

Eficacia terapéutica de imiquimod al 5% en crema en el tratamiento de verrugas vulgares en el Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel “Dr. Huberto Bogaert Díaz” en pacientes de 12 a 18 años, durante el periodo septiembre-diciembre 2015.

MANUELA CONCEPCIÓN BURGOS GUZMÁN

Médico residente de segundo año de dermatología, IDCP-DHBD, Santo Domingo, República Dominicana.

SILVIA MARTE ABREU

Médico dermatólogo, Encargada del departamento de Criocirugía y Pediatría, IDCP-DHBD, Santo Domingo, República Dominicana.

Correspondencia: manuelaburgos13@gmail.com

Resumen. Las verrugas víricas son infecciones de la piel y/o mucosas causadas por virus de ADN, llamados papilomavirus (VPH). Estas son motivos de consulta común en dermatología. El imiquimod es una amina imidazoquinolina modificadora de la respuesta inmunitaria, que estimula la inmunidad celular innata y adquirida. Motivados por esto se decide comprobar la eficiencia terapéutica de imiquimod al 5% en crema en el tratamiento de verrugas vulgares en el IDCP-DHBD. Durante un período de 12 semanas fueron incluidos en el estudio y tratados un total de 15 pacientes entre 12 y 18 años. De estos, el 73.3% presentaba lesiones múltiples y un 26.7% lesiones únicas. El tamaño promedio de las lesiones fue de 12 mm. El número de aplicaciones fue de tres veces por semana. El 26.7% de los pacientes presentó una remisión completa de las verrugas al tratamiento, siendo las localizaciones más frecuentes en manos, cara y tronco respectivamente. Un 20% de los casos presentó hiperpigmentación en el área de aplicación como efecto secundario. Palabras claves: verrugas vulgares, papilloma, imiquimod.

Therapeutic efficiency of imiquimod 5% cream in the treatment of common warts in patients from to 12-18 years old in the Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel “Dr. Huberto Bogaert Díaz” during the period september-december 2015.

Summary. Viral warts are infections of the skin and / or mucous membranes caused by a DNA virus called papillomaviruses. These are a common cause in dermatologic consultation. Imiquimod is an imidazoquinoline amine modifier of the immune response, which stimulates the innate and acquired cellular immunity. Motivated by this we decided to test the therapeutic efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of common warts on the IDCP - DHBD. Over a 12 weeks period, a total of 15 patients between the ages of 12 and 18 years were included and treated in the study. Of these, 73.3% had multiple lesions and 26.7% had a single lesion. The mean lesion size was 12 mm. The number of applications was three times per week. 26.7% of the patients presented complete remission of the warts, the most frequent locations being in hands, face and trunk respectively. Twenty percent of the cases presented hyperpigmentation in the area of application. **Keywords:** common warts, papilloma, imiquimod.

INTRODUCCIÓN

Las verrugas víricas representan una causa común en la consulta dermatológica. Estas se definen como pequeñas neoformaciones hiperqueratóticas, benignas, generalmente causadas por el virus del papiloma humano (VPH), del cual se han descrito más de 200 serotipos diferentes. Aunque generalmente presentan una forma globular, su forma puede ser variable y excrecente.¹

Suelen clasificarse según su aspecto clínico y su localización en la piel o en las mucosas:²

Verruga común: Pápulas redondas u ovaladas de bordes netos, superficie rasposa y color grisáceo. Pueden aparecer en cualquier área cutánea, aunque las manos constituyen la zona más común. Habitualmente son lesiones múltiples o de gran tamaño, sobre todo en pacientes que padecen inmunodeficiencias.

Verrugas planas: Pápulas aplanadas del color de la piel normal o rosadas y con una superficie ligeramente descamativa. Son causadas, más frecuentemente, por los VPH de tipo 3, 10, 28 y 49. La zona corporal más comúnmente afectada es la cara y la cara anterior de las piernas.

Verrugas palmo-plantares: El tipo de VPH más común es el 1. Se caracterizan por pápulas endofíticas con una superficie queratósica que suelen ser dolorosas. Un dato clínico muy característico es la presencia de puntos negros en la superficie de las lesiones que corresponden a capilares dérmicos trombosados. Cuando aparecen múltiples verrugas plantares agrupadas se llaman “verrujas en mosaico” y plantean

una dificultad terapéutica importante. Las callosidades, que son el diagnóstico diferencial más importante, se caracterizan por un engrosamiento de la piel, con acentuación de los dermatoglifos y ausencia de esos “puntos negros”. Cuando una verruga plantar crece de forma indefinida o no responde a los tratamientos habituales, hay que plantear el diagnóstico diferencial con un tipo especial de carcinoma epidermoide llamado carcinoma cuniculatum.²

