

UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO  
FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LIGIA YADIRA SALTOS GUTIÉRREZ

**Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Revisión Sistemática\***

Ribeirão Preto

2023

\* Luego de defensa se sugirió el cambio del título para una mayor conformidad con los métodos como: **Evaluación de la Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Una revisión narrativa con búsqueda sistematizada.**

LIGIA YADIRA SALTOS GUTIÉRREZ

**Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Revisión Sistemática\***

**Versión Corregida**

Tesis presentada al Programa de Pos graduación de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo para la obtención del título de Doctor en Ciencias.

Área de concentración: Ginecología y Obstetricia.

Orientadora: Profa. Dra. Silvana María Quintana

Ribeirão Preto

2023

Luego de defensa se sugirió el cambio del título para una mayor conformidad con los métodos como: **Evaluación de la Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Una revisión narrativa con búsqueda sistematizada**

Autorizo la reproducción y divulgación total o parcial de este trabajo, por cualquier medio convencional o electrónico, para fines de estudio e investigación, citando la fuente. Catalogación en la publicación Servicio de bibliotecas y documentación Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo

#### Ficha Catalográfica

Gutiérrez, Ligia Yadira Saltos.

Eficácia do Imiquimod nas verrugas genitais. Revisão sistemática. \*Luego de defensa se sugirió el cambio del título para una mayor conformidad con los métodos como: Evaluación de la Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Una revisión narrativa con búsqueda sistematizada Ligia Yadira Saltos Gutiérrez; Conselheira, Silvana María Quintana. Ribeirão Preto: FMRP, 2023.

69 p.

Tese (Doutor em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Versao Corrigida

1. Condiloma acuminado. 2. Verrugas genitais. 3. Vírus do papilomavírus humano.
4. Imiquimod

Nombre: GUTIÉRREZ, Ligia Yadira Saltos Título: Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Revisión Sistemática. Tesis presentada al Programa de Posgraduación de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo para la obtención del título de Doctor en Ciencias.

Fecha de aprobación: \_\_\_\_\_

### **Banca Examinadora**

Prof. Dr. Silvana María Quintana  
Institución: FMRP - USP  
Juicio: No votante

Prof. Eduardo Antonio Donadi  
Institución: FMRP - USP  
Juicio: Aprobado

Prof. Dr. Carolina S. Vieira  
Institución: FMRP - USP  
Juicio:

Prof. Dr. Andrea R. Tristão  
Institución: FMRP - USP  
Juicio: Aprobado

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero extender un agradecimiento a la Universidad Central del Ecuador institución en la cual me formé y ahora soy parte del personal docente, agradezco a la Universidad de Sao Paulo Ribeirao Preto, por ser generadores de espacios académicos y de conocimiento de alto nivel, y claro aporte al desarrollo profesional.

Agradezco a cada uno de los docentes que son parte de este programa de doctorado, mostrando ser un cuerpo académico con fundamentos de trabajo constante y de gran aporte a nivel internacional, su guía complementa nuestra formación profesional siendo más integral y más humana.

A mi tutora PhD Silvana María Quintana, quien sin escatimar tiempo ni esfuerzo alguno ha generado espacios de trabajo constante, conocimientos, y respuestas a las grandes interrogantes académicas.

A mis compañeros de aula, por todos aquellos momentos inolvidables durante esta etapa de formación, el compartir enseñanzas y experiencia.

A PhD Eduardo Donadi, Eduardo, Suelen, Suleimy por la colaboración guía y enseñanzas.

El presente trabajo fue realizado con el apoyo de la Coordinación de Perfeccionamiento del Personal de Educación Superior - Brasil (CAPES) a través del Programa de Excelencia Académica (PROEX).

A todos mis agradecimientos.

## **DEDICATORIA**

A mi esposo Pablo Bladimir Chang Huang Palacios por ser mi compañero de vida en todo momento y por supuesto mi gran amor.

A mis hijas Sofia Belen Chang Huang Saltos y Nohemí Yadira Chang Huang Saltos quienes son mi soporte y mi mayor motivación.

A mis padres Arcio Saltos y Ligia Gutiérrez quienes son los artífices de todos y cada uno de mis logros.

A mi tutora Prof. Silvana Quintana por su enseñanza y entrega invaluable para el desarrollo es esta investigación.

## AUTORES

Ligia Yadira Saltos Gutiérrez<sup>1</sup>, Eduardo Carvalho de Arruda Veiga<sup>2</sup>, Silvana María Quintana<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Carrera de Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

<sup>2</sup> Pos Doctorado de la Universidad de São Paulo, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de São Paulo, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Brasil

GUTIÉRREZ, et al. Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Revisión Sistemática.

\*Luego de defensa se sugirió cambio del título como: Evaluación de la Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Una revisión narrativa con búsqueda sistematizada 2023. Fueron incluidos solo ensayos clínicos controlados aleatorizados, publicados entre los años 1998 a 2022, disponibles como artículos completos en las bases de datos evaluadas, en idioma inglés, español o portugués.

Las bases de datos utilizadas para las búsquedas fueron: PubMed, Scielo, Lilacs, Cochrane y Scopus. La última búsqueda en todas las bases de datos fue en diciembre del 2022

Correspondencia Ligia Yadira Saltos Gutiérrez. Carrera de Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Calle Iquique N14-121 y Sodiro, Itchimbía, Sector El Dorado. Teléfono: (593)0991970755. Quito Ecuador

## RESUMEN

GUTIÉRREZ, L.Y.S. **Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Revisión Sistemática.** \*Luego de defensa se sugirió cambio del título como: **Evaluación de la Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Una revisión narrativa con búsqueda sistematizada 2023.** Tesis (Doctorado) – Facultad de Medicina de Riberão Preto. Universidad de Sao Paulo, Riberão Preto, 2023.

**Introducción:** las verrugas genitales conocidas como condiloma acuminado representan un importante problema de salud. Este tipo de afección es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes a nivel mundial, y es causada por el virus del papiloma humano de bajo riesgo, siendo los principales los tipos 6 y 11.

**Métodos:** se adoptó las directrices de PAGE et al., 2020. Para iniciar la búsqueda de artículos científicos en las cinco bases de datos, el lenguaje clínico se transformó en lenguaje controlado o científico, mediante la utilización de los tesauros o vocabulario controlado: Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en español para Latinoamérica y el Caribe y los MeSH (Medical Subject Headings) en inglés. También fueron utilizadas palabras claves no estructuradas para ampliar la sensibilidad de la búsqueda. Las estrategias de búsqueda están presentadas en el anexo 1. Fueron buscados artículos en portugués, español o inglés desde enero de 1998 a diciembre 2022.

**Resultados:** luego de revisar los títulos y resúmenes de cada uno de los materiales inicialmente encontrados se eliminaron 8 por estar duplicados, y 225 por no estar relacionados con el tema. Esto redujo el porcentaje de artículos a 40 que fueron sometidos a lectura completa.

De la misma manera de estos 40 fueron excluidos 17 por ser revisiones bibliográficas y 10 por considerarse revisiones sistemáticas quedando 13 artículos.

**Conclusiones:** el Imiquimod resultó ser un fármaco de elevada importancia dentro de los tratamientos para la eliminación de las verrugas genitales, producto de una mejor respuesta de los pacientes en comparación con otros medicamentos.

El uso del fármaco objeto de estudio demostró su elevada seguridad y eficacia en cada uno de los ensayos clínicos aleatorizados y estandarizados que fueron analizados.

**Palabras clave:** Condilomas acuminados, Verrugas genitales, Virus del papiloma humano, Imiquimod



## **SUMMARY**

**GUTIÉRREZ, L.Y.S. Efficacy of Imiquimod on Genital Warts. Systematic review. \*After defense, a change to the title was suggested as: Evaluation of the Efficacy of Imiquimod in Genital Warts. A narrative review with systematized search 2023.** Thesis (Doctorate) – Riberão Preto Faculty of Medicine. University of Sao Paulo, Riberão Preto, 2023.

**Introduction:** genital warts known as condyloma acuminata represent an important health problem. This type of condition is one of the most common sexually transmitted diseases worldwide, and is caused by the low-risk human papillomavirus, the main ones being types 6 and 11.

**Methods:** the guidelines of PAGE et al., 2020 were adopted. To begin the search for scientific articles in the five databases, the clinical language was transformed into controlled or scientific language, through the use of thesauri or controlled vocabulary: Descriptors in Health Sciences (DeCS) in Spanish for Latin America and the Caribbean and the MeSH (Medical Subject Headings) in English. Unstructured keywords were also used to broaden the sensitivity of the search. The search strategies are presented in Annex 1. Articles in Portuguese, Spanish or English were searched from January 1998 to December 2022.

**Results:** after reviewing the titles and summaries of each of the materials initially found, 8 were eliminated because they were duplicates, and 225 because they were not related to the topic. This reduced the percentage of articles to 40 that were subjected to complete reading.

Likewise, of these 40, 17 were excluded because they were bibliographic reviews and 10 because they were considered systematic reviews, leaving 13 articles.

**Conclusions:** Imiquimod turned out to be a highly important drug within the treatments for the elimination of genital warts, as a result of a better patient response compared to other medications.

The use of the drug under study demonstrated its high safety and efficacy in each of the randomized and standardized clinical trials that were analyzed.

**Keywords:** Condylomata acuminata, Genital warts, Human papillomavirus, Imiquimod

## **RESUMO**

GUTIÉRREZ, L.Y.S. **Eficácia do Imiquimod nas verrugas genitais. Revisão sistemática.**

**\*Após defesa, foi sugerida alteração no título como: Avaliação da Eficácia do Imiquimod em Verrugas Genitais. Uma revisão narrativa com busca sistematizada.** 2023. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Introdução:** as verrugas genitais conhecidas como condiloma acuminado representam um importante problema de saúde. Esse tipo de condição é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns em todo o mundo e é causada pelo papilomavírus humano de baixo risco, sendo os principais os tipos 6 e 11.

**Métodos:** foram adotadas as diretrizes de PAGE et al., 2020. Para iniciar a busca de artigos científicos nas cinco bases de dados, a linguagem clínica foi transformada em linguagem controlada ou científica, por meio da utilização de tesouros ou vocabulário controlado: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em espanhol para a América Latina e Caribe e o MeSH (Medical Subject Headings) em inglês. Palavras-chave não estruturadas também foram utilizadas para ampliar a sensibilidade da busca. As estratégias de busca são apresentadas no Anexo 1. Foram pesquisados artigos em português, espanhol ou inglês no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2022.

**Resultados:** após análise dos títulos e resumos de cada um dos materiais inicialmente encontrados, 8 foram eliminados por serem duplicados e 225 por não terem relação com o tema. Isso reduziu para 40 o percentual de artigos que foram submetidos à leitura completa.

Da mesma forma, destes 40, 17 foram excluídos por serem revisões bibliográficas e 10 por serem consideradas revisões sistemáticas, restando 13 artigos.

**Conclusões:** O imiquimod revelou-se um medicamento de grande importância nos tratamentos para eliminação de verrugas genitais, devido à melhor resposta do paciente em comparação com outros medicamentos.

O uso do medicamento em estudo demonstrou sua alta segurança e eficácia em cada um dos ensaios clínicos randomizados e padronizados analisados.

**Palavras-chave:** Condiloma acuminado, Verrugas genitais, Papilomavírus humano, Imiquimod.

## LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Cuadro 1. Tratamiento Destructivo de Verrugas Genitales.....	3
Cuadro 2. Pregunta PICO de la revisión.....	7
Tabla 1. Estrategia de búsqueda.....	9
Figura 1. Identificación de estudios a través de bases de datos y registros .....	12
Tabla 2. Síntesis cualitativa de los resultados de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.....	22
Tabla 3. Puntuación de STROBE para análisis de sesgo de los artículos incluidos en la revisión sistemática.....	31.

