

Tratamiento de verrugas múltiples con interferón alfa 2b subcutáneo. Estudio prospectivo en 23 pacientes

Treatment of multiple warts with subcutaneous interferon alfa 2b. A prospective study in 23 patients

María Eugenia Potin¹, Myriam Dahbar², Dante Chinchilla³, Mario Alberto Marini⁴, Miguel Ángel Allevato⁵

RESUMEN

Las verrugas son lesiones cutáneas y mucosas causadas por el virus papiloma humano. Su presencia puede generar un problema físico, estético, social e impedir al paciente la realización de actividades de la vida cotidiana.

En este trabajo realizamos un estudio experimental prospectivo en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 75 años, que consultaron al Servicio de Dermatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, desde enero de 2014 a julio de 2015, utilizando interferón alfa 2b subcutáneo para el tratamiento de verrugas múltiples refractarias a tratamientos previos. La cantidad de lesiones debía ser mayor a 10 verrugas por paciente y se evaluó la respuesta en total, parcial o nula. Se recolectaron datos de edad, género, topografía y morfología de las lesiones, síntomas asociados, antecedentes

previos y efectos adversos. Se realizó un seguimiento clínico, dermatoscópico e iconográfico semanal.

Se evaluó un total de 23 pacientes con una edad media de 25,91 años. De éstos, el 56,5% fue mujeres y el 43,5% varones. El 87% presentó verrugas vulgares, 47,8% verrugas peri y subungueales, 17,4% verrugas podales y 39,1% verrugas mixtas. La respuesta terapéutica luego de completado el tratamiento fue total en 56,5%, parcial en 39,1% y nula en 4,3% de los pacientes. Se presentaron efectos adversos en el 13% y, del total de los pacientes, presentaron una óptima respuesta los menores de 15 años de edad.

Palabras clave: verrugas múltiples, interferón subcutáneo
Dermatol. Argent. 2016, 22 (1): 27-32

ABSTRACT

Cutaneous and mucous warts are caused by the human papilloma virus. Their presence can create a physical and social problem, limiting the patient in performing activities of daily life.

In this study we performed a prospective pilot study in patients aged between 3 and 75 years, who consulted the Department of Dermatology at Hospital de Clínicas José de San Martín, from January 2014 to July 2015, using subcutaneous interferon alfa-2b for the treatment of multiple warts refractory to previous treatments. The number of lesions should be increased to 10 warts per patient and we evaluated the response in total, partial or nule. Data on age, gender, topography and morphology of lesions,

associated symptoms, prior history and adverse effects were collected. We conducted a weekly clinical, dermoscopic and iconographic up.

A total of 23 patients were evaluated with a mean age of 25.91 years. Of these, 56.5% were women and 43.5% men. 87% had common warts, 47.8 peri and subungual warts, 17.4% podal warts and 39.1% mixed warts. The therapeutic response after treatment was total in 56, 5%, partial in 39.1% and nule in 4.3% of patients. Adverse events occurred in 13% and of all patients, those with optimal response were those under 15 years old.

Key words: multiple warts, subcutaneous interferon.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (1): 27-32

¹ Residente de 3º año

² Jefa de Residentes

³ Médico de Planta

⁴ Profesor Consultor

⁵ Jefe de la División

División Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA, Argentina

Contacto del autor: María Eugenia Potin

E-mail: eugeniapotin@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 13/10/15

Fecha de trabajo aceptado: 11/03/16

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés

INTRODUCCIÓN

Las verrugas son lesiones cutáneas y mucosas causadas por el virus papiloma humano (HPV, sus siglas en inglés). Este virus pertenece a la familia de los *Papovaviridae*, incluida en el género *papillomavirus*, que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y son especie específicos, por lo que infectan al hombre, mamíferos y aves. Los HPV infectan sólo a seres humanos¹.