Con relación al tratamiento suelen ser un desafío, en donde se especula que la inmunidad natural está debilitada. Idealmente el tratamiento de verrugas extensas o sintomáticas en niños, debe estar enfocado en el aumento de la inmuno-respuesta local. Algunos estudios han investigado la eficacia del imiquimod al 5% tópico en el tratamiento de las verrugas vulgares, asociadas a los tipos 1, 2 y 4 de VPH.^{3,4}

Múltiples terapias se describen en el tratamiento de las verrugas vulgares, incluyendo podofilina, láser, exéresis quirúrgica, entre otros. Últimamente se ha comenzado a difundir el tratamiento en base a crema de imiquimod al 5% en forma de auto-aplicación por el paciente. El imiquimod es una amina imidazoquinolina modificadora de la respuesta inmunitaria, que estimula la inmunidad celular innata y adquirida. Es administrado tópicamente y cada gramo de crema contiene 50 mg de imiquimod. Un sobre contiene 12.5 mg en 250 mg de crema (5%), cantidad suficiente para cubrir un área de 20cm². El régimen recomendado consiste en la aplicación de la crema durante seis a diez horas en las noches y la frecuencia de su uso varía con la indicación de la patología.⁵⁻⁹

La absorción percutánea de este es mínima, se ha recuperado en orina y heces

menos del 0.9% de una dosis de 5mg marcada radioactivamente. Se desconoce el lugar en donde se metaboliza y también su grado de unión a las proteínas, en caso de que exista alguno.¹⁰

Imiquimod es un potente estimulador de la respuesta inmunitaria innata y adquirida; estimula a los receptores Tolllike (TLRs) en las células presentadoras de antígeno (macrófagos); agonista TLR-7/8 que induce la síntesis y producción de citocinas TH1: interferón, factor de necrosis tumoral, interleucina 6 (IL-6) y la IL-12. Además estimula otros elementos de la inmunidad innata como la activación de los linfocitos citotóxicos, de las células NK, secreción de óxido nítrico por los macrófagos, inducción de la proliferación y diferenciación de los linfocitos B, estimulación y producción de quemoquinas y moléculas de adhesión que atraen otras células inmunes.¹¹⁻¹³

Actúa sobre la inmunidad adquirida tanto en la respuesta humoral como en la celular, incrementando la actividad de la inmunidad celular en forma indirecta por estimulación de citoquinas TH1 tales como IFN- δ . Además inhibe parte de la respuesta humoral mediante inducción de INF- α el cual inhibe la producción de citocinas TH2: IL-4, IL-5.¹³

Asimismo, activa y potencia la migración de las células de Langerhans hacia los nódulos linfáticos regionales, presentando los antígenos a los linfocitos T memoria. La actividad antitumoral está dada por la disminución de la proliferación celular y un incremento en la expresión de TIMP-1 (inhibidor de la angiogénesis), así como un incremento de la susceptibilidad de los signos proapoptóticos.¹²

Está contraindicado el uso de imiquimod en pacientes con hipersensibilidad al mismo o a cualquiera de los excipientes de la crema. Imiquimod 5% crema puede exacerbar los procesos inflamatorios de la piel, deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades autoinmunes y en pacientes trasplantados. No se recomienda la utilización de imiquimod hasta que la piel se haya recuperado de cualquier tratamiento quirúrgico previo. La zona tratada debe protegerse del sol.⁸

OBJETIVOS GENERALES

Determinar la eficacia terapéutica de imiquimod al 5% en crema para el tratamiento tópico de verrugas vulgares en pacientes de 12 a 18 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de ambos sexos, entre 12 a 18 años, con diagnóstico clínico de verruga vulgar.
2. Presencia de más de 3 lesiones clínicamente evidentes.
3. Firma de consentimiento informado para el tratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que hayan recibido algún tratamiento para las verrugas anteriormente.
2. Pacientes inmunocomprometidos.
3. Verrugas localizadas en mucosa oral y/o nasal.

MATERIAL Y MÉTODOS

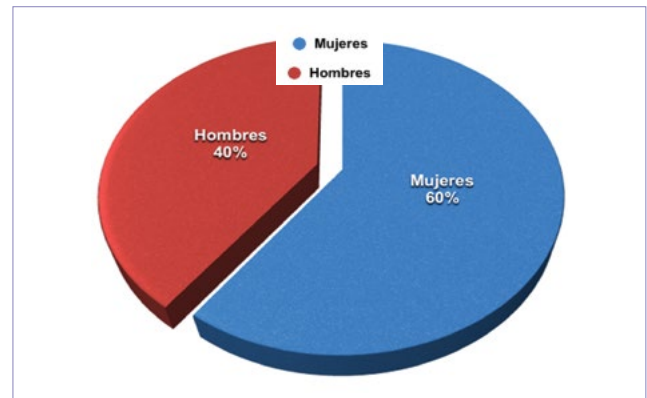
Se realizó un ensayo clínico terapéutico para evaluar la eficacia del imiquimod al 5% en crema para el tratamiento de verrugas vulgares en el Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel "Dr. Huberto Bogaert Díaz", en el periodo comprendido entre septiembre-diciembre 2015. La población estuvo constituida por 15 pacientes de 12 a 18 años de edad, que acudieron a la consulta clínica y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

