.

Tabla 3. Análisis pareado inicio-final de las lesiones del grupo tratado con criocirugía

Lesiones	Momentos del tratamiento	Media	DE	Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon
Diámetro mayor	Antes	10,35	3,572	$p = 0,005$
	Después	2,02	1,036	
Diámetro menor	Antes	2,60	0,57	$p = 0,45$
	Después	1,20	1,43	
Número de lesiones	Antes	14,1	4,243	$p = 0,005$
	Después	2,2	1,41	

DE: desviación estándar.

ticamente significativas entre los mismos en cuanto a diámetro mayor ($p = 0,02$) y número de lesiones ($p = 0,003$) (tabla 4).

Tuvieron respuesta total el 52,5% de los pacientes. De éstos, 7 (35%) fueron del grupo tratado con 5-fluorouracilo y 14 (70%) del grupo tratado con criocirugía. Tuvieron respuesta parcial (disminución del número y tamaño de las lesiones en más de 50%) el 30% de los pacientes. De éstos, 6 (30%) fueron del grupo tratado con 5-fluorouracilo y 6 (30%) del grupo tratado con criocirugía. Si unimos la respuesta total y parcial (respuesta fundida) de ambos grupos, tenemos que 33 pacientes tuvieron respuesta total o parcial a los tratamientos impuestos, o sea el 82,5% de los pacientes respondieron en alguna medida a la terapéutica. Hubo significativa mejor respuesta del grupo tratado con criocirugía en cuanto a respuesta total ($p = 0,003$) (tabla 5). De los 21 pacientes con respuesta total al tratamiento, sólo 10 (41,6%) mantuvieron su respuesta durante un año después de haber realizado el tratamiento; 3 (42,8%) del grupo I y 7 (50%) del grupo II, el resto, 11 (58,4%), presentó recidivas de las lesiones antes de haber culminado el período de seguimiento post-tratamiento. Las tasas de recidivas fueron de 57,2% para el grupo tratado con 5-fluorouracilo y del 50% para el grupo tratado con criocirugía, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,103$) (tabla 6).

El 100% de los pacientes tratados con 5-fluorouracilo refirieron eritema, ardor e inflamación y el 80% de ellos lo refirieron asociado a dolor ligero. Por otro lado, los tratados con criocirugía (100%) refirieron también eritema, ardor e inflamación, el 90% de ellos asociado a dolor ligero en el momento de la aplicación y el 10% refirió vesiculación en el área tratada. Todas las reacciones adversas fueron de intensidad leve, o sea, desaparecieron sin la necesidad de la administración de algún medicamento y no hubo diferencias significativas entre los grupos en esta serie.

DISCUSIÓN

En la presente serie, la enfermedad fue más frecuente en el sexo masculino y en la raza blanca, lo que coincide con lo documentado por la literatura universal^{1,7,9}. El predominio era de adolescentes, resultado esperado pues esta etapa comprende el período sexualmente más activo de la población; sin embargo, se torna alarmante el hecho de que 31 de estos pacientes (77,5%) contaban con tan sólo 18 años y una enfermedad con lesiones de hasta 8 meses de evolución. Estos datos permiten afirmar una tendencia en la población hacia la práctica del sexo no protegido.

Dos semanas después de haber finalizado el tratamiento y al realizar el análisis pareado inicio-final, se observó que aunque en ambos grupos hubo respuesta significativa al tratamiento, ésta fue variable entre los grupos en estudio (respuesta total: 35% con el 5-fluorouracilo y 70% con la criocirugía). Así, fue significativamente superior en el grupo al que se aplicó la criocirugía, lo cual pudo deberse al mecanismo de acción diferente entre el 5-fluorouracilo y la criocirugía. El 5-fluorouracilo es un antimetabolito que

Tabla 4. Análisis pareado inicio-final de ambos grupos sobre las características de las lesiones después del tratamiento

Grupo	N	Media	Desviación estándar	Prueba U de Mann-Whitney
Diámetro mayor				
5-fluorouracilo	20	5,10	2,33	$p = 0,02$
Criocirugía	20	2,02	1,036	
Diámetro menor				
5-fluorouracilo	20	1,30	0,77	$p = 0,23$
Criocirugía	20	1,20	1,43	
Número de lesiones				
5-fluorouracilo	20	6,1	0,765	$p = 0,003$
Criocirugía	20	2,2	1,41	

Tabla 5. Evaluación de la respuesta clínica

Variables	5-fluorouracilo n = 20	Criocirugía n = 20	Total n = 40
Tipo de respuesta			
Total ($p = 0,003$)	7 (35%)	14 (70%)	21 (52,5%)
Parcial	6 (30%)	6 (30%)	12 (30%)
No respuesta	7 (35%)	0 (0%)	7 (17,5%)
Empeoramiento	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Respuesta fundida			
Respuesta	20 (50%)	20 (50%)	40 (100%)
No respuesta	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 6. Respuesta clínica durante el seguimiento al año post-tratamiento

