

11237
2ej
38



Universidad Nacional Autónoma de México

Con Reconocimiento de Validez
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"

Ensayo Terapéutico para Verrugas Virales con un Inmundestimulante Inespecífico

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Claudia Castañeda Martínez".

T E S I S
Que para obtener el título de:
especialista en pediatría
p r e s e n t a :
DRA. CLAUDIA CASTAÑEDA MARTINEZ

MEXICO, D. F.

1985

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

C O N T E N I D O

- 1) INTRODUCCION
- 2) MATERIAL Y METODOS
- 3) RESULTADOS
- 4) DISCUSION
- 5) BIBLIOGRAFIA

ENSAYO TERAPEUTICO PARA VERRUGAS VIRALES CON
UN INMUNDESTIMULANTE INESPECIFICO

INTRODUCCION

Definición.- Las verrugas virales son neoformaciones epiteliales benignas causadas por virus de partícula pequeña (50nm) pertenecientes a los papova virus claramente demostrados. Son transmisores y autoinoculables. Están constituidas por hiperqueratosis con papilomatosis, ésto es engrosamiento de la capa cornea y elongación de la papilas.

Frecuencia.- Se presentan con una frecuencia de un 3% en la consulta diaria de dermatología pediátrica en el HIM.

FORMAS CLINICAS.- Existen 4 variedades de verrugas virales que son: Las verrugas vulgares, planas juveniles, plantares y los condilomas acumulados.

VERRUGAS VULGARES

Topografía: Pueden ser localizadas a un segmento o diseminadas, se asientan preferentemente en las manos pero pueden verse también en cara y piernas; de la cara predominan en mentón, labios y mucosa oral. En las extremidades superiores en caras externas de antebrazos, caras dorsales y palmares de manos y dedos, regiones peri y subungueales. De las extremidades inferiores en rodillas, piernas y dorso del pie. Pueden ser bilaterales o no, simétricas o asimétricas.

Morfología: Son neoformaciones cuyo aspecto, número y tamaño varían mucho. Pueden ser únicas o múltiples, de diversos tamaños, desde 2-

a 3 mm. hasta 2 cm. ó más. Su forma es semiesférica, del mismo color de la piel normal, grisácea, café-grisácea, de consistencia firme, superficie lisa o rugosa y de bordes bien limitados. Suelen encontrarse aisladas o agrupadas en forma de placas y en ocasiones se disponen en hileras por autoinoculación (Signo de Koebner).

Evolución: Aparecen en forma silenciosa y sin molestia para el paciente, crecen lentamente y perduran por meses o años y en algunos casos desaparecen en forma espontánea; conocidos como "mezquinos" acuden a la consulta por problema de cronicidad y estético. Es más frecuente en niños escolares, aunque no hay edad que sea respetada.

Diagnóstico diferencial: Realmente son de tan común observación las verrugas vulgares que su diagnóstico no puede pasar inadvertido.

VERRUGAS PLANAS JUVENILES

Topografía: Afecta principalmente cabeza y extremidades superiores y de éstas frente, mejillas, manos (dorso), así como caras dorsales de antebrazos. Pueden ser simétricas o no.

Morfología: Se caracterizan por ser neoformaciones pequeñas de 1 a 3 mm., puntiformes y lenticulares que hacen poco relieve sobre la piel. Algunos más bien se tocan que se aprecian; su superficie puede ser la misma de la piel normal o ligeramente café o grisáceo. Muchas aisladas pero otras confluyen, haciendo grupos o hileras.

Evolución: Lo mismo que las Verrugas Vulgares, son de aparición silenciosa y no molestan al enfermo; el cuadro progresa con lentitud y el número de lesiones puede ser muy grande, afectando principalmente escolares y adolescentes, por eso se llaman juveniles.

Diagnóstico diferencial: Son tan típicas que también son difíciles de confundir con otras dermatosis.