Son virus de tamaño pequeño, no encapsulados, con estructura icosaédrica y doble cadena de ADN circular. Tienen como blanco a las células de la capa basal del epitelio, a las que pueden llegar por efracción de la piel o mucosa. El ciclo vital del HPV tiene diferentes fases: al comienzo, el genoma puede permanecer latente durante mucho tiempo, en forma extracromosómica, sin producir lesiones celulares o bien puede integrarse al genoma de la célula y reproducirse durante el proceso de diferenciación de los queratinocitos².

La inmunidad celular y la innata son los factores más importantes en la resistencia del huésped, lo que puede certificarse por el infiltrado de células T y la necrosis celular que se observa en el sitio de regresión de las verrugas, así como en la participación de las células presentadoras de antígenos y la secreción de citoquinas proinflamatorias. La respuesta innata se manifiesta por la presencia de los receptores toll. Los fármacos inmunomoduladores son capaces de activar los receptores toll. La inmunidad específica contra el HPV incluye la formación de anticuerpos y de células T citotóxicas específicas³.

Los HPV comprometen piel y mucosas produciendo lesiones benignas llamadas verrugas, algunas de las cuales se mantienen subclínicas durante períodos prolongados de tiempo. Algunos tipos de HPV se han asociado con el desarrollo de procesos malignos epiteliales, tales como epidermodisplasia verruciforme o carcinoma de cuello uterino².

La clasificación de los HPV se basa en forma exclusiva en la caracterización del genoma y se diferencian mediante el parentesco de su secuencia de ADN. Se han identificado más de 200 tipos, aunque sólo unos 80 han sido completamente caracterizados. Todos los tipos de HPV se distinguen por ser epiteliotropos y según el epitelio que infectan, clásicamente, se han dividido en cutáneos y mucosotropos. Las verrugas de los diferentes sitios se han asociado con sus respectivos tipos de HPV, así plantares y palmares se asociaron con HPV 1, verrugas vulgares con los tipos 2, 4, 6, 26, 27, verrugas planas con los tipos 3, 10, 28, los condilomas acuminados (lesiones verrugosas benignas de la mucosa anogenital) a los tipos 6, 11, 13, 32, 34 y las verrugas de la mucosa anogenital que producen

malignidad se asociaron a los tipos 16, 18, 30, 31 y 33, entre otros ejemplos^{4,5,1}.

El objetivo primario del tratamiento es la eliminación de las verrugas. En la mayoría de los pacientes, las diferentes modalidades terapéuticas pueden inducir períodos libres de lesiones. Es difícil determinar si el tratamiento puede disminuir la transmisión del virus, dado que no han sido establecidos marcadores de infectividad. No existe evidencia definitiva que demuestre que alguno de los tratamientos disponibles es superior a otros y, de la misma manera, existe la posibilidad de que ocurra resolución espontánea de las lesiones. La mayoría de los pacientes tiene menos de 10 verrugas, con un área total de verrugas entre 0,5-1 cm² y responde a la mayoría de las modalidades terapéuticas. Los factores que pueden influir en la selección del tratamiento incluyen el tamaño, número y morfología de las lesiones, el sitio anatómico afectado, la preferencia del paciente, el costo del tratamiento, la conveniencia, los efectos adversos y la experiencia del profesional. Muchos pacientes requieren más de un tratamiento^{6,1}.

Los interferones (IFN) son una familia de proteínas específicas de especie sintetizadas por células eucariotas en respuesta a virus y otros estímulos antigénicos. Se clasifican dentro del grupo de las citocinas, siendo estas proteínas solubles producidas por células inmunocompetentes que actúan como factores hormonales regulando de forma precisa la respuesta inmunitaria.

Los IFN pueden clasificarse de varias maneras: según el tipo de receptor sobre el cual actúan (tipo I y tipo II), el tipo de células que lo originó (leucocitario, fibroblástico y linfocitario), sus características estructurales y sus propiedades antigénicas. En los seres humanos hay dos tipos principales de IFN, teniendo en cuenta el tipo de receptor sobre el cual actúan: tipo I: pertenecen a este grupo los IFN alfa (IFN α) beta (IFN β) y omega (IFN ω); y el tipo II: el IFN gamma (IFN γ).