## **Lista de Abreviaturas**

<b>CIN</b>	Neoplasia Intraepitelial
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	Interferón Alfa
<b>IL</b>	Interleucina
<b>ITT</b>	Intención a tratar
<b>PP</b>	Por protocolo
<b>ITS</b>	Infección de transmisión sexual
<b>PICO</b>	
<b>P</b>	Definición paciente
<b>I</b>	Intervención a analizar
<b>C</b>	Comparación en las intervenciones
<b>O</b>	Outcomes (resultados obtenidos)
<b>TNF</b>	Factor de Necrosis Tumoral
<b>VIH</b>	Virus de la Inmunodeficiencia humana
<b>VIN</b>	Neoplasia Intraepitelial vulvar
<b>VPH</b>	Virus del Papiloma humano

## CONTENIDO

CONTENIDO .....	133
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. JUSTIFICACIÓN .....	5
3. OBJETIVO .....	6
3.1. Objetivo General .....	6
4. MATERIALES Y MÉTODOS .....	7
4.1 Concepto Pico .....	7
4.2 Tipo de estudio. ....	7
4.3 Criterios de elegibilidad .....	7
4.3.1 Criterios de inclusión.....	8
4.3.2 Criterios de exclusión .....	8
4.4 Fuentes de Información.....	8
4.5 Estrategia de Búsqueda .....	8
4.6 Proceso de selección de los estudios y extracción de los datos. ....	100
4.7 Lista de los datos .....	10
4.8 Métodos de Síntesis.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN .....	44
Fortalezas. ....	49
Limitaciones. ....	49
Conclusiones. ....	50
Financiamiento.....	51
Conflicto de Interés .....	51
Referencias bibliográficas.....	51
Anexos.....	55

## 1. INTRODUCCIÓN

Las verrugas genitales conocidas como condiloma acuminado representan un importante problema de salud. Este tipo de afección es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes a nivel mundial, y es causada por el virus del papiloma humano de bajo riesgo, siendo los principales los tipos 6 y 11 (1).

Las verrugas venéreas pueden infectar a cualquier persona sexualmente activa. En la mayoría de los casos, estas verrugas afectan a jóvenes (entre 15 y 30 años) que tienen varias parejas sexuales, también afecta a las personas con afectación de su sistema inmunológico, por lo que corren un mayor riesgo de ser infectadas, presentando a su vez una infección más grave que otros pacientes (1).

Por otro lado, las verrugas anogenitales se encuentran entre las infecciones de transmisión sexual más frecuentes con una incidencia anual entre 100 y 200 casos nuevos por 100.000 habitantes, en su mayoría adultos jóvenes (1).

A nivel mundial, se estima una prevalencia del 1 al 5%, alcanzando su punto máximo antes de los 24 años en las mujeres, y entre los 25 y los 29 años en los hombres. Con presencia de manifestaciones clínicas del 1%. La infección por el Virus del papiloma Humano (VPH) es considerada la Infección de Transmisión sexual (ITS) más común. Se estima que más de un 80% de las personas sexualmente activas contraerán la infección por VPH alguna vez en la vida (1).

La mayor incidencia de esta infección acontece en la primera década después del inicio sexual, generalmente entre las edades de 15 a 25 años, quedando íntimamente relacionada con el número de parejas y contactos sexuales. Su instalación es primordialmente a nivel anogenital, no obstante, puede ocurrir en otras regiones como es la cavidad oral (1).

Según Barrios, I. B. (2017) en EE. UU existían entre 2013-2014 una prevalencia de la infección por VPH a nivel anogenital del 42,5% en adultos de entre 18 y 59 años (45,2% en hombres y 39,9% en mujeres). Cuando se distinguió por tipo de VPH, la prevalencia de infección por virus de alto riesgo oncogénico fue del 22,7%. La prevalencia de la infección por VPH a nivel oral fue del 7,3% (4% para los de alto riesgo oncogénico).

Lo anterior muestra que la curva de prevalencia es equivalente tanto en hombres y mujeres, la tasa máxima de afectación en cuanto a la lesión condilomatosa se refiere, antes en

las mujeres en relación con los hombres, al inicio de la actividad sexual con una sola pareja las mujeres tienen un riesgo de 28,5% de contraer el VPH al final del primer año y al final del tercer año un 50% (2).

La presencia de verrugas genitales provoca una carga psicológica elevada para los pacientes, además de un considerable costo económico. La mayoría de los estudios descubren una mayor incidencia y/o prevalencia de las lesiones condilomatosas para los hombres en relación con las mujeres, no obstante, en las encuestas más mujeres que hombres indican un diagnóstico de verrugas genitales (3).

Así mismo, las causas de esta patología son disimiles, siendo las más frecuentes los cambios de parejas sexuales, personas inmunodeprimidas que contribuyen al aumento de la carga del agente patógeno del desarrollo de verrugas genitales y/o la adquisición de una nueva pareja sexual en los últimos 12 meses genera mayor riesgo de desarrollo de verrugas genitales, además el consumo del tabaco y la inmunosupresión sea esta por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) o por trasplantes de órganos (3).

Algunos estudios, respaldan el efecto protector del preservativo, no obstante, otras investigaciones develan que existen diferencias significativas con respecto al uso de preservativo entre pacientes y controles. Por lo anterior es importante mencionar los factores de riesgo de las infecciones de transmisión sexual como el VIH, sífilis, clamidia, disponen mayor riesgo de desarrollo de verrugas anogenitales, cabe señalar además que la orientación sexual comprende otro factor de riesgo, pero su asociación no está bien definida (3).

Con resultados contradictorios se analizó como factor de riesgo el uso de anticonceptivos orales, en varios estudios se encontró una relación positiva en el desarrollo de verrugas genitales, no obstante, en estudios recientes no se encontró tal relación, posiblemente debido a las diferencias en los regímenes de anticonceptivos orales entre la década de los 2000 y años más recientes respecto a los últimos estudios (3).

El consumo del tabaco puede relacionarse con el desarrollo de verrugas genitales por el efecto inmunosupresor ejercido por la nicotina de su contenido, y por mayor riesgo en el comportamiento sexual; fumadores de más de 10 cigarrillos tienen el doble de probabilidades de desarrollar verrugas genitales que los no fumadores, aumentando en sí las tasas de incidencia y recurrencia en este tipo de población, en tanto quienes fuman menos de 10 cigarrillos al día tienen un riesgo significativo pero menor en el desarrollo de verrugas anogenitales (4).

En pacientes inmunocomprometidos ya sea por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y receptores de trasplantes de órganos presentan un aumento de prevalencia del 24,2% de verrugas genitales (4).

Los cuadros clínicos muestran cuatro formas de verrugas genitales: de forma plana, de coliflor, popular lisa y queratósica, dentro de los factores que predisponen se tiene la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) incorporándose además el trauma local, diabetes e inmunosupresión (4).

Por otra parte, el tratamiento depende de la ubicación, extensión, tamaño de la lesión y el estado del embarazo. El Imiquimod al 5% fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1997 para el tratamiento de verrugas anogenitales, cuya aplicación es de 3 veces por semana hasta la semana 16, en el 2010 aprobó la FDA el Imiquimod al 3,75% (4).

**Cuadro 1.** Tratamiento Destructivo de Verrugas Genitales.

<b>Medicamento</b>	<b>Auto aplicación</b>	<b>Aplicación por el profesional</b>	<b>Mecanismo de Acción</b>
Podofilina	Si	No	Inhibe del crecimiento celular y a su capacidad para invadir el tejido de las células infectadas por el VPH.
Sinecatequinas	Si	No	Propiedad antiviral, proapoptóticas e inmunomoduladores.
Imiquimod	Si	No	Modifica la respuesta inmune, con inducción de grandes cantidades de IFN- $\alpha$ y citocinas como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$
Ácidos bi- y tricloroacético 80% -90%	No	Si	Produce la desnaturalización de las proteínas cutáneas (queratina).
Interferón alfa intralesional	No	Si	Acción antivírica, anti proliferativa e inmunomoduladores.
Crioterapia	No	Si	La aplicación del frío extremo sobre la piel provoca una reducción de hipoperfusión dependiente de la inflamación a través de vasoconstricción.
Extirpación quirúrgica	No	Si	Extracción de tejido del cuerpo mediante un bisturí, láser u otro instrumento cortante.



Electrofulguración	No	Si	Procedimiento que usa el calor de una corriente eléctrica para destruir tejido anormal, o condilomatosa.
Ablación con láser	No	Si	Sistema complejo de energía radiante en forma de fotones y ondas.

Elaboración propia.

Imiquimod tiene propiedades antivirales y efectos antitumorales en estudios experimentales en modelos animales, pero no directos respecto a la actividad antiviral o antitumoral in vitro. El mecanismo exacto de acción del Imiquimod en humanos no es conocido. En general, la aplicación del Imiquimod estimula múltiples citocinas proinflamatorias, en particular el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), que regula el alza de la respuesta inmune celular (4).

Por lo tanto, el Imiquimod promueve una respuesta inmunitaria local mediante la inducción de citoquinas. Se cree que el Imiquimod activa porciones de los brazos innatos y mediados por células del sistema inmunitario, sistema a través de la producción local de citocinas (5).

Se ha demostrado que el Imiquimod induce niveles séricos de IFN- $\alpha$  en ratones, ratas, cobayos, monos y humanos. El IFN- $\alpha$  se considera el principal mecanismo de defensa natural contra infecciones virales dentro de las células. Se establece que el IFN- $\alpha$  es capaz de proteger las células de la infección del virus hasta que se produce una defensa apropiada mediada por las células. Se estimula la respuesta inmunitaria. En las infecciones por verrugas, el virus del papiloma humano (VPH) mismo que está protegido en los queratinocitos de la respuesta inmune mediada por células (5).

Los péptidos elaborados por el genoma del VPH hacen que los queratinocitos proliferen, lo que a su vez conduce a la presentación clínica de una verruga. El Imiquimod induce la producción de IFN- $\alpha$  que inhibe la reproducción viral de queratinocitos infectados y protege a los adyacentes queratinocitos de una infección viral. Imiquimod induce oligoadenilato sintetasa, esta última creando un “estado antiviral” que incluye la regulación al alza de la actividad de las células asesinas naturales (5).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La elevada incidencia de la infección por el VPH y sus patologías asociadas como las verrugas genitales, en las mujeres crea una intranquilidad a nivel mundial y a pesar de que el Imiquimod ha sido aprobado desde el 1997 por la FDA para el tratamiento de las verrugas, es notable reconocer una estrategia de terapéutica útil.

La elección del tratamiento de las verrugas genitales se basa en la pericia del médico, la primacía del paciente, el precio del tratamiento, efectos colaterales y la factibilidad de un determinado tratamiento. Los resultados de la eficacia informados en los estudios, es fundamental para tener un criterio adecuado en el manejo de las verrugas genitales y poder así determinar la mejor opción terapéutica.

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1. Objetivo General**

Revisar la literatura sobre la eficacia del Imiquimod para el tratamiento de las verrugas genitales comparando otros tratamientos en mujeres y hombres inmunocompetentes.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4.1 Concepto Pico

Se adoptó las directrices de PAGE et al., 2020; en su artículo de guía de escribir una revisión sistemática, está descrito el concepto P.I.C.O. con punto es: P. de población o problema, I/E. de intervención/ exposición, C. de comparación, O. significa en inglés *outcomes*, que en español son resultados o desenlaces que se esperan obtener.

#### Cuadro 2. Pregunta PICO de la revisión

<b>P</b>	Personas Inmunocompetentes con verrugas genitales
<b>I/E</b>	Imiquimod
<b>C</b>	Otros tratamientos tópicos o placebo
<b>O</b>	Eliminación clínica completa de las verrugas

### 4.2 Tipo de estudio.

Este estudio es una revisión narrativa con búsqueda sistematizada.

### 4.3 Criterios de elegibilidad

#### 4.3.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron artículos que incluyeron personas inmunocompetentes a partir de los 18 años con verrugas genitales tratadas con Imiquimod en comparación con otros tratamientos tópicos o placebo. (6)

### 4.3.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión utilizados fueron: artículos que incluyeron mujeres embarazadas o personas con la inmunidad comprometida (VIH, Trasplantados, uso de corticoide etc.) y artículos que no reportaron la tasa de eliminación de las verrugas.