Histopatología: También son neoformaciones epiteliales benignas pero menos hiperqueratóticas, con acantosis y papilomatosis.

VERRUGAS PLANTARES

Topografía: Como su nombre lo indica se encuentran en cualquier parte de las plantas de los pies, principalmente en zonas de presión; -- pueden ser bilaterales.

Morfología: Su aspecto es distinto a la Verrugas Vulgares dado el grosor de los sitios que ocupan y por quedar sujetos a presión, lo -- cual hace que se incrusten y sobresalgan menos de la superficie. Su número y tamaño varían en cada caso pero por lo general no son numerosas ni muy grandes. Tienen un aspecto queratósico, amarillento y traslúcido.

Evolución: Su aparición es insidiosa y su crecimiento lento; con la marcha causan dolor y pueden impedir la deambulación. En algunos casos desaparecen espontáneamente pero en su mayoría no.

Diagnóstico diferencial: Debe realizarse diagnóstico diferencial con las hiperqueratosis de las plantas.

Histopatología: Presenta más hiperqueratosis que las lesiones -- anteriores.

CONDILOMAS ACUMULADOS

Topografía: Se localizan en la unión de piel y mucosas como genitales externos y región perineal (pene, surco balano-prepuclial y glande, vulva y periné). Increíblemente más frecuente cada vez en niños, sobre -- todo de bajos recursos socioeconómicos que habitan en hacinamiento (ve--

ciudades).

Morfología: Son neoformaciones con menos queratinización que las anteriores con un aspecto vegetante por la humedad de las zonas que ocupan, pueden ser lesiones únicas o múltiples que confluyen y alcanzan - gran volumen con aspecto de coliflor, la superficie es de color rosada, rojo o grisáceo, sangran con gran facilidad y por la gran maceración son melolientes.

Evolución: Actualmente se considera que la frecuencia de éste padecimiento como ya se dijo va en aumento. Su crecimiento es rápido en relación a los otros tipos.

Diagnóstico diferencial: Se pudiera hacer con el condiloma plano y con el pénfigo vegetante pero estos padecimientos no son frecuentes en los niños.

Tratamiento: Es la única variedad de verrugas virales con tratamiento específico, y consiste en la aplicación tópica de podofilina al 25% en vaselina líquida o alcohol. Tratamiento que debe ser aplicado por el médico para evitar quemaduras en la piel que circunscribe la región del condiloma. (1,2,3).

En cuanto a las otras variedades de verrugas virales no existe un tratamiento eficaz específico razón por la cual hasta la fecha se siguen experimentando nuevas terapéuticas. Los tratamientos más conocidos son: psicoterapia, hipnosis, tópicos químicos, tópicos físicos e inmunostimulantes.

Psicoterapia: Por sugestión usando un placebo (glucosa, magnesias calcinada, cloruro de sodio, lactato de calcio), cualquier sustancia e -

dois mínima sin acción farmacológica (1,2). El resultado satisfactorio depende más de la forma como se instruye al paciente a llevar a cabo dicho tratamiento, que del tipo de placebo; el médico mismo debe estar -- convencido de lo que dice y convencer al paciente de la eficacia terapéutica. En el Hospital Infantil de México en el servicio de Dermatología se emplea este tipo de tratamiento con aproximadamente un 90% de curación (1).

Hipnosis: Se ha usado en pacientes inmunodeficientes (4), hay poca literatura aún.

Tópicos químicos: Queretolíticos como ácido salicílico, cáusticos como ácido nítrico y otros más agresivos como ácido tricloroacético (2). Su uso se ha restringido debido a las cicatrices a veces queloides y de difícil curación.

Tópicos físicos: También la electrofulguración o electrodesecación es uno de los tratamientos empleados frecuentemente, aunque debido a la localización de algunas verrugas y por fines estéticos (dejan cicatriz residual) se ha restringido su uso. Radioterapia y crioterapia también se han ensayado (5,6), siendo tratamientos poco prácticos, tienen poco acogimiento.