Los interferones presentan actividad antiviral, antineoplásica e inmunomoduladora. No obstante, no tienen una acción antiviral ni antiproliferativa directa sino que sus efectos se deben a la inducción de una cascada de eventos mediados por un sistema de señales intracelulares en la que intervienen principalmente las vías Jak y Stat⁷.

Los IFN inhiben muchos de los estadios del ciclo vital de los virus tanto en la replicación como en la producción viral. El IFN- α endógeno (producido por las células como consecuencia de la infección viral) o exógeno (administrado terapéuticamente) es un antiviral potente. El efecto antiviral del IFN se basa en un mecanismo de acción múltiple:

- Mediante la inducción de la proteinquinasa p68 inhibe la síntesis de proteínas virales, con la consiguiente inhibición de la replicación viral.

- Produce la síntesis de enzimas como la 2-5 oligoadenilsintetasa, que a su vez activa una endorribonucleasa latente, la ARN asa L, que degrada el ARN mensajero viral.

- La acción antiviral se potencia mediante el efecto inmunomodulador⁸.

En cuanto al tratamiento de las lesiones por HPV con interferones, la FDA sólo acepta el tratamiento de estas lesiones con IFN alfa por vía intralesional, obteniéndose cifras de remisión completa en un 30 a un 80% de los pacientes, sin presentar recurrencias hasta 12 meses después del tratamiento. Al momento la terapia de elección es la combinada con métodos convencionales (crioterapia, láser, retinoides, imiquimod)⁹. Las tres formas principales de administración del INF alfa son:

1. Vía tópica: 1 a 3 millones unidades una vez al día durante 15 días.

2. Vía intralesional: 0,1 a 1 millones unidades por lesión 3 veces a la semana durante 3 semanas. Éste es el régimen de tratamiento aceptado por la FDA.

3. Vía intramuscular o subcutánea: 1 a 3 millones de UI, 5 veces a la semana por 2 semanas, seguido o no de 3 dosis semanales durante 4 semanas.

Con respecto a la vía tópica, los resultados no son satisfactorios⁸. La administración intralesional es difícil, dolorosa y requiere ser realizada por un médico en consulta, sin embargo, está comunicada como la vía más efectiva en una revisión sistemática¹⁰.

Con respecto a las verrugas vulgares, algunos autores aseguran que no hay diferencia entre el IFN alfa y el placebo en el tratamiento de las verrugas vulgares, y otros que tiene una eficacia sobre el 80%⁸. Por su incierta eficacia y dolorosa aplicación no se recomienda como tratamiento de elección para las verrugas vulgares. Dosis: IFN alfa 2b intralesional 3 millones de UI, 3 veces por semana con un total de 3 semanas⁹.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia del uso de interferón alfa 2b subcutáneo para el tratamiento de pacientes que presenten verrugas múltiples, crónicas, de difícil y variada localización y refractarias a otros tratamientos previos convencionales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio experimental, prospectivo, no controlado de los pacientes que consultaron al Ser-

vicio de Dermatología del Hospital de Clínicas José de San Martín (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina), durante el período comprendido entre enero de 2014 y julio de 2015. Se incluyeron pacientes femeninos y masculinos, en edades comprendidas de entre 3 y 75 años, que presentaron más de 10 verrugas cutáneas y mucosas, en cualquier localización, refractarios a tratamientos previos. Los criterios de exclusión fueron: infección concomitante (respiratoria, cutánea o genitourinaria), comorbilidades reumatológicas, hematológicas, renales, hepáticas, cardíacas, depresión o convulsiones y pacientes embarazadas o en período de lactancia. Se recolectaron datos de edad, género, topografía y morfología de las lesiones, síntomas asociados, antecedentes y tratamientos previos. Los datos se analizaron mediante los programas Excel 2013 (Microsoft) y Epi info 7.1.5 (CDC). Se calcularon las medias y desvío estándar de las variables continuas, así como el número y porcentaje con intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de las variables categóricas.