### 4.4 Fuentes de Información

Fueron incluidos solo ensayos clínicos controlados aleatorizados, publicados entre los años 1998 a 2022, disponibles como artículos completos en las bases de datos evaluadas, en idioma inglés, español o portugués.

Las bases de datos utilizadas para las búsquedas fueron: PubMed, Scielo, Lilacs, Cochrane y Scopus. La última búsqueda en todas las bases de datos fue en diciembre del 2022. (7)

### 4.5 Estrategia de Búsqueda

Para iniciar la búsqueda de artículos científicos en las cinco bases de datos, el lenguaje clínico se transformó en lenguaje controlado o científico, mediante la utilización de los tesauros o vocabulario controlado: Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en español para Latinoamérica y el Caribe y los MeSH (Medical Subject Headings) en inglés. También fueron utilizadas palabras claves no estructuradas para ampliar la sensibilidad de la búsqueda. Las estrategias de búsqueda están presentadas en el anexo 1. Fueron buscados artículos en portugués, español o inglés desde enero de 1998 a diciembre 2022.

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda:

<b>PUBMED.</b>	<b>Lilacs</b>	<b>Scielo</b>	<b>Cochrane</b>	<b>Scopus</b>
<p>("Condylomata Acuminata"[MeSH Terms] OR "Condylomata Acuminata"[All Fields] OR "GENITAL WARTS"[All Fields] OR "HPV"[All Fields] OR "Human Papillomavirus Viruses"[MeSH Terms]) AND ("imiquimod"[MeSH Terms] OR ("imiquimod"[MeSH Terms] OR "imiquimod"[All Fields])) AND ("randomized clinical trial"[All Fields] OR "clinical trial"[All Fields] OR "randomized controlled trials"[All Fields]) Se encontraron un total de 85 artículos.</p>	<p>Estrategia de búsqueda: (("Condylomata Acuminata" or "genital warts") AND imiquimod) Número de artículos: 19 Link de la búsqueda:</p>	<p>Estrategia de búsqueda: ('condylomata acuminata'/exp OR 'condylomata acuminata' OR 'genital warts'/exp OR 'genital warts') AND ('imiquimod'/exp OR imiquimod) AND [controlled clinical trial]/lim AND [1998-2022]</p> <p>Número de artículos: 44 Búsqueda: los títulos de los artículos están de la página 2 hasta la 10</p>	<p>Estrategia de búsqueda: (("Condylomata Acuminata" or "genital warts") AND imiquimod) Número de artículos: 70 Búsqueda: los títulos de los artículos están de la página 11 hasta la 73.</p>	<p>Estrategia de búsqueda: ('condylomata acuminata'/exp OR 'condylomata acuminata' OR 'genital warts'/exp OR 'genital warts') AND ('imiquimod'/exp OR imiquimod) AND [controlled clinical trial]/lim AND [1998-2022]</p>

#### **4.6 Proceso de selección de los estudios y extracción de los datos.**

Dos revisores (LYSG, EC) evaluaron de manera independiente los títulos y resúmenes de los estudios identificados a través de la estrategia de búsqueda, en cinco bases de datos. Cada revisor trabajó de forma autónoma para seleccionar los estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad. Los desacuerdos entre los revisores se resolvieron mediante discusiones y consenso con un tercer revisor (SMQ).

Los estudios seleccionados fueron evaluados a través de la lectura del artículo completo, de manera independiente por dos revisores (LYSG Y EC) y los desacuerdos entre los revisores se resolvieron mediante discusiones y consenso con un tercer revisor (SMQ).

La extracción de los datos y el traspaso de estos fueron realizados por LYSG. Los datos se extrajeron considerando los siguientes elementos: diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión, detalles de los grupos de intervención (número de participantes por grupo de tratamiento; sexo de los participantes; ubicación, tamaño y número de lesiones), características de la intervención Imiquimod en cualquier presentación, frecuencia y duración del tratamiento; número de participantes perdidos durante el seguimiento, tiempo de seguimiento de los participantes.

No se utilizaron herramientas de automatización en el proceso de extracción de datos.

#### **4.7 Lista de los datos**

El desenlace principal fue la tasa de eliminación completa de las verrugas en los tiempos evaluados en cada artículo. La tasa fue presentada como el porcentaje del número de personas con eliminación completa de las verrugas sobre el número total de personas tratadas.

La eliminación completa de verrugas es considerada libre de lesión por examen clínico por tres meses luego de tratamiento.

#### **4.8 Métodos de Síntesis**

Como es una revisión narrativa hicimos una descripción narrativa de los estudios encontrados, así como de las tasas de eliminación completa de las verrugas a depender del tiempo de evaluación, de la población estudiada, de las características de las lesiones, de las características del uso del Imiquimod y de los tratamientos comparativos.

## 5. RESULTADOS.

En todos los ensayos clínicos revisados, el resultado primario fue la revisión de la efectividad del tratamiento con Imiquimod para las verrugas genitales.

Los autores de este trabajo realizaron una exhaustiva búsqueda de artículos en 5 bases de datos PubMed, Scielo, Lilacs, Cochrane, Embase y Scopus, realizándose la última búsqueda en diciembre del 2022.

De la misma manera fueron empleadas para este procedimiento las palabras claves “verrugas genitales, AND Imiquimod” juntamente con filtros específicos, lo cual condujo a identificar un total de 218 artículos.

Luego de revisar los títulos y resúmenes de cada uno de los materiales inicialmente encontrados se eliminaron 8 por estar duplicados, y 225 por no estar relacionados con el tema. Esto redujo el porcentaje de artículos a 40 que fueron sometidos a lectura completa.

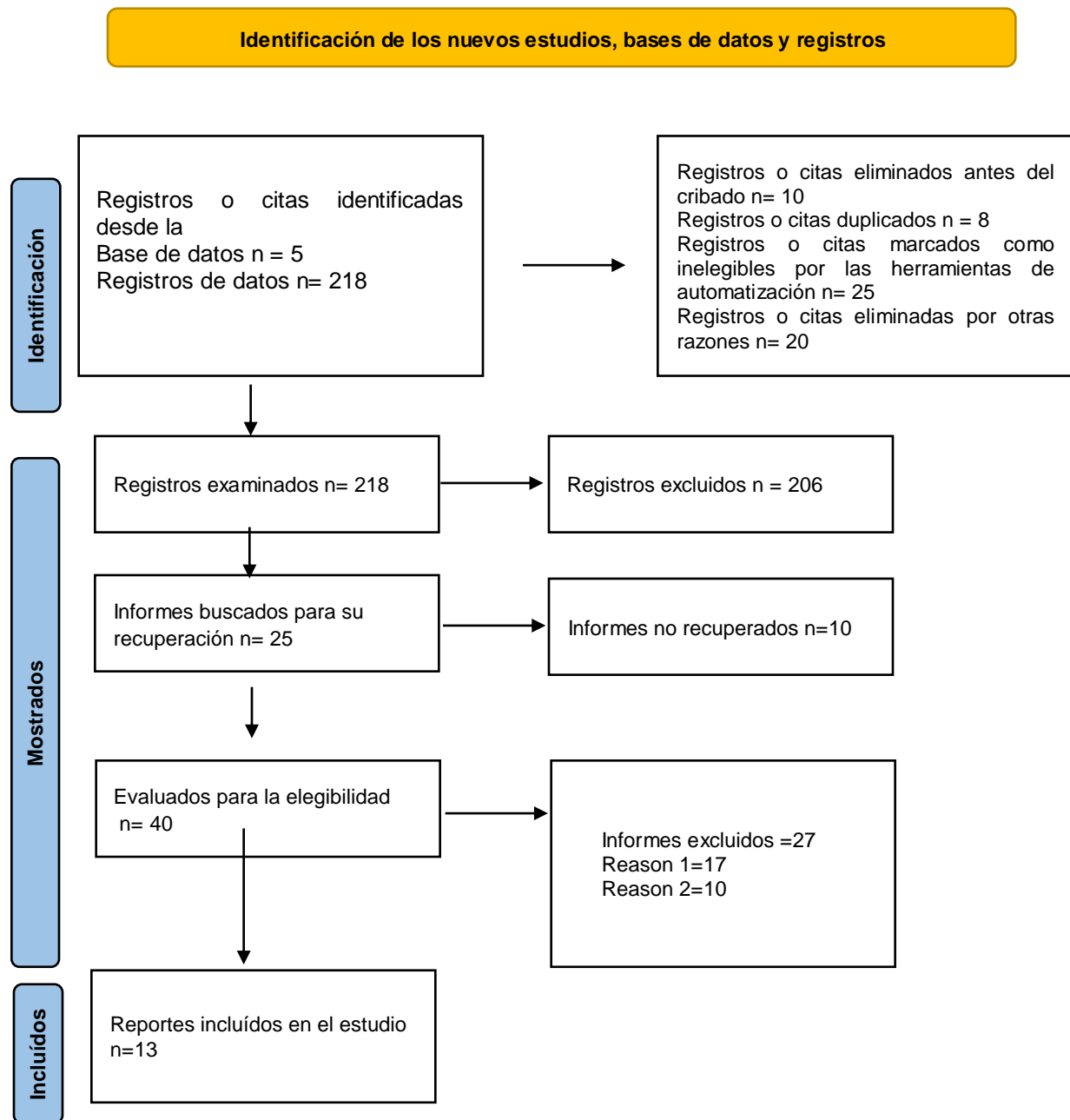
De la misma manera de estos 40 fueron excluidos 17 por ser revisiones bibliográficas y 10 por considerarse revisiones sistemáticas quedando 13 artículos. (Figura 1)

Posteriormente a la selección pertinente se procedió a la síntesis cualitativa de cada uno de ellos teniendo en consideración los elementos fundamentales del estudio, identificándose la información trascendental relacionada con el Imiquimod y su eficacia en la eliminación de las verrugas genitales.

Con posterioridad se examinaron los resultados secundarios que incluyeron datos sociodemográficos, de participantes en cada uno de los ensayos y que lograron curar el cuadro clínico de las verrugas genitales.



**Figura 1.** Identificación de estudios a través de bases de datos y registros



**Adaptado:** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

## 5.1 Síntesis de los 13 artículos que ingresaron a la revisión sistemática

Sauder et al, 2002 en este estudio se evaluó la eficacia del Imiquimod al 5% comparándolo con placebo, donde participaron 209 pacientes, con tratamiento al 5% fueron 109 y con placebo 100 pacientes, clasificados por sexo en 41% femenino y 59% masculino, además se trabajó con parámetros de tratamientos previos con 65% para los que recibirán el tratamiento y un 70% para placebo, las personas fumadoras fueron un 52% con el tratamiento y un 48% para placebo participaron tres tipos de razas, la raza blanca presentó para tratamiento un 85% y placebo del 82%, para etnia negra fue un 13% para tratamiento y 17% para placebo mientras que la etnia asiática solo estuvo presente con tratamiento un 2%, la localización de las verrugas fue mayor a nivel de pacientes con Imiquimod el rango medio del área de la verruga fue de 69mm en pacientes que recibieron Imiquimod y 77mm los que recibieron placebo.

La duración de la verruga tuvo una media de 4.2 para los pacientes con el tratamiento y de 5.8 para placebo, la media de edad de los pacientes que recibieron tratamiento fue de 32 años y de 31 años para placebo, el peso medio en kilogramos fue de 75 para tratamiento y 78 para placebo.