Inmunoestimulantes: En general estos tratamientos se basan en la inmunización activa del paciente (7,8,9), que puede ser inespecífica cuando se emplea como inmunógeno un antígeno no relacionado con el virus causal de las verrugas y específica cuando se emplea el virus papava como inmunógeno. Se ha empleado Levamisole en pacientes inmunosuprimidos con Verrugas Vulgares rebeldes a tratamiento (10,12,13), Bleomici

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

no (14), Tuberculina (15), Vacuna Antivarilosa (16), DNCB (17).

Por otra parte la observación casual de uno de los colaboradores (Dr. J.L.L.) de que la aplicación de toxoide tetánico en dos infantes no relacionados se acompañó dos días más tarde de la caída de verrugas vulgares coexistentes (11), llevó recientemente a este mismo grupo a llevar a cabo un ensayo terapéutico doble ciego empleando Toxoide Tetánico para las verrugas vulgares en pediatría (10). En este estudio preliminar se obtuvo curación dramática en 2 de 8 casos tratados con Toxoide Tetánico, contra 0 de 14 tratados con placebo. Todos estos casos habían recibido tratamiento previo sin resultado satisfactorio. Aún cuando la diferencia entre ambos grupos no alcanzó niveles estadísticamente significativos, se consideró que la buena respuesta obtenida en 2 de 8 casos justificaba un nuevo ensayo terapéutico con el mismo agente modificado. Con el objeto de mejorar el porcentaje de respuesta favorable se decidió aumentar el efecto inmunoestimulante que normalmente proporciona la aplicación de cualquier toxoide mediante la adición a éste de un agente que incrementa la producción reciente que se considera esencial para la inducción de una respuesta inmune (18,19). Dentro de los inductores de Interleucina I la endotoxina bacteriana ha sido reconocida como la más eficiente (19), sin embargo su uso como tal produce la liberación de cantidades elevadas de Interleucina I. Dado que la Interleucina I se ha identificado como el pirógeno endógeno (20,21), la liberación de este mediador resulta en fiebre elevada que impide su uso liberal.

Observaciones recientes hechas por el DR. Igal Gery y el Dr. José Luis Lepe (19), han mostrado que si se emplea solamente el lípido A -

obtenido de diversas endotoxinas es posible incrementar la producción de este mediador sin estimular su liberación. En esta situación aumentan solo los niveles intracelulares de Interleucina I y no se produce fiebre, ya que no se induce su liberación de las células.

En vista de estos hallazgos se decidió intentar la adición de Lipido A de endotoxina bacteriana al Toxoide Tetánico previamente empleado intentando mejorar o incrementar la respuesta favorable a los pacientes.

Dado que se trataba de modificar el agente terapéutico, se decidió en un primer paso aplicar una sola dosis del inmunógeno en vez de las 2 dosis usadas previamente.

MATERIAL Y METODOS

Fueron vistos en la consulta externa de Dermatología del Hospital Infantil de México 22 pacientes a los cuales se les diagnosticó Verrugas Virales por el especialista en Dermatología (Dra. G.I.). El estudio se llevó a cabo de Julio a Diciembre de 1984. Los únicos requisitos que llenaban los pacientes además de haber sido diagnosticados por el especialista; fueron la autorización de los padres o tutores legales para participar en el presente estudio recabada por escrito por el suscrito (Dra. C.C.M.), después de haber descartado la posibilidad de cualquier tipo de enfermedad alérgica, autoinmune, inmunodeficiencia o sistémica previsa o presente, mediante una historia clínica completa que enfatizaba los siguientes puntos:

Infecciones crónicas

Infecciones recurrentes

Infecciones raras o por agentes poco usuales

Curación no evidente de procesos infecciosos

Reacciones alérgicas severas: drogas y alimentos

Dermatitis solar

Exantema, urticaria, eczema

Asma

Rinitis crónica

Diarrea crónica

Disminución del crecimiento

Hepatoesplenomegalia

Abacesos cutáneos recurrentes

Osteomielitis

Ataxia

Telangiectasia

Hipoplasia de pelo y cartilago

Endocrinopatía idiopática

Albinismo

Púrpura trombocitopénica

Tetania

Nefropatía

Astropatía

Antecedentes perinatales

Antecedentes familiares

Alimentación

Inmunizaciones

Reacciones vacunales

Con respecto a las verrugas: Tiempo de evolución, localización, último tratamiento, evolución.