Luego de firmar un consentimiento informado, los pacientes adultos recibieron 1,5 millones de UI (equivalente a medio mililitro de 1 frasco ampolla de 3 millones de UI en 1 mililitro) y los pediátricos, menores de 15 años, 750.000 UI (equivalente a un cuarto de mililitro) de interferón alfa 2b (Bioferónr) subcutáneo, con una frecuencia de 1 aplicación por semana y con un máximo de 12 aplicaciones. Se suministró 1 comprimido de paracetamol luego de cada aplicación subcutánea de interferón.

Previo al inicio del tratamiento se solicitaron estudios de laboratorio de sangre (hemograma, glucemia, urea, creatinina, hepatograma, perfil lipídico) y serologías (HIV por ELISA, Ags HBV, Acs anti core HBV y Acs totales HCV).

Se realizó un seguimiento clínico, dermatoscópico e iconográfico semanal.

RESULTADOS

Se evaluó un total de 23 pacientes con verrugas. Todos presentaban más de 10 verrugas en diferentes localizaciones. De estos 23 pacientes, 10 (43,5%) fueron hombres y 13 (56,5%) mujeres.

La edad media fue de 25,91 años, con un rango mínimo de 4 años y un rango máximo de 72 años (desviación estándar de 19,44). Los grupos etarios se distribuyeron de la siguiente manera: de 0 a 12 años: 5-21,7% (IC 95%: 7,5-43,7%), de 13 a 20 años: 7-30,4% (IC 95%: 13,2-52,9%), de 21 a 50 años: 8-34,8% (IC 95%: 16,4-57,3%) y mayores de 50 años: 3 a 13% (IC 95%: 2,8-33,6%) (Gráfico 1).

Tres pacientes (13%) manifestaron antecedentes personales previos: uno de ellos presentaba alteraciones ortopédicas severas en pies (*hallux valgus*, pie cavo, *hallux erectus*); otro presentaba retraso madurativo y una paciente presentaba antecedentes de neoplasia de mama de más de 5 años de evolución, sin recidivas.

Con respecto al tipo de verrugas, del total de los pacientes, 20 (87%) tuvieron verrugas vulgares, 4 (17,4%) verrugas podálicas, 11 (47,8%) verrugas peri y subungueales y 9 (39,1%) otros tipos, como verrugas planas, mucosas o mixtas (Gráfico 2). En cuanto a los síntomas asociados a las verrugas, 10 pacientes (43,5%) refirieron molestias estéticas, 7 (30,4%) dolor y 6 (26,1%) no presentaron síntomas.

La respuesta fue evaluada como total: en caso de desaparición de todas las lesiones presentes al inicio del tratamiento; parcial: desaparición de más del 50% de las lesiones (evaluadas por lesiones o por áreas corporales), y sin respuesta. Trece pacientes: 56,5% (IC 95%: 34,5-76,8%) mostraron una respuesta total; 9: 39,1% (IC 95%: 19,7-61,5%) parcial, y 1 paciente: 4,3% (IC 95%: 0,1-21,9%) no mostró respuesta (Gráfico 3, Fotos 1, 2).

Es importante destacar que los 7 pacientes que refirieron dolor como síntoma, presentaron una desaparición total del mismo con la aplicación de la primera dosis subcutánea.

Con respecto a los efectos adversos producidos por el tratamiento con interferón alfa 2b subcutáneo, 3 pacientes (13%), menores de 9 años, presentaron fiebre y mialgias luego de la aplicación. El resto de los pacientes no presentó efectos adversos.