Respuesta sostenida un año después del tratamiento p = 0,103	5-fluorouracilo n = 7	Criocirugía n = 14	Total n = 21
Sí	3 (42,8%)	7 (50%)	10 (41,6%)
No	4 (57,2%)	7 (50%)	11 (58,4%)
Total	7 (100%)	14 (100%)	21 (100%)

actúa inhibiendo la síntesis de ADN y ARN, ejerciendo un efecto citotóxico sobre la verruga genital^{1,11} y la criocirugía es un tratamiento citolítico que induce una destrucción tisular de la verruga genital y además puede provocar una inflamación local que induce el desarrollo de una respuesta inmune mediada por células⁷. Ting et al¹² en su artículo de revisión comunicaron estudios realizados por otros autores, donde los rangos de respuesta oscilaron entre el 44-52% con 5-fluorouracilo^{13,14} al 54-88% con la criocirugía¹⁵⁻¹⁸. Por otro lado, Wiley et al¹⁹ en su artículo de revisión notificaron estudios realizados por otros autores donde los rangos de respuesta oscilaron entre el 10-50% con 5-fluorouracilo²⁰⁻²² y el 27-88% con la criocirugía²³⁻²⁶. Estos resultados semejan en gran medida a los encontrados en la presente serie.

Las tasas de recidivas fueron elevadas en ambos grupos, 5-fluorouracilo (57,2%) y criocirugía (50%), lo que hace pensar que para disminuir estas tasas sería necesario combinar los tratamientos tópicos y/o asociar inmunomoduladores sistémicos a los tratamientos tópicos. Otros autores

han comunicado tasas de recurrencias que oscilan entre el 43-50%^{13,14,27} con 5-fluorouracilo y el 38-73% con la criocirugía^{16,28}.

Los eventos adversos detectados en los pacientes a los que se les aplicó la criocirugía (ardor, dolor, inflamación, vesiculación y ampollas) son reacciones secundarias obligatorias de una buena técnica de criocirugía²⁹⁻³⁴, no se encontraron en la presente serie complicaciones referidas por otros autores tales como: infecciones, despigmentaciones locales o cicatrices^{30,33}. Las reacciones adversas de la aplicación del 5-fluorouracilo (eritema, ardor, dolor e inflamación) coinciden con las descritas en la literatura consultada^{11-14,20-35}; no se encontraron en la presente serie complicaciones referidas por otros autores tales como ulceraciones de larga duración^{11,36,37}, lo cual pudo deberse a que el medicamento fue aplicado de forma tópica por un médico entrenado y no por el paciente, con la precaución de retirarlo 3 horas después de su aplicación. El 100% de las reacciones adversas registradas en ambos grupos fueron de leve intensidad y desaparecieron sin tratamiento médico.