Los pacientes se sortearon asignándolos a cualquiera de los dos tipos de tratamiento:

A.- Tratamiento clásico o sea con placebo, en éste caso Lactato de calcio 0.5 gr, 30 preparaciones, indicadas una diaria a la misma hora por 30 días, vía oral.

B.- Una dosis de Toxoide Tétanico (Tetanol^R "Behring"*) de 0.5 ml adicionado de lípido A (endotoxinas bacterianas) a 10 mgr/kg de peso en una sola aplicación subcutánea en solución salina. Esta dosis fue probada en 3 conejos adultos Nueva Zelanda confirmando la ausencia de fiebre en ellos, así como en dos humanos voluntarios.

El sorteo se llevó a cabo de acuerdo a una tabla de números aleatorios. A ambos grupos de pacientes se les solicitó la observación de cualquier tipo de reacción secundaria al tratamiento. Un mes y medio después fueron valorados por el especialista quien desconocía a que grupo de tratamiento se incluyó al paciente, determinando curados si las lesiones desaparecieron completamente y no curados en caso contrario. Todos los pacientes se remitieron al suscrito quien incluyó a los no curados en el grupo alterno. Al mes y medio después se volvió a realizar la misma operación.

Los resultados se compararon por medio de la Chi-Cuadrada.

* Donado generosamente por los agentes del Laboratorio Behring.

TABLA 1

EDAD

	X	Variación
Grupo A	8 a 11/12	4-15 años
Grupo B	6 a 11/12	4-10 años
Total	8	4-15 años

TABLA 2

SEXO

	Masculino	Femenino	M/F
Grupo A	8	4	8/4
Grupo B	6	4	6/4

TABLA 3

DIAGNOSTICO

	Grupo A	Grupo B	Total
Verrugas Vulgares	10	8	18
Verrugas planas	1	0	1
Condilomas oral	1	2	3
Total	12	10	22

TABLA 4

TIEMPO DE EVOLUCION

	X	Variación
Grupo A	2 a 11/12	2/12-10 años
Grupo B	1 a 4/12	1-3 años

TABLA 5
TRATAMIENTOS PREVIOS

	Grupo A	Grupo B	Total
Ninguna.	4	8	12
Placebo	1	0	1
Tópico	3	1	4
Cauterización.	1	0	1
Combinados.	3	1	4

TABLA 6
ANTECEDENTES FAMILIARES

	Grupo A	Grupo B	Total
Diabetes	4	2	6
Aema	1	0	1
Tuberculosis	0	1	1
Cardíacos	2	4	6
Hipertensos	0	2	2
Verrugas	3	1	4
Cancer	2	0	2
Total	12	10	22

TABLA 7
ANTECEDENTE DE TOXOIDE TETANICO

	No	Si
Grupo A	11	1
Grupo B	6	4

P → 0.0776

TABLA 8
ANTECEDENTES PERSONALES

	Grupo A	Grupo B
Parasitosis	1	0
Hepatitis	1	0
Erupción	1	0
Amigdalitis	2	1
Neuropatía	1	0
Alergia	0	1
Inf. dental	0	1
Sinusitis	0	1
Infección Urinaria	1	0
Negativos	5	6
Total	12	10

TABLA 9
CURACION

	Si	No	Total
Grupo A	1	11	12
Grupo B	3	7	10
Total	4	18	22

P => D. 1895

TABLA 10
GRUPO A