En la técnica de aclaramiento completo de las verrugas fue mayor en las pacientes que recibieron Imiquimod comparado con placebo, los resultados mostraron un 72% en el género femenino y 33% en el masculino mientras que placebo fue de 20 y 5% respectivamente. La eficacia del Imiquimod en áreas se dividió en cuatro niveles, menores de 34mm fue la mejor respuesta con 59%, y para los niveles de 34 a 75mm<sup>2</sup> y de 75 a 162mm<sup>2</sup> los porcentajes fueron del 48 a 40% respectivamente, para las áreas mayores de 162mm<sup>2</sup> la eficacia del producto fue del 50% comparándola con el placebo donde no se vio eficacia; respecto a duración del brote se dividió en dos niveles cuando es de seis meses o menor y si es mayor a seis meses teniendo una eficacia del 58 % y 40% respectivamente; para tratamiento previo se pudo ver que la mejor respuesta fue de quienes sí tuvieron con un 51%, de igual manera tuvo una mejor eficacia en paciente que desarrollan el hábito de fumar tabaco con un 54%, en relación a este hábito el Imiquimod fue más efectivo en pacientes que fumaban comparado con pacientes que no fumaban.

Se concluye entonces en este estudio que, el mayor porcentaje de verrugas se presentan a nivel vulvar en pacientes con una edad media de 32 años, con un mayor porcentaje de pacientes fumadores, de etnia blanca, mayor porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento

previo. Hay una tasa alta de eficacia de Imiquimod tanto en verrugas pequeñas y en pacientes que hayan recibido tratamiento previo.

Baker et al, 2011 en este estudio participaron 534 mujeres en la primera parte completaron el estudio tan solo 382 pacientes, con placebo fueron 78, con Imiquimod al 2.5% 142 y con Imiquimod al 3.75% 162 pacientes, la edad media de las pacientes que participaron 32,2 años, dentro de etnias se dividió en tres niveles blanca con el 67.4%, seguida de la negra con un 30.3% y de otras etnias un 2.3%, en mayor proporción fueron mujeres de etnia blanca.

Para el área total de la verruga estuvo comprendida entre 166.5 a 170.6mm<sup>2</sup>, en el recuento de verrugas el promedio fue de 8.3 para placebo y 7.9 y 7.8 para Imiquimod 2.5 y 3.75% respectivamente, en la mayor parte de los pacientes que participaron tenían 2 o más áreas afectadas siendo a nivel vulvar el área de mayor afectación con promedios de 63 para placebo, 138 y 145 para Imiquimod 2.5% y 3.75% respectivamente.

El aclaramiento por Intención a tratar se presentó en las pacientes que recibieron Imiquimod al 3,75% en menor número de días. Fue mayor la tasa de eliminación parcial mayor o igual 75% de reducción en el recuento de verrugas en relación al valor inicial en las pacientes que recibieron Imiquimod al 3,75%.

A nivel vulvar se presentó un mayor porcentaje de aclaramiento comparado con otras áreas como a nivel inguinal y perineal. En el seguimiento de 12 semanas la eliminación completa se mantuvo en mayor proporción en las pacientes que recibieron Imiquimod comparadas con las pacientes que recibieron placebo. Mientras que la recurrencia en las pacientes que recibieron Imiquimod al 3,75% fue de 19,4%. Cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento fue mayor en pacientes que recibieron Imiquimod al 3,75% y al 2,5%.

Se presentan reacciones adversas graves en el lugar de aplicación, mostrando mayor incidencia en pacientes que recibieron Imiquimod al 2,5% en relación a los pacientes que recibieron Imiquimod al 3,75%. El dolor, eritema e irritación en el sitio de aplicación fue mayor en pacientes que recibieron Imiquimod al 3,75%, mientras que el prurito fue mayor en pacientes que recibieron Imiquimod al 2,75%.

En cuanto a los períodos de descanso al menos 1 período de descanso fue mayor en pacientes que recibieron Imiquimod al 3,75%; con respecto a las reacciones cutáneas fue mayor en pacientes que recibieron Imiquimod al 3,75% mientras que las erosiones, ulceraciones se presentaron en mayor proporción en las pacientes que recibieron Imiquimod al 3,75%.

Finalizando este estudio se prevé que la efectividad del Imiquimod tanto al 2,5% y al 3,75% es mayor comparada con placebo manejada en aplicaciones diarias, presentándose dentro de las reacciones cutáneas eritema, erosiones y ulceraciones en mayor proporción. El Imiquimod al 3,75% tiene mayor porcentaje de eliminación de las verrugas genitales comparadas con el Imiquimod al 2,75% y placebo.

Trofatter et al., 2002, participaron 90 mujeres con verrugas genitales no inmunocomprometidas que se aplicaron Imiquimod por una y dos veces al día y quienes usaron tres veces por semana, este estudio tuvo una media de edad de 29,6 años con un 89% de mujeres caucásicas y un 11% de mujeres afroamericanas, con un 45.67% de consumo de alcohol y un 60% de consumo de tabaco, el número promedio de verrugas que presentaron las pacientes que se aplicaron dos veces al día fue de 10 verrugas, quienes se aplicaron una vez al día fue de 11 verrugas y de los que se aplicaron tres veces por semana de 13 verrugas, el área media de las verrugas fue de 260, 138 y 121 mm<sup>2</sup> respectivamente. Presentaron una reducción del 100% y mayor al 50% las pacientes que recibieron Imiquimod 1 vez al día del 72 y 94% respectivamente, seguido de un 63% al 91% para los pacientes con dos veces al día, finalmente quienes se aplicaron tres veces por semana tuvieron del 62y 85%

Se presentó un mayor porcentaje en el sitio de aplicación picor con un 43% al aplicar tres veces por semana, seguido del 34% para dos veces al día y un 29% al aplicar una vez al día. Cabe señalar en este estudio y su secuencia, que no existe mayor diferencia al recibir Imiquimod en las diferentes dosificaciones, pero al realizarlo con relativa frecuencia puede presentarse con más altos porcentajes de reacciones y de descanso en cuanto a la aplicación.

Komerick et al., 2011, en este estudio participaron 45 pacientes con un 84% de hombres y un 16% mujeres, los pacientes presentaron tres niveles de gravedad entre lesiones leves, moderadas y severas. Con respecto a la localización las lesiones se presentaron en las áreas genitales, anal y anogenital. Se realizaron pruebas con 25 pacientes para Podofilotoxina al 0.5% y 20 pacientes para Imiquimod al 5%, se presentaron un mayor número de lesiones a nivel genital y anogenital, mientras que el aclaramiento completo de las lesiones luego del tratamiento fue mayor con Imiquimod con un 75% en relación con la Podofilotoxina que presentó un aclaramiento del 72%.

Se evidencia en los efectos secundarios que el eritema inflamación se presentó con un 40% para Podofilotoxina y un 35% en Imiquimod, para el efecto eritema/inflamación más

erosión se presentó en mayor proporción en los pacientes que recibieron Imiquimod con un 40% en relación a la podofilotoxina con el 24%.

Se concluye entonces que tanto el Imiquimod como la Podofilotoxina son eficaces en el tratamiento de la verruga genital en pacientes inmunocompetentes, presentándose mayores efectos desfavorables en los pacientes que recibieron Imiquimod.

Aricano et al, 2004 en este estudio participaron 45 pacientes, 34 para el grupo de estudio y 11 para el grupo control, donde se comparó Imiquimod versus Placebo, la edad media de las pacientes que intervinieron en el estudio fue de 30,3 años para el grupo de estudio y 32.3 para el grupo control, la duración de la enfermedad fue de 11.9 para el grupo en estudio y de 12.1 para el grupo control, el 69,7% de las lesiones se eliminaron por completo en todas las participantes mujeres y en un gran porcentaje de hombres, viéndose mejor respuesta entre las semanas 6 y 12 del tratamiento.

Con respecto a la ubicación las lesiones estaban en mayor proporción a nivel de vulva en las mujeres y a nivel perianal en hombres. La recurrencia de las lesiones se presentó en bajo porcentaje en los pacientes que recibieron Imiquimod presentando además mayor incidencia de efectos adversos. Concluyendo que el Imiquimod presenta un alto porcentaje de eficacia, pero al mismo tiempo presenta un nivel elevado de no recurrencias.

Gilson et al, 2020 en este estudio participaron 506 personas con media de edad de 31 años con el 66% de hombres seguidos del 34% de mujeres. El 50% de los participantes reportaron 1 o más episodios de verrugas previas, fumaban en un gran porcentaje, la mayoría tenían prácticas sexuales vaginales seguidas de sexo oral, como planificación familiar utilizaban contraceptivos hormonales seguidos por el uso del preservativo. Pacientes que recibieron Podofilotoxina más vacuna y Podofilotoxina más placebo presentaron mayor eficacia de eliminación de verrugas con el 70% comparado con los pacientes que recibieron Imiquimod más vacuna e Imiquimod más placebo.

La mayor recurrencia de lesiones anogenitales se presentó en las pacientes que recibieron Podofilotoxina más vacuna con el 35%, y el mayor número de casos de efectos adversos se encontró en los pacientes que recibieron Imiquimod más vacuna VPH seguido de los pacientes que recibieron Podofilotoxina más Placebo.

Aquí se concluye que tanto la Podofilotoxina y el Imiquimod son efectivos en la eliminación de las verrugas genitales, presentándose una mayor recurrencia en los pacientes que recibieron Podofilotoxina independientemente de la vacuna VPH.

Garland et al, 2006 participaron en este estudio 120 pacientes con una media de edad de 26 años evaluándose la duración óptima de la eficacia del Imiquimod a las 4, 8 12 y 16 semanas logrando una eliminación completa a las 4 semanas del 40% y a las 16 semanas de 51,5%. La mayor parte de las pacientes son de etnia blanca, el 59% eran fumadores y a nivel vulvar se encontraron el mayor porcentaje de verrugas genitales.

El 73,3% de los pacientes que participaron en este estudio habían recibido tratamiento previo para las verrugas presentando dentro de las reacciones adversas el prurito con el 39% seguido por dolor, sensibilidad y ardor, presentando mayores reacciones cutáneas las pacientes que recibieron tratamiento por 16 semanas. Aquí se concluye que el Imiquimod tiene una adecuada eficacia en pacientes tratadas previamente presentando una respuesta positiva a las 8 semanas, con baja recurrencia a las 12 semanas y con tasa de aclaramiento post tratamiento dentro de 8 semanas del 44%.

Gollnick et a., 2001 en su estudio con 64 hombres no circuncidados con verrugas genitales se realizó la intervención de Imiquimod al 5% con tres veces por semana y una vez por día por 16 semanas de estudio con una media de 30.7 años donde el 59.4% son fumadores de tabaco y el 35.9% son bebedores de alcohol, además el 79% no presentó alergias. Respecto a las características de las verrugas se dividieron en siete tipos, donde la más común con el 76.6% es la sub prepucial seguida del 29.7% de la prepucial, respecto al área de la verruga tuvo un promedio de 1.42, con un tiempo promedio de 6.85. El número de pacientes previamente tratados fue de 27 para Imiquimod 5% tres veces por semana y de 24 pacientes tratados por Imiquimod 5% una vez por día.

Respecto a los efectos colaterales estos se dividieron en eritema, erosión, edema, ulceración e induración con cuatro niveles cada uno de ninguno, leve, moderado y severo, para la evaluación de tres veces por semana se encontró para eritema un 36.4% leve seguido del 30.3% moderado, para erosión se encontró un 24.2% como leve, para ulceración un 9.1% fue moderado y para induración un 3.0% fue leve.

Para Imiquimod 5% una vez por día se obtuvo eritema un 63.3% moderado seguido del 16.7% severo, para erosión se encontró un 33.3% moderado seguido del 23.3% en leve, para ulceración un 23.3% fue moderado, seguido de un 13.3% leve y para induración un 16.7% fue leve. Podemos concluir en este estudio que el Imiquimod tiene una adecuada eficacia en pacientes tratadas tres veces por semana con menor incidencia de efectos colaterales.

Rosen et al, 2015 ésta investigación trabajó con 447 hombres con verrugas genitales, dividiendo el estudio 1 en 225 hombres y el estudio 2 con 222 hombres, el 70.2% fueron menores de 35 años, y el 29.8% fueron mayores de 35 años, haciendo referencia al recuento inicial de verrugas el 50.6% fueron menores de 7 verrugas, y el 49.4% fueron mayores a 7 verrugas, respecto al área de superficie el 80% fueron menores a 150 mm<sup>2</sup> y tan solo el 20% fueron mayores que 150 mm<sup>2</sup>, en referencia a la duración de las verrugas el 6% es más de un año y el 40% fue menos de un año.