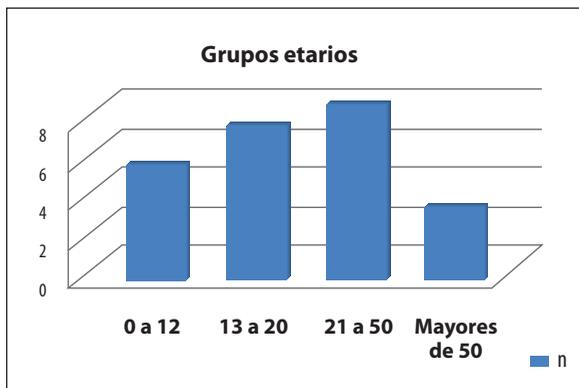


GRÁFICO 1: Distribución por grupos etarios.

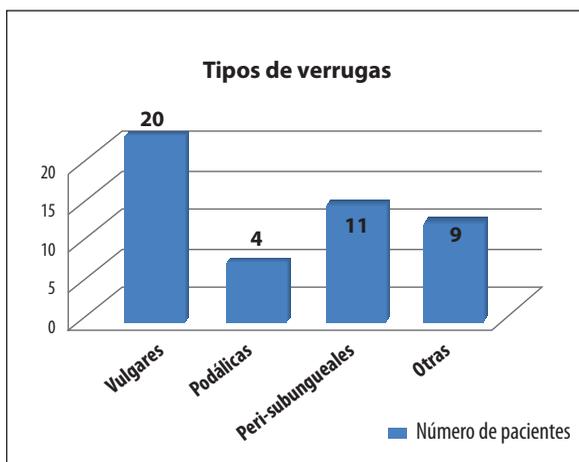


GRÁFICO 2: Distribución por tipos de lesiones.

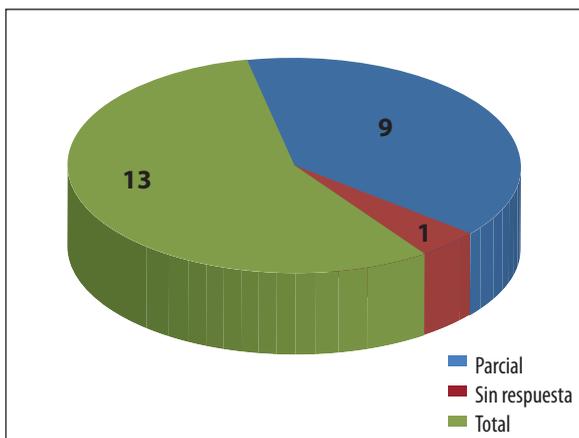


GRÁFICO 3: Respuesta terapéutica.



FOTO 1 A: Pretratamiento.



FOTO 1 B: Luego de 8 aplicaciones de INF alfa 2b.

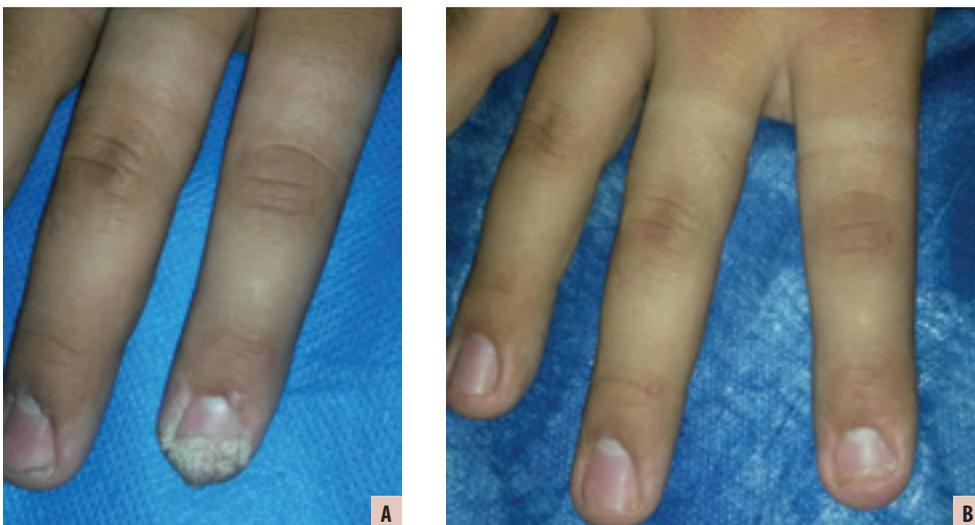


FOTO 2: A) Pretratamiento. B) Luego de 12 aplicaciones de INF alfa 2b.