En cuanto al modo de empleo del imiquimod, se realizó una aplicación una vez al día, 3 días a la semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes, o martes, jueves y sábado). Se debía dejar la crema sobre la piel durante 6 a 10 horas. El medicamento se utilizó por un periodo de 12 semanas.

RESULTADOS

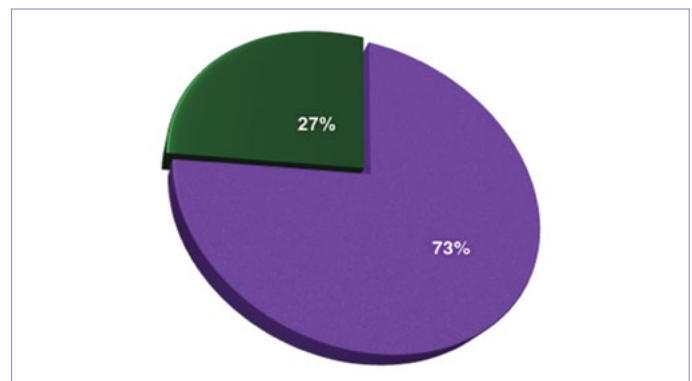
Durante un período de 12 semanas fueron incluidos en el estudio un total de 15 pacientes con un promedio de edad de 14,3 años (rango: 12-18 años); 9 de sexo femenino (60%) y 6 masculinos (40%). De estos, 11 presentaban lesiones múltiples (73,3%) y 4 (26,7%) lesiones únicas. *Gráfico 1 y 2.*

Gráfico 1. Distribución de los casos de verrugas vulgares tratados con imiquimod al 5% en crema, según el sexo



Fuente: Archivo clínico IDCP- DHBD

Tabla 2. Distribución de los casos de verrugas vulgares tratados con imiquimod al 5% en crema, según la eficacia terapéutica

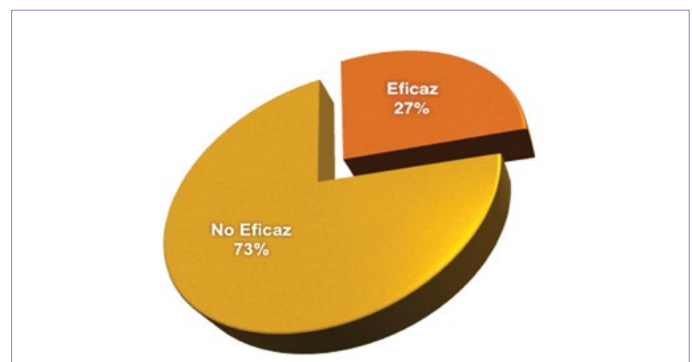


Fuente: Archivo clínico IDCP- DHBD

El tamaño promedio de las lesiones fue de 12 mm (rango: 4-20 mm). El número de aplicaciones fue de tres por semana.

El 26.7% (4 casos) de los pacientes, presentaron curación completa y en el 73% (11 casos) no hubo respuesta, siendo las localizaciones más frecuentes en manos, cara y tronco respectivamente. *Gráfico 3.*

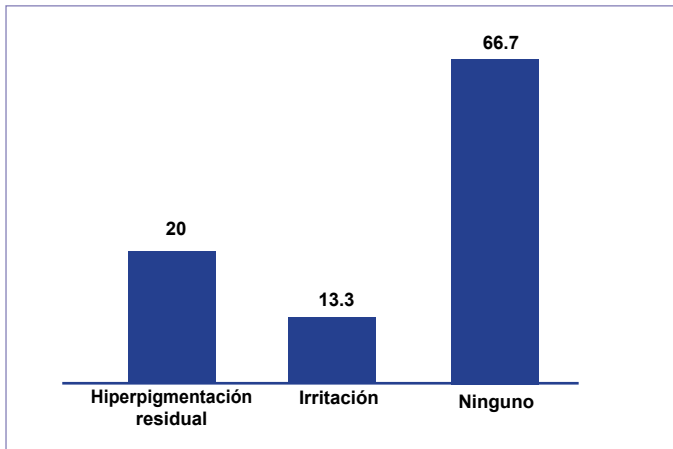
Tabla 3. Distribución de los casos de verrugas vulgares tratados con imiquimod al 5% en crema, según la eficacia terapéutica