La localización de las verrugas estuvo dividido en seis lugares: inguinal, perineal, glánde del pene, eje del pene, escroto y prepucio, de forma general el mayor porcentaje del 84.1% está presente en el eje del pene, seguido de un 25.3% en el escroto, para Imiquimod al 3.75% ,2.5% y placebo se encontraron valores de 80.9 , 87.5 y 84.4% respectivamente para el eje del pene, seguido de un 25.1, 26.8 y 22.9% respectivamente para la localización en el escroto; según el número de áreas afectadas se dividió de una al cuatro para Imiquimod al 3.75% ,2.5% y placebo se encontraron valores para una área afectada con valores de 52.5, 51.2 y 52.1%, en segundo lugar están dos áreas afectadas con un 35, 33.3 y un 29.2% respectivamente.

Para el aclaramiento completo en el estudio 1 se pudo obtener un 12% para Imiquimod 3.75% seguido de un 7.2% para Imiquimod al 2.5%; en el estudio dos se obtuvo un 9.1% para la dosis 3.75% y un 7.1% para la dosis de 2.5%. Para la eliminación por intención a tratar en el estudio 1 se obtuvo un 20% para la dosis de 3.75% seguido de un 13.3% para la dosis de 2.5%, similar respuesta se obtuvo en el estudio 2 donde la dosis 3.75% presentó un 17% seguido de un 15.3% para la dosis de 2.5%. Para la eliminación del 75% en general en el estudio 1 se obtuvo un 30.5% para la dosis 3.75% mientras que se obtuvo un 18.1% para la dosis 2.5%, similares respuestas se obtuvieron en el estudio 2 con un 23.9% y un 22.4% para las dosis respectivamente. Podemos concluir en este estudio que el Imiquimod al 3.75% tiene una adecuada eficacia en pacientes menores de 35 años con un número menor a 7 verrugas con áreas menores a 150mm<sup>2</sup>, en verrugas de menos de un año presentando una respuesta positiva.

Para Edward et al., 1998 se estudió la eficacia de Imiquimod al 5% y al 1% comparado con un placebo, se tuvo una población de 311 hombres y mujeres sanos de 18 años o más, según el sexo se obtuvo un 58% son masculinos y un 42% femenino, respecto a la raza se dividió en tres niveles un 85% corresponde a la raza blanca, seguida de la raza negra con un 13% y un 2% asiática, además un 52% indico usar tabaco y la duración de las lesiones presentaron promedios de 4.2, 6.6 y 5.8 para Imiquimod 5, 1% y placebo. Para el área media

de las verrugas se tuvieron 69 mm<sup>2</sup>, 74 mm<sup>2</sup> y 77 mm<sup>2</sup> respectivamente. Para los pacientes que eliminan las verrugas iniciales se tuvo un 50% seguido de un 21% y un 10% respectivamente.

Para pacientes con aclaramiento mayor al 50% del área de la verruga presentaron porcentajes del 76, 35 y 28% respectivamente. En el análisis de la eficacia, para pacientes con aclaramiento de las verrugas se obtuvieron promedios de 56, 27 y 14% respectivamente; para pacientes con una reducción del 50% en el área de la verruga inicial presentaron porcentajes del 81, 41 y 31% respectivamente; para las reacciones inflamatoria locales en el sitio de la verruga se dividieron en seis niveles como son: eritema, erosión, excoriación, edema, costras y endurecimiento con cuatro niveles como son: ninguno, leve, moderado y severo; para Imiquimod al 5% eritemas presento un 34% en moderado seguido de un 27.4% leve, para erosión un 20.8% fue leve y un 10.4% en moderado, para excoriación un 17.9 fue leve seguido de un 5.7% en moderado, para edemas un 13.2% fue leve, para costras el 10.4% fue leve, para endurecimiento se obtuvo un 6.6% para leve.

Podemos concluir en este estudio que el Imiquimod al 5% tiene una adecuada eficacia en pacientes masculinos de raza blanca con una edad media de 32 años con un área menores a 69mm<sup>2</sup>, en verrugas de menos de un año presentando una respuesta positiva, presentaron reacciones inflamatorias leves como eritemas, erosión y excoriación con una recurrencia baja.

Para Beutner et al., 1998 donde la intervención fue de Imiquimod al 5% a todas las verrugas externas durante la noche por 3 veces por semana durante 8 semanas, la población en estudio fue de 108 hombres donde 51 pacientes recibieron Imiquimod y 57 pacientes recibieron placebo, la media de la edad fue de 29 años para los pacientes con tratamiento y 30 años para los pacientes con placebo, se tuvieron tres tipos de razas donde predominó la raza blanca con un 94 y 95% respectivamente, además de un 43 y 61% para pacientes fumadores respectivamente, para las características iniciales de las verrugas se tuvo un área media de 47mm<sup>2</sup> para imiquimod al 5% y de 63mm<sup>2</sup> para el placebo, el número de verrugas tuvo una media de 16 y 9 respectivamente, para los meses desde el diagnóstico se tuvo 16 y 9 respectivamente, para los meses desde el inicio presentaron 28 y 14 respectivamente.

Para el tratamiento previo el mayor porcentaje presentaron con resina de podofilina con un 51 y 37% respectivamente. Para el porcentaje de reducción en el área de la verruga se pudo encontrar que con Imiquimod 5% se redujo la totalidad en un 40%, si es mayor del 50% tuvo resultado positivos del 76%, si la superficie es mayor al 30% tuvo resultados positivos del 82%.



Respecto a efectos colaterales al producto se tuvo un 36.2% eritemas leves para la semana 1, hasta un 22.9% de estos efectos en la semana 8 de la evaluación, además presentaron signos o síntomas de picor un 54.2%, seguido de un 33.3% de eritemas y de un 31.3% de incendio.

Podemos concluir en este estudio que el Imiquimod al 5% tiene una adecuada eficacia en pacientes masculinos de raza blanca con una edad media de 30 años, con áreas menores a 47mm<sup>2</sup>, en verrugas de menos de 16 meses presentando una respuesta positiva, presentaron reacciones inflamatorias leves como eritemas, con síntomas de picor, e incendio.

Para Fife et al., 2001 para la intervención de Imiquimod al 5% a todas la verrugas externas: 3 veces por semana, 1 vez por día, 2 veces por día y 3 veces por día, la población fue de 110 hombres, con una edad promedio de 32 años, la mayor parte de los pacientes pertenecieron a la etnia blanca, la duración de las lesiones iban desde 21.6 a 35.6 meses, para tratamientos previos se tuvieron desde 62 a 76%, con números de lesiones que van desde los 9 a 12, con áreas medias que van desde los 82 mm<sup>2</sup> a 225 mm<sup>2</sup>, hay que considerar también que un 31.8% de los pacientes no terminaron el tratamiento.

Para la eliminación completa durante el tratamiento de 16 semanas la mejor respuesta fue del 35% para la aplicación de Imiquimod al 5% durante 3 veces por semana seguido de un 28% para la aplicación de 1 vez por día. Para la media de tiempo de eliminación aplicado 3 veces por semana fue de 10 semanas seguida de un tiempo de 9 semanas para la aplicación de 1 vez por día. Para eventos adversos se encontraron recurrencias en 39 pacientes y se presentaron 58.3% en la aplicación de 3 veces por semana y un 62.1% en la aplicación de 1 vez al día.

Podemos concluir en este estudio que el Imiquimod al 5% tiene una adecuada eficacia en pacientes masculinos de raza blanca con una edad media de 32 años con un área de 83 a 225mm<sup>2</sup>, en un número comprendido entre 9 a 10 verrugas presentando una respuesta positiva, presentaron eventos adversos comprendidos entre el 58.3 al 62.1%

Para Arany et al., 1999 la intervención de Imiquimod al 5% aplicado tópicamente a pacientes con verrugas, la población en estudio fue de 19 pacientes se aplicó el producto a 16 y 3 con el placebo, en dosis de tres veces por semana durante un máximo de 16 semanas, la reducción del 75% del área total de las verrugas fue del 100%. Se concluye que el Imiquimod al 5% tiene una adecuada eficacia en pacientes masculinos y femeninos presentando una respuesta positiva en la reducción del 75%.

Toda la información obtenida fue recogida en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, utilizando diferentes variables, entre las que se encontraron, el autor, la fecha de publicación, el tipo de estudio, el país de origen, intervención, eficacia de la terapia en los pacientes estudiados.

**Tabla 2.** Síntesis cualitativa de los resultados de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.

Autores	Año	País	Titulo	Tipo de estudio	Intervención	Resultados
Beutner, et al	1998	Estados Unidos	Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod)	Ensayo clínico aleatorizado	Imiquimod 5% 3 v x sema x 8 sem	<p>Luego de tratar, las verrugas el 37% (19 de 51) de los pacientes tratados con imiquimod y del 0% (0 de 57) del grupo de placebo desaparecieron por completo (<math>p &lt; 0,001</math>). Se observó una reducción del área inicial de la verruga del 80 % o más en el 62 % de los pacientes tratados con imiquimod (28 de 45) y en el 4 % del grupo de placebo (2 de 50) (<math>p &lt; 0,001</math>); Se mostró una reducción del 50 % o más en el área de la verruga en el 76 % de los pacientes tratados con imiquimod (34 de 45) y en el 8 % de los que recibieron placebo (4 de 50) (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Los pacientes tratados con imiquimod cuyas verrugas desaparecieron por completo y que finalizaron el período de seguimiento de 10 semanas, el 19% (3 de 16) experimentó recurrencia de las verrugas. Los síntomas y signos asociados con las reacciones inflamatorias locales incluyeron picazón (54,2%), eritema (33,3%), ardor (31,3%), irritación (16,7%), sensibilidad (12,5%), ulceración (10,4%), erosión (10,4%). y dolor (8,3%).</p>

Komericki, et al	2011	Austria	Efficacy and Safety of Imiquimod Versus Podophyllotoxin in the Treatment of Anogenital Warts	Ensayo clínico aleatorizado o abierto.	<p>Imiquimod 5% 3vx sem hasta que las verrugas desaparezcan por completo o por un período máximo 16 sem.</p> <p>Podofilotoxina a 2 veces, 3 días consecutivos por sem hasta que las verrugas desaparecieron por completo, o durante un</p>	<p>Las tasas de eliminación de las verrugas basales entre los grupos de tratamiento fueron del 72 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 52 %–86 %) en el grupo de podofilotoxina y del 75 % (IC del 95 %, 53 %–98 %) en el grupo de imiquimod. Estadísticamente, las tasas de eliminación fueron idénticas (P 1).</p> <p>Las diferencias en los efectos secundarios entre los grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas (P 0,24)</p>
------------------	------	---------	--	--	--	---

					período de 4 semanas.	
Arany,etal	1999	Estados unidos	Enhancement of the innate and cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%	Ensayo clínico aleatorizado a doble ciegas	Imiquimod 5% comparado con Placebo 3 v x sem x 16 sem	Todos los pacientes tratados con imiquimod tuvieron una reducción del 75% en el área total de la verruga, mientras que sólo uno de tres pacientes tratados con placebo tuvo una reducción similar.
Rosen, et al	2015	Estados Unidos	Imiquimod Cream 2.5% and 3.75% Applied Once Daily to Treat External Genital Warts in Men	Estudio multicéntrico aleatorizado a doble ciegas	Imiquimod al 3,75 % Imiquimod 2,5% Placebo 1 vez x d eliminación completa o hasta las 8 sem.	Los resultados indicaron que las nuevas formulaciones de Imiquimod son beneficiosos en el tratamiento de verrugas genitales en hombres.  Estudio 1 ITT Imiquimod 3,75% n=183 20% Imiquimod 2,5% n= 168 13 % Placebo n= 96 4%  Estudio 1 PP Imiquimod 3,75% 24% Imiquimod 2,5% 16% Placebo 6%  Estudio 2 ITT Imiquimod 3,75% n=183 17 % Imiquimod 2,5% n= 168 15 %