CONCLUSIONES

Se observó mejoría (evaluada como respuesta total o parcial en la desaparición de las verrugas) en 22 pacientes, que representa el 95,7% (IC 95% 78,1-99,9%) de los casos estudiados y no se registraron recidivas hasta la fecha. El 100% de los pacientes manifestó satisfacción con el tratamiento debido a la mejoría total del dolor y las molestias estéticas. Se observaron reacciones adversas al tratamiento en el 13% de los pacientes, todas en pacientes pediátricos, lo que certifica que los efectos adversos son dosis dependientes, ya que si bien se ajustó la misma de acuerdo a la edad, a menor edad se observaron las reacciones indeseadas^{11,12}.

Debido a que las verrugas múltiples son una patología que produce alteraciones físicas y estéticas, representan un desafío para el médico y son frustrantes para los pacientes que deben someterse a las múltiples opciones terapéuticas. Consideramos que la propuesta del tratamiento con inyecciones subcutáneas de interferón alfa 2b a dosis bajas y con aplicaciones semanales, es una muy buena elección en pacientes con verrugas múltiples, crónicas y refractarias a otros tratamientos. Representa una opción accesible, poco traumática, con escasos efectos adversos, práctica, económica y promisoría para el manejo de las verrugas virales. Serán necesarios estudios controlados, randomizados a doble ciego para verificar estos resultados.

Agradecimientos: a la Dra. Lucrecia Infante por sugerir la idea de la realización de este trabajo de investigación, al Dr. Cristian Rocha por la colaboración en la elaboración y revisión del protocolo de tratamiento, y a todos los médicos residentes, concurrentes y becarios del Servicio de Dermatología del Hospital de Clínicas José de San Martín por la colaboración incansable para la recolección de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaled MM, Moreno HC. Virus Papiloma Humano (HPV). Parte II. Clínica y terapéutica. *Dermatol. Argent.* 2010;16:102-108.
2. Gutiérrez RA, Colación MC, Picconi MA, Alonio V. Detección y tipificación de HPV en lesiones orales. *Dermatol. Argent.* 2006;12:114-119.
3. Concha RM. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Rev. Chil. Infect.* 2007; 24:209-214.
4. Correa RM, Picconi MA. Virus Papiloma Humano (HPV). Parte I. Clínica y terapéutica. *Dermatol. Argent.* 2010; 16:18-24.
5. De la Fuente-Villarreal D, Guzmán-López S, Barboza-Quintana O, González-Ramírez RA. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. *Medicina Universitaria.* 2010; 12:231-238.
6. Squiquera L. Virus de papiloma humano. Revisión e indicaciones terapéuticas. *Dermatol. Argent.* 2006; 87:28-41.
7. Sotoca Momblona JM. Cuarenta años de interferones. *Farn. Hosp.* 1999; 23:205-213.
8. Salazar P, Figueroa C, Sehtman A, Donatti L, et al. Interferones. Aplicaciones en Dermatología. *Act. Terap. Dermatol.* 2011; 34:6.
9. Izu R, Sánchez Díez A, Díaz Pérez JL. Uso terapéutico de interferones y citocinas en dermatología. *Piel.* 2000; 15:452-461.
10. Yang J, Pu Y, Zeng Z, Yu Z, et al. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infectious Diseases.* 2009; 9: 1-9.
11. Gibson JR, Harvey SG. Interferon in the treatment of persistent viral warts. *Dermatology.* 1984; 169:47-48.
12. Allam JP, Hagemann T, Bieber T, Novak N. Successful treatment of therapy-resistant plantar verrucae vulgares with systemic interferon-B. *J. Dermatol.* 2004; 31:582-583.