CONCLUSIONES

La criocirugía fue más eficaz que el 5-fluorouracilo en crema al 5% en el tratamiento del condiloma acuminado. Sin embargo, las tasas de recidivas fueron elevadas en ambos grupos de tratamiento. Las reacciones adversas en ambos grupos fueron locales y de leve intensidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frega A, Stentella P, Di Renzi F, Chiaie D, Cipriano L, Pachi A. Assessment of self application of four topical agents on genital warts in women. *A J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1997;8:112-5.
2. Ahmed AM, Madkan V, Tyring SK. Human papillomaviruses and genital disease. *Dermatol Clin*. 2006;24:157-65.
3. Sulak PJ. Sexually transmitted diseases. *Semin Reprod Med*. 2003; 21:399-413.
4. Kass-Wolff JH, Wilson EE. Pediatric gynecology: assessment strategies and common problems. *Semin Reprod Med*. 2003;21:329-38.
5. Brown RE, Breugelmans JG, Theodoratou D, Bernard S. Costs of detection and treatment of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:663-70.
6. De Palo G, Stefanon B, Bandieramont G. Treatment of genital human papillomavirus infection. *Cervix LFGT*. 1992;(10):119-24.
7. Fuenzalida CH, Espinoza PM. Actualización en verrugas genitales externas: diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Rev Chilena Dermatol*. 2007;23(2):126-33.
8. Gross GE. Current dermatologic therapy: use of interferons in genital warts. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:665.
9. Riethmuller D. Ano-genital papillomavirus infections in women. *Rev Prat*. 2006;56:1893-900.
10. Schinplid N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J*. 2006; 12:5.
11. Cumbreño BS, Pérez FL. Fluorouracilo 5% pomada. *Offarm*. 2006;25:131-3.
12. Ting PT, Dytoc MT. Therapy of external anogenital warts and molluscum contagiosum: a literature review. *Dermatologic Therapy*. 2004;17:68-101.
13. Relakis K, Cardamakis E, Korantzis A, Metalinos K, Mantouvalos H, Papathanasiou Z, et al. Treatment of men with flat (FC) or acuminata (CA) condylomata with interferon alpha-2a. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996;17:529-33.
14. Cardamakis EK, Kotoulas IG, Relakis K. Comparative study of systemic interferon alfa-2a plus isotretinoin versus isotretinoin in the treatment of recurrent condiloma acuminatum in men. *Urology*. 1995;45:857-60.
15. Bashi SA. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital warts. *Int J Dermatol*. 1985;24:535-6.
16. Handley JM, Horner T, Maw RD, Lawther H, Dinsmore WW. Subcutaneous interferon alpha 2a combined with cryotherapy vs cryotherapy alone in the treatment of primary anogenital warts: a randomised observer blind placebo controlled study. *Genitourin Med*. 1991;67:297-302.
17. Simmons PD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *Br J Vener Dis*. 1981;57:273-4.
18. Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K, Syrjanen S, Castren O. Cryotherapy and CO₂-laser vaporization in the treatment of cervical and vaginal human papillomavirus (HPV) infections. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1989;68:619-25.
19. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, et al. External genital warts: diagnosis, treatment and prevention. *Clinical Infect Dis*. 2002;35Suppl2:210-24.
20. Krebs HB. The use of topical 5-fluorouracil in the treatment of genital condylomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1987;14: 559.
21. Pride LG. Treatment of large lower genital tract condylomata acuminata with topical 5-fluorouracil. *J Reprod Med*. 1990;35:384-7.
22. Krebs HB. Combination of laser plus 5-fluorouracil for the treatment of extensive genital condylomata acuminata. *Laser Surg Med*. 1988;8:135-8.
23. Wiley DJ, Beutner KR. Genital warts. *Clin Evidence*. 2000;3:764-74.
24. Bergman A, Bhatia NN, Broen EM. Cryotherapy for treatment of genital condylomata during pregnancy. *J Reprod Med*. 1984;29:432-5.
25. 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.
26. Ghosh AK. Cryosurgery of genital warts in cases in which podophyllin treatment failed or was contraindicated. *Br J Vener Dis*. 1977;53:49-53.
27. Krebs H. Treatment of extensive vulvar condylomata acuminata with topical 5-fluorouracil. *South Med J*. 1990;83:761-4.
28. Eron LJ, Alder MB, JM OR, Rittweger K, DePamphilis J, Pizzuti DJ. Recurrence of condylomata acuminata following cryotherapy is not prevented by systemically administered interferon. *Genitourin Med*. 1993;69:91-3.
29. Alfonso-Trujillo I, Castillo OA, Rodríguez GM, Collazo CS. Criocirugía en dermatología. Experiencia en el Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Hermanos Ameijeiras". *Dermatol Perú*. 2007;17(3):161-9.
30. Castillo R, Morales AM, Carrasco A. Guía de uso de la criocirugía en Atención Primaria. *Med Fam*. 2002;2:114-22.
31. Luba MC, Bangs SA, Mohler AM, Stulberg DL. Common benign skin tumors. *Am Fam Physician*. 2003;67:729-38.
32. Arribas JM, Fernández S, Rodríguez N, Baos V. Técnicas alternativas en cirugía menor: criocirugía y electrocirugía. *Semergen*. 2002;28: 496-513.
33. Apt P, Muñoz P, Zemelman V. Criocirugía en dermatología. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2001;12:235-40.
34. Kuwahara RT. Criotherapy (INTERNET). Emedicine, 2003. Disponible en: <http://www.emedicine.com/derm/topic553.htm>
35. Reid R, Greenberg MD, Lorinez AT, Daoud Y, Pizzuti D, Stoler M. Superficial laser vulvectomy. Extended laser vaporization and adjunctive 5-fluorouracil therapy of human papillomavirus-associated vulvar disease. *Obstet Gynecol*. 1990;76:439-48.
36. Gibbs S, Havey I, Sterling J, Stark R. Local treatments for cutaneous warts: Systematic review. *BMJ*. 2002;325(7362):461.
37. Swinehart JM, Skinner RB, McCarty JM, Miller BH, Tyring SK, Korey A, et al. Development of intralesional therapy with fluorouracil/adrenaline injectable gel for management of condylomata acuminata: two phase II clinical studies. *Genitourin Med*. 1997;73: 481-7.