					Eliminación completa x 12 sem adicionales.	<table border="0"> <tr> <td>Placebo</td> <td>n= 96</td> <td>4 %</td> </tr> <tr> <td>Estudio 2 PP Imiquimod 3,75%</td> <td>n= 183</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>Imiquimod 2,5%</td> <td>n= 168</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>n= 96</td> <td>6%</td> </tr> </table>	Placebo	n= 96	4 %	Estudio 2 PP Imiquimod 3,75%	n= 183	20%	Imiquimod 2,5%	n= 168	19%	Placebo	n= 96	6%
Placebo	n= 96	4 %																
Estudio 2 PP Imiquimod 3,75%	n= 183	20%																
Imiquimod 2,5%	n= 168	19%																
Placebo	n= 96	6%																
Baker, et al	2011	Estados Unidos	Imiquimod 3.75% Cream Applied Daily to Treat Anogenital Warts: Combined Results from Women in Two Randomized, Placebo-Controlled Studie	Ensayo Clínico aleatorizado	<p>Imiquimod 2,5%</p> <p>Imiquimod 3,75% con Placebo aplicadas 1v QD</p> <p>eliminación completa o un máximo de 8 sem.</p>	<p>Para el placebo, imiquimod 2,5% y 3,75%, respectivamente, se logró la eliminación completa de todas las verrugas en el 14,2%, 28,3% y 36,6% de las mujeres (intención de tratar, P = 0,008 imiquimod 2,5% y P &lt; 0,001 3,75). % versus placebo).</p> <p>Los cambios medios en el recuento de verrugas fueron -10,7%, -50,9% y -63,5% (por protocolo, P &lt; 0,001 cada activo versus placebo) y las tasas de interrupción relacionadas con la seguridad fueron 0,9%, 1,4% y 2,3%.</p>												
Edwards, et.al	1998	Estados Unidos	Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts	Ensayo Clínico aleatorizado	<p>Imiquimod 5%</p> <p>Imiquimod 1%</p> <p>Placebo</p>	<p>Eficacia</p> <p><b>Mujeres</b></p> <table border="0"> <tr> <td>Imiquimod 5%</td> <td>33/46</td> <td>72%</td> </tr> <tr> <td>Imiquimod 1%</td> <td>17/45</td> <td>38%</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>8/40</td> <td>20%</td> </tr> </table>	Imiquimod 5%	33/46	72%	Imiquimod 1%	17/45	38%	Placebo	8/40	20%			
Imiquimod 5%	33/46	72%																
Imiquimod 1%	17/45	38%																
Placebo	8/40	20%																

					3vx sem x 16 sem hasta que desapareciera Seguimiento 12 semanas	<b>Hombres</b> Imiquimod 5% 21/83 33% Imiquimod 1% 4/57 7% Placebo 3/60 5%
Gilson, et al	2020	Inglatera	Imiquimod versus podophyllotoxin, with and without human papillomavirus vaccine, for anogenital warts: the HIPvac factorial RCT	Estudio randomizado controlado multicéntrico	Imiquimod + Vacuna Podofilotoxina + Vacuna Imiquimod + Placebo Podofilotoxina + Placebo Por 16 semanas	Eficacia Imiquimod + Vacuna 56% Imiquimod + Placebo 54% Podofilotoxina+ Vacuna 70% Podofilotoxina + Placebo 56%  Para el imiquimod versus podofilotoxina fue de 0,98 (intervalo de confianza del 95%: 0,54 a 1,78) y para la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano versus placebo fue de 1,39 (95% intervalo de confianza 0,73 a 2,63). La podofilotoxina más la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano no tuvo una rentabilidad concluyente en comparación con la podofilotoxina sola.
Trofatter, et.al	2002	Estados Unidos Canadá	Increased frequency of dosing of imiquimod 5% cream in the treatment of	Ensayo clínico aleatorizado o fase II	Imiquimod al 5% 2 v al día.	2 veces por día (n= 32) 20 63% 1 vez por día (n= 32) 23 72% 3 veces por sem (n=26) 10 62%

			external genital warts in women		1v por día hasta eliminación completa o hasta 16 sem. Período de observación 4 sem.	Este estudio confirmó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de la crema de imiquimod al 5% en la eliminación de verrugas genitales con una mayor frecuencia de dosificación en mujeres, y reiteró que el régimen de dosificación recomendado es tres veces por semana hasta la eliminación de las verrugas o hasta por 16 semanas.
Gollnick, et.al	2001	Estados Unidos Canadá	Safety and, efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day	Ensayo clínico multicéntrico fase II	Imiquimod 5% en Hombres no circuncidados 3 v x sem 1v x día por 16 sem	Imiquimod 5% 3 vez x semana Semana 16 21/34 61,8% Imiquimod 5% 1 vez x día Semana 16 17/30 56,7% No hubo diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de la crema de imiquimod al 5% en la eliminación de verrugas genitales con una mayor frecuencia de dosificación en mujeres y reiteró que el régimen de dosificación recomendado es tres veces por semana hasta la eliminación de las verrugas o durante un máximo de 16 semanas.
Aricano, et al	2004	Turquía	Topical Imiquimod 5% Cream in External Anogenital	A Randomized,	Imiquimod 5% 3v x sem comparado	Eficacia 69,7% mujeres 54,5% hombres



			Warts: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Double-Blind, Placebo-Controlled Study	con Placebo, por 12 sem. Después del tratamiento, monitoreados regularmente por 6 meses	
Garland, et al.	2006	Australia	An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women	Ensayo Piloto de Fase II Abierto Aleatorizado	Imiquimod al 5% 3 veces por semanas valoración a : 4 semanas 8 semanas 12 semanas 16 semanas	ITT 4 sem 40,0% 8 sem 48,4% 12 sem 39,3% 16 sem 51,6% PP 4 sem 52,4% 8 sem 50,0 % 12 sem 52,4% 16 sem 60,9%
Fife, et al.	2001	Estados Unidos	Treatment of External Genital Warts in Men Using 5% Imiquimod	Ensayo Clínico Aleatorizado	Imiquimod 5% 3 v x sem 1 v x d	Eficacia Imiquimod 5% 3 v x sem 35% Imiquimod 5% 1 v x día 28% Imiquimod 5% 2 v x día 24%

			Cream Applied Three Times a Week, Once Daily, Twice Daily, or Three Times a Day		2 v x d 3 v x d Por 16 sem	Imiquimod 5% 3 v x día 27%
Sauder, et al.	2002	Estados Unidos Canadá	Topical Imiquimod 5% Cream as an Effective Treatment for External Genital and Perianal Warts in Different Populations	Ensayo Clínico Aleatorizado	Imiquimod 5% con Placebo 3v x sem hasta que se eliminó la verruga o hasta la semana 16	Eficacia Mujeres Imiquimod al 5% 72% Hombres Imiquimod al 5% 33%

Elaboración propia.

La tabla 2, muestra los estudios seleccionados para realizar la revisión sistemática. La totalidad de ellos representan ensayos clínicos estandarizados. Este tipo de investigaciones, tienen como característica fundamental que implementan los métodos necesarios para probar la eficacia y seguridad de un tipo específico de fármaco como es el Imiquimod.

En el caso de la eficacia de medicamento objeto de estudio el Imiquimod, los ensayos analizados muestran como este medicamento fue probado en diferentes tipos de pacientes y cada uno de ellos mostro efectividad en su uso, lo cual tuvo igual manifestación tanto en hombres como en mujeres.

Los resultados obtenidos por cada uno de los estudios muestran la frecuencia de curación de la enfermedad en un sexo y el otro, lo cual, resulta muy importante teniendo en cuenta las diferencias anatomopatológico que existen entre ambos sexos, y que determinan el porcentaje de curación, así como la rapidez de resolución del cuadro clínico, resultando el mayor porcentaje para el sexo masculino.

Así mismo, este estudio explica que los resultados plasmaron que la totalidad de los saberes se efectuaron en Estados Unidos, solo uno en Canadá y el otro en Francia y Alemania, lo que facilita esclarecer que es en Estados unidos donde se han realizado una elevada proporción de terapias para emplear el imiquimod no solo como un modulador de la respuesta inmune, sino también como la terapia de elección para erradicar a las verrugas genitales.





CONTEXTO	5. Describa el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
PARTICIPANTES	6. a) Estudio transversal: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

	b) Estudio de casos y controles: para estudios emparejados, indique los criterios de emparejamiento y el número de controles por caso.	1			1		1	1	1	1	1	1	1	1
VARIABLES	7. Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede,	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1

		proporcione los criterios diagnósticos													
FUENTES DE DATOS/MEDICIÓN	DE	8* Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describa la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
SESGOS		9. Describa cualquier esfuerzo para abordar posibles	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1











	claro qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron.													
OTROS ANÁLISIS	17. Informar sobre otros análisis realizados (de subgrupos e interacciones y análisis de sensibilidad)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DISCUSIÓN														
RESULTADOS CLAVE	18. Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1
LIMITACIONES	19. Discutirlas	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1

	limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posible sesgo o imprecisión. Discutir tanto la dirección como la magnitud de cualquier sesgo potencial													
INTERPRETACIÓN	20. Dar una interpretación general cautelosa de los resultados teniendo en cuenta los objetivos, las limitaciones, la multiplicida	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1

	d de análisis, los resultados de estudios similares y otra evidencia relevante													
GENERABILIDAD	21. Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa) del estudio	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0		11
OTRA INFORMACIÓN														
FONDOS	22. Proporcione la fuente de financiación y el papel de los financiadores del estudio	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1

	presente estudio y, si corresponde, del estudio original en el que se basa el presente artículo.													
PUNTUACIÓN FINAL	21	20	16	19	18	18	19	20	19	17	18	17	21	



En la tabla 3, fueron descritos anteriormente los 22 Ítems de la Declaración de STROBE, cuyos dominios corresponden: título y resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y otra información.

Cada ítem representa un 1 punto; sí cumple tiene 1 punto y si no cumple 0 puntos. El dominio de los métodos son los que abarcan la mayor parte de los ítems con 9 de puntuación. Seguido de los resultados con cinco puntuaciones.

Continúa con la discusión con tres puntuaciones; y, otra información con una puntuación. Si un archivo registra 1 en todos los ítems, tiene una puntuación de 22, es decir clasifica con el 100%. Si tiene >16 ítems clasifican con >70% y son suficientemente reportados.

El puntaje que alcanzó cada uno de los autores en la evaluación de la certeza metodológica es la siguiente:

Autores como Rosen. Beutner y sus colaboradores, obtuvieron las mejores calificaciones debido a la calidad de estructuración de los resultados, así como a la forma en que se realizó el método de investigación aplicado que posibilitó la comprobación de la eficacia del fármaco. (8)

Por su parte, Lacey, Frank Sandmann y sus colaboradores obtuvieron el mismo valor en su evaluación cuestiona está relacionada con la claridad de expresión de los resultados los que a su vez dieron respuesta a los objetivos propuestos. (9)

Al respecto, el resto de los autores obtuvo valores elevados en su evaluación como resultado de que los ensayos clínicos aleatorizados son un tipo de investigación muy bien estructurada y con elementos fidedignos en sus resultados.

## **6. DISCUSIÓN**

Con relación a la concentración del imiquimod los resultados de los ensayos clínicos exponen que la mayor resolución fue del 5% para una resolución del 80% de los pacientes, lo anterior ejecutando un análisis global de este tipo de tratamiento.

En una investigación elaborada por Revenga Arranz en el 2001, se determinó que muchas de las lesiones originadas por el papiloma virus no fue viable, inclusive solamente la aplicación de medicamentos para la terapia de la enfermedad entre los que se encontraba el

imiquimod, sino que, además, implicó el uso de procedimientos terapéuticos como la crioterapia con nitrógeno líquido, electrocoagulación, laserterapia, difenciprona, entre otros. (10)

Sin embargo, Diamantis et al. 2008, expresa que el tratamiento intermitente con el Imiquimod al 5% resuelve de manera trascendental el cuadro clínico de las verrugas genitales, a pesar de que, se describe, la aparición de una importante dispersión de datos que oscilan entre el 9% y el 22% relatando una irregularidad del 19% a los 3 meses, y del 23% a los 6 meses. (10)

Por lo que las probabilidades de reaparición se relacionan con la proporción del virus en sangre, puesto que una carga elevada traerá como consecuencia una mayor incidencia de la enfermedad, puesto que debe aplicarse entonces una proporción alta de la dosis del medicamento. (11)

No obstante, en los pacientes que no aparezca la remisión completa del cuadro clínico, las verrugas persistentes pueden tratarse con terapia de tipo quirúrgica, de todas formas, este tipo de patología siempre va a requerir de un seguimiento a largo plazo de 2-7 años. Es importante considerar que los tratamientos con imiquimod resultan disimiles y la eficacia del medicamento es comprobada en función de las dosis tipo de terapia conjunta, así como de una manera muy cambiantes. (12)

Lo anterior se pudo comprobar con una población de 943 pacientes donde se observa una respuesta global del 65,5% y donde además se separa en mujeres el 75,5% y en hombres el 56,9%, existiendo la tasa de recidivas a los 3 meses del 8,8% y a los seis del 23%. (13)

De la misma forma en el estudio antes mencionado se determinaron cuales podían ser las reacciones adversas que ocasionaba el Imiquimod en los pacientes La reacción adversa local más frecuente fue el eritema, que se mostrándose en el 67% de los pacientes. (14)

Por otro lado, Baya et al. 2013 efectuaron un estudio semejante en 50 pacientes conocidos que a su vez tenían terapia con el Imiquimod y otras 23 con técnicas destructivas, punteando una incidencia de recidivas 6 veces menor en las tratadas con Imiquimod, siendo de un 7,6% frente al 43,5%. (15)

La curación de las pacientes atendidas con la terapia en la forma tópica fue del 78%, coexistiendo el 22% sacadas del estudio porque no concluyeron el ciclo asignado para tratar la enfermedad. (16)

Los autores detectaron la asociación de CIN y condilomas, en el 15% de las pacientes VIH negativas, y en el 71% de las VIH positivas, y la asociación de VIN en el 8,5% en VIH negativas y el 21,5% en las seropositivas. (16)

Moore et al,2013 en una revisión sistemática cuantitativa, manifiestan que en enfermos con VIH negativos la resolución del cuadro fue del 51% de las pacientes tratadas con Imiquimod frente a un 6% tratadas con placebo. (17)

Ese comportamiento anterior, tuvo muestras mayormente satisfactorias para las representantes del sexo femenino donde se curaron el 72%, frente al 37% en los hombres. Inclusive fue observada una disminución del área de la verruga al menos en el 50% en las enfermas tratadas, y las verrugas desaparecieron y no recurrieron en el 37%. (18)

Diamantis et al., 2015 tras una revisión de varios estudios, describen la actividad del tratamiento con un rango que oscila entre el 50- 71% de los pacientes con dispersión total de los condilomas. (18)

Los factores que determinan que no desaparezcan en su totalidad o también que la respuesta al tratamiento resulte reducida, son la superficie de los condilomas, por supuesto a mayor superficie más problemas para que haya una respuesta adecuada, y la queratinización. (18)

Otros de los elementos que hay que tener en cuenta con relación a la eficacia, es que la respuesta al tratamiento se realiza entre las 4 y 8 semanas, comenzando a reducirse la superficie de forma considerable; si no se realiza en esta época la reducción del condiloma, el tratamiento será ineficaz, circunstancia que hemos observado en el grupo estudiado por nosotros y que también es referido por otros grupos de trabajo. (19)

A pesar de todos estos parámetros, hay que tener en cuenta que como los tratamientos son realizados por la propia paciente, pueden existir circunstancias, como la forma y dificultad de aplicación según la localización de las verrugas, cantidad de producto utilizada y el miedo de la respuesta adversa, que pudieran modificar los resultados. (19)

Así mismo, se ha valorado la respuesta al tratamiento con Imiquimod en las neoplasias intraepiteliales de vulva, pene y ano, asociadas a condilomas, o bien como patología aislada en la vulva. (20)

Las respuestas medias completas fueron del 51% en las neoplasias intraepiteliales de alto grado, mientras que en el 25% no se apreciaron remisiones completas de las lesiones y

volvieron a aparecer después del tratamiento en el 16%. Aunque los resultados son prometedores, no existen estudios comparativos para valorar su eficacia contra las formas tradicionales de tratamiento. (20)

Por su parte, en lo que respecta a la forma farmacéutica, la crema arrojó importantes y satisfactorios resultados, resaltando que este tipo de forma de administrar el medicamento facilita la no ocurrencia de reacciones adversas de tipo hipersensibilidad, recordando que esta es una zona muy sensible, estructura en un 90% por tejido epitelial y conectivo lo que aumenta de manera considerable la posibilidad de aparición de urticaria y dermatitis atópica, elementos que solo fueron registrados en una investigación de las analizadas. (21)

Por otra parte, en la investigación titulada *The genital warts constitute a benign process which appears on young people and it is produced by the HPV. In the course of several years different technics have been used with the goal of settling these kinds of lesions in a fast and safe way*, realizada por, el autor hace referencia al tratamiento a pacientes del sexo femenino que padecían de Papiloma virus Humano y que tomaban en consideración para su terapéutica numerosos aspectos importantes entre los que se encuentran, la utilización de tratamientos combinados con Imiquimod y moduladores de la respuesta inmune lo que primariamente mejora el cuadro clínico de las enfermas. Por otro lado, es importante considerar en este estudio lo siguiente. (22)

Se han incluido 112 pacientes mujeres, con edades comprendidas entre los 18 y los 39 años, que fueron atendidas por exhibir condilomatosis vulvo perineal. Se excluyeron 7 con grandes masas de condilomas. Así mismo no se incluyeron pacientes gestantes, y las que eran VIH positivos se atendieron para otro estudio específico. (22)

Todas las enfermas del estudio fueron sometidas a exploración ginecológica completa que incluía exploración clínica de genitales internos, junto con técnicas de imagen y exploración reglada del tracto genital inferior con: citología triple toma, recogida de muestra para genómica PCR mediante CLART HPV 2 y exploración colposcópica para cérvix y vagina después de pincelar con ácido acético al 5% y posterior aplicación de lugol. (22)

Para la exploración vulvo-perineal, se trajo la prueba de Collins (pincelación con azul de toluidina al 1% y posterior limpieza con ácido acético al 1%). Se realizó exploración vulvoscópica en todas las pacientes, recogiendo en el correspondiente protocolo, los siguientes parámetros: localización de los condilomas, tamaño de estos, así como número de ellos. (23)

Por otra parte, en el 2015 la infección por el Virus del Papiloma Humano es una afección alta prevalente a nivel mundial y uno de sus resultados es la verruga genital externa o condiloma genital. El procedimiento de estas lesiones ha sido de forma tradicional difícil, debido a la alta recurrencia de las lesiones. Se revisan los aspectos más novedosos del tratamiento de las verrugas genitales. (24)

Las sincatequinas y una nueva formulación de Imiquimod al 3,75% destacan como las medicaciones más novedosas, mientras que la terapia fotodinámica necesita de evidencia científica como para recomendar su uso rutinario. (25)

Las vacunas profilácticas y terapéuticas resultan tener un enorme potencial, no obstante, estos estudios están en fase inicial de ensayos clínicos. Resulta indudable que estas investigaciones abarcan un número elevado de pacientes, a los cuales se les aplica una dosis fija a intervalos fijos y por tiempo prolongado, con lo cual se mide la eficacia y seguridad de estos compuestos. (26)

Con lo anterior se demuestra que el imiquimod es un fármaco modificador de la respuesta inmune que provoca la producción de alfa-interferón, TNF, IL-1, IL-6, IL-8 y otras citoquinas. En este caso para tratar las verrugas genitales se aplica 3 veces por semana (lunes, miércoles, viernes) durante un máximo de 16 semanas. (27)

En la actualidad en España, imiquimod solamente está comercializado en forma de crema al 5% (Imunocare 5%). Se encomienda la autoaplicación nocturna por parte del propio paciente sobre la piel limpia. Existe una segunda formulación al 3,75% (Zyclara) que se emplea una vez al día durante 8 semanas, no obstante, solamente tiene por el momento aprobada en ficha técnica la indicación para el tratamiento de la queratosis actínica. (27)

Empero, es de prever que se acreciente la indicación al tratamiento de las verrugas genitales, como acontece en otros países. Existen numerosos ensayos clínicos que demuestran que el imiquimod 5% en crema es un tratamiento eficaz en el aclaramiento de las verrugas genitales. (28)

Entre el 72 y el 84% de los pacientes presentan alguna respuesta, que es completa entre el 40-70%, con recidivas entre el 13-19%. Se describen recurrencias entre el 6-26%. (28)

Respecto al imiquimod 3,75% crema, 2 ensayos clínicos demuestran su eficacia frente a placebo, con un aclaramiento completo en el 36,6% de los pacientes. Algunos pacientes exhiben efectos adversos durante el procedimiento, existiendo la inflamación local (enrojecimiento, eritema, erosiones, ulceración y vesículas). (29)

Como reacciones adversas relacionadas con el tiempo de exposición se han encontrado la cicatrización excesiva, la fimosis, los trastornos de la pigmentación y el liquen escleroatrófico. (29)

La absorción sistémica es mínima, a pesar de lo cual, en algunos casos pueden aparecer síntomas similares a la gripe, incluyendo cefalea, astenia, mialgias y náuseas. (29)

Si bien los estudios en animales no han mostrado teratogenicidad y existen casos aislados en los que se han tratado condilomas con imiquimod en el embarazo, no se recomienda su uso durante la gestación y la lactancia. (29)

## **7. Fortalezas.**

La revisión sistemática realizada, representa una potencialidad dentro de la esfera investigativa puesto que resume de manera científica el conjunto de elementos fundamentales, que tienen que ver con el tratamiento de las verrugas genitales con el imiquimod.

Este tipo de enfoque de las ciencias utiliza con gran frecuencia al método lógico histórico, lo que a su vez potencializa el avance del conocimiento científico, y brinda una base sólida para la toma de decisiones en la práctica clínica y la formulación de políticas de salud.

Por otro lado, cada uno de los estudios incluidos es utilizado como una herramienta básica para fundamentar la utilización del imiquimod como un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de las verrugas genitales, posibilitando resolver el problema de salud de grandes masas poblacionales y de los individuos en particular.

Finalmente, la elevada puntuación alcanzada por los 13 estudios catalogados como ensayos clínicos estandarizados, es una base importante para contar con evidencia suficiente para desarrollar los diferentes métodos empíricos aplicados entre los que se encuentran, la observación, la revisión bibliográfica, la experimentación entre otros, obteniéndose una información alta confiabilidad y contribuyendo a la realización de otros estudios similares, inclusive con aplicaciones terapéuticas diferentes de este medicamento.

## **8. Limitaciones**

La investigación presenta algunas limitaciones, estas están relacionadas con la imposibilidad de contar con un ensayo clínico donde se utilizará el medicamento en diferentes concentraciones en un mismo grupo etario.

Todos los pacientes no fueron diagnosticados a la vez, por lo que la eficacia terapéutica debió estar relacionada con el periodo de tiempo, entre contraer la enfermedad y realizar tratamiento.

No se logró comparar las variables entre los estudios incluidos. Esto significa que no se pudo llevar a cabo un análisis cuantitativo de los datos para obtener estimaciones de efecto más precisas.

La información de esta investigación todavía no ha sido registrada en ninguna base de datos de literatura científica por lo que no se cuenta con un número de registro para obtener la información que ella incluye.

En relación a las fuentes de apoyo financiero con las que se contaron para la realización de esta investigación, las mismas estuvieron marcadas por el autofinanciamiento, de los autores que participaron en la investigación y por consiguiente no existieron conflictos de intereses para realizar el trabajo.

Por otra parte, la disponibilidad de los datos, así como de los artículos que formaron parte de la investigación, se encuentran plasmados en el cuerpo del trabajo, cuestión fundamental para que otros autores cuenten con las bases científico-metodológicas para realizar nuevas investigaciones relacionadas con fármacos que puedan tener nuevos usos para otras investigaciones.

## **9. Conclusiones**

El Imiquimod, resulto ser un fármaco de elevada importancia dentro de los tratamientos para la eliminación de las verrugas genitales, producto de una mejor respuesta de los pacientes en comparación con otros medicamentos.

El uso del fármaco objeto de estudio demostró su elevada seguridad y eficacia en cada uno de los ensayos clínicos aleatorizados y estandarizados que fueron analizados, no siendo importante la concentración de este, sin embargo, si su forma farmacéutica.

La descripción de cada uno de los elementos de los ensayos clínicos implementados representó un pilar extraordinario en el fundamento de la continuidad de utilización de estos medicamentos.

## 10. Financiamiento

Este estudio, fue financiado por la Universidad Central del Ecuador, mediante una beca en Ciencias de la Salud, en el convenio internacional con la Universidad de Sao Paulo Brasil.

## 11. Conflicto de intereses

Los autores de esta investigación titulada: Evaluación de la Eficacia del Imiquimod en Verrugas Genitales. Una revisión narrativa con búsqueda sistematizada, declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## 12. Referencias Bibliográficas.

1. Eklund C, Forslund O, Wallin KL, Dillner J. Continuing global improvement in human papillomavirus DNA genotyping services: The 2013 and 2014 HPV LabNet international proficiency studies. *J Clin Virol.* 2018; 101: p. 74-85.
2. Barrios I, Benítez E, Rojas R, Zárate K, Lird M. Herramientas informáticas para el estudiante de medicina investigador. *Medicina Clínica y Social.* 2017; 1(2): p. 119-125.
3. Paolino G, Cantoresi F, Mercuri S, Cantisani C. Clinical evaluation and efficacy of Imiquimod 3.75% cream for the treatment of actinic keratosis, pigmented basal cell carcinomas, and actinic cheilitis. *Dermatol Ther.* 2020; 33(3): p. e13356.
4. Hammerl V, Parlar B, Navarini A, Gantenbein L, Văth H, Mueller S. Mucosal side effects in patients treated with topical imiquimod—a scoping review of the literature. *Dermatol Ther.* 2021; 34(1): p. e14355.
5. Tricco A, Lillie E, Zarin W, al e. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018; 169(7): p. 467-473.
6. Hernández-Muñoz AE, HMKMMMI. Características, ventajas y limitantes en las variantes metodológicas de los Casos y Controles: artículo de revisión narrativa. *Revista DIGITAL CIENCIA@UAQRO.* 2018; 11(1): p. 110-122.



7. Justesen T, Freyberg J, Schultz A. Selección de bases de datos y métodos de recopilación de datos en revisiones sistemáticas de investigación cualitativa sobre diabetes mellitus: un estudio exploratorio. *Metodología de investigación médica*. 2021; 21(1): p. 94.
8. Li L, Smith H, Atun R, Tudor Car L. Estrategias de búsqueda para identificar estudios observacionales en MEDLINE y Embase. *La base de datos. Cochrane de revisiones sistemáticas*. 2019; 3(3).
9. Salinas M. Sobre las revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura en Medicina. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2020; 36(1): p. 26-32.
10. Universidad de Chile. Biblioteca digital. [Online].; 2017. Available from: <http://www.uchile.cl/bibliotecas>.
11. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj*.; 372: n. 160. 2021.
12. Berstock JR, Whitehouse R. How to prepare and manage a systematic review and metaanalysis of clinical studies. *EFORT open reviews*, 4(5). 2019;; p. 213-220.
13. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*, 18(2). 2022;; p. e1230.
14. Salud BVe. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS. 2023.
15. Rahmani N, Salehi A, Molavi Vardanjani H, Marzban M, Behbood A. Using STROBE checklist to assess the reporting quality of observational studies affiliated with Shiraz University of Medical Sciences, and its correlates: a scientometric study from Iran. *Scientometrics*;122(2). 2020;; p. 989-1001.
16. Wagstaff A, Perry C. Topical imiquimod: A review of its use in the management of anogenital warts, actinic keratoses, basal cell carcinoma and other skin lesions. *Drugs*; 67(15). 2007;; p. 2187-2210.

17. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obst Gynecol*;189. 2003;; p. 3-11.
18. Jacobs A, Snaveley N, Markus J, Rosen T. Vasodilatory adverse events associated with topical imiquimod 5 percent cream. *Dermatol Online J*.;14(4). 2008;; p. 14-16.
19. Taylor C, Masien M, KM. A case of severe eczema following use of Imiquimod 5% cream. *Sex Transm Infect*;82 (3). 2006;; p. 227-228.
20. Beutner K, Tynning S, Trofeller K. Imiquimod a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrobial Agent And Chemot.*;42(4). 1998;; p. 789-794.
21. Brodell L, Mercurio M, Brodell R. The diagnosis and treatment of human papillomavirus mediated genital lesions. *Cutis*;79(4). 2007;; p. 5-10.
22. Schofer H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. *Br J Dermatol*;157. 2007;; p. 52-55.
23. Hober D, Ajram L, Chehadeh W, Lazrek M, al e. Mechanisms of imiquimod indirect antiviral activity. *Ann Biol Clin*;63(2). 2005;; p. 155-163.
24. Carrasco D, Vander Straten M, Tynning S. Treatment of anogenital warts with Imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions. *J Am Acad Dermatol* ;47(4 Suppl). 2002 Oct;; p. S212-6.
25. Petrosky E, Bocchini J, Hariri S, Chesson H, Curtis CSM, Unger E, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 27;64(11). 2015 Mar;; p. 300-4.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 28;59(20). 2010 May;; p. 626-9.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on

- Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*;60(50). 2011 Dec 23;: p. 1705-8.
28. Van Dyne E, Henley S, Saraiya M, Thomas C, Markowitz L, Benard V. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 1999- 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*;67(33). 2018 Aug;: p. 918–924.
29. Padilla-Espana L, Bosco Repiso-Jiménez J, Abitei C. Lesiones pseudoverruosas vulvares de reciente aparición. *Actas Dermosifiliogr*;109(1). 2018 Enero - Febrero ;: p. 65-66.

### **13. Anexos**

#### **Anexo 1**

Estrategia de búsqueda

#### **PubMed.**

("Condylomata Acuminata"[MeSH Terms] OR "Condylomata Acuminata"[All Fields] OR "GENITAL WARTS"[All Fields] OR "HPV"[All Fields] OR "Human Papillomavirus Viruses"[MeSH Terms]) AND ("imiquimod"[MeSH Terms] OR ("imiquimod"[MeSH Terms] OR "imiquimod"[All Fields])) AND ("randomized clinical trial"[All Fields] OR "clinical trial"[All Fields] OR "randomized controlled trials"[All Fields]) Se encontraron un total de 85 artículos.

#### **Lilacs**

Estrategia de búsqueda: (("Condylomata Acuminata" or "genital warts") AND imiquimod)  
Número de artículos: 19 Link de la búsqueda:

#### **Embase**

Estrategia de búsqueda: ('condylomata acuminata'/exp OR 'condylomata acuminata' OR 'genital warts'/exp OR 'genital warts') AND ('imiquimod'/exp OR imiquimod) AND [controlled clinical trial]/lim AND [1998-2022]

Número de artículos: 44 Búsqueda: los títulos de los artículos están de la página 2 hasta la 10

#### **Cochrane**

Estrategia de búsqueda: (("Condylomata Acuminata" or "genital warts") AND imiquimod)  
Número de artículos: 70

Búsqueda: los títulos de los artículos están de la página 11 hasta la 73.

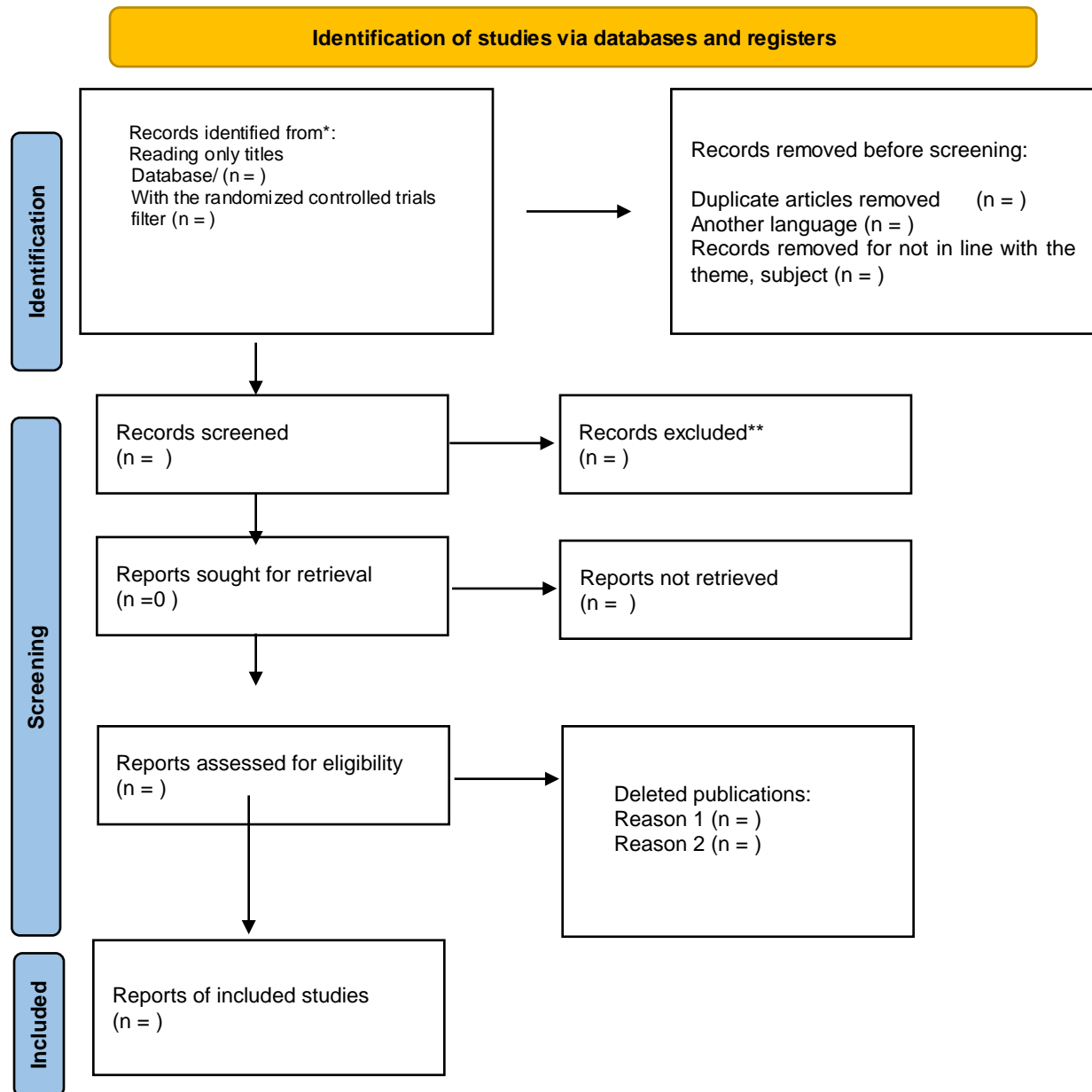
#### **Scopus**

Estrategia de búsqueda: ('condylomata acuminata'/exp OR 'condylomata acuminata' OR 'genital warts'/exp OR 'genital warts') AND ('imiquimod'/exp OR imiquimod) AND [controlled clinical trial]/lim AND [1998-2022]

Número de artículos: 139

## Anexo 2

### Identificación de estudios a través de bases de datos y registros



**Adaptado:** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>