Fuente: Archivo clínico IDCP- DHBD

En tres casos se presentó hiperpigmentación en el área de aplicación (20%), seguida por la irritación, presente en dos casos (13.3%), lo cual remitió espontáneamente

Tabla 4. Distribución de los casos de verrugas vulgares tratados con imiquimod al 5% en crema, según los efectos adversos



Fuente: Archivo clínico IDCP- DHBD

DISCUSIÓN

Imiquimod es un inmunomodulador que actúa inhibiendo la replicación del VPH permitiendo la regresión de las verrugas vulgares. Su acción se basa en la combinación de la activación de la inmunidad local por medio del interferón alfa y la activación de la inmunidad adquirida estimulando una respuesta inmune T dependiente.¹¹⁻¹³

Grussendorf-Conen y colaboradores en el año 2002 en Alemania, comprobaron que imiquimod tenía una efectividad del 88,9% de respuesta completa en el tratamiento de las verrugas vulgares en 18 infantes tratados cuando se utilizaba tres veces por semana por un mínimo de 16 semanas, pero que durante el seguimiento anual se evidenció un pequeño número de verrugas nuevas en un 14% de los casos. En nuestro estudio se encontró que el imiquimod fue eficaz solamente en un 26.7% cuando se realizaba la terapia con aplicación de tres veces por semana por 12 semanas y exclusivamente para las verrugas de pequeño tamaño. Cabe destacar que el tiempo de seguimiento de Grussendorf-Conen y colaboradores fue por dos años (media 5.8 meses), lo que podría explicar el éxito del tratamiento. Lo más razonable sería entonces utilizarla en lesiones pequeñas (menor 12 mm) evaluando la respuesta y la aparición de recidivas, y en caso que no se logre una remisión completa probar con otras terapias alternativas.⁷

Con relación a los efectos secundarios que se presentaron en nuestro estudio como es la hiperpigmentación en un 20%, seguida por la irritación, que se manifestó en un 13.3%. Sin embargo, en el año 2006, Festa y colaboradores establecen en su estudio que el efecto adverso más común es el eritema, seguido por la hipopigmentación, irritación y el prurito y en menor medida dolor, induración, ulceración, formación de escamas, vesículas e infección en la zona de aplicación.⁸

CONCLUSIONES

Al concluir nuestra investigación pudimos observar que el imiquimod no fue efectivo para la curación total de las verrugas vulgares, siendo eficaz únicamente en lesiones de pequeño tamaño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tarango V, Valderrama C, Romo C. Tratamiento tópico de verrugas filiformes múltiples en cara con 5-fluorouracilo más ácido retinoico. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2008; 36(3): 137-141
2. Ochoa F. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2014; 13(5): 308-315. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humano-desde-90380596>
3. Zheng ZM. Human Papillomaviruses. En: Yarchoan R (ed.). *Cancers in People with HIV and AIDS.* New York: Springer Science + Business Media;2014. p. 87-112.
4. Benuto ARE, Berumen CJ. Virus oncógenos: el paradigma del virus del papiloma humano. *Dermatol Rev Mex* 2009;53(5):234-242.
5. Mayo TT, Imtiaz R, Doan HQ, et al. Human Papillomavirus: Epidemiology and Clinical Features of Related Cancer. En: Hudnall SD (ed.). *Viruses and Human Cancer.* New York: Springer Science + Business Media 2014: 199-228.
6. Crosignani P, De Stefani A, Fara G, et al. Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination. *BMC Public Health.* Springer Science + Business Media 2013; 13(1): 642.
7. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(3):263-6.
8. Festa C, Guerra C. Uso de imiquimod en infantes. *Dermatol Pediatr Lat.* 2006; 4(3): 232-239. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dpl/v04n03/pdf/a11v4n3.pdf>
9. Chang Y, Madkan V, et al. Current and Potential Uses of Imiquimod. *South Med J.* 2005;98:913-19.
10. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R. *Dermatología 1ed.* Nueva York: Raven Press; 2004. p. 465-78.3.
11. Hengge U, Benninghoff B, et al. Topical immunomodulators-progress towards treating inflammation, infection, and cancer. *The Lancet.* 2001; 1: 189-198.
12. Schiller M, Metzke D, Luger TA, Grabbe S, Gunzer M. Immune response modifiers - mode of action. *Exp Dermatol.* 2006; 15: 331-341.
13. Tyring S, Conant M, Marini M, Van der Meijden W, Washenik K. Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol.* 2002; 41: 810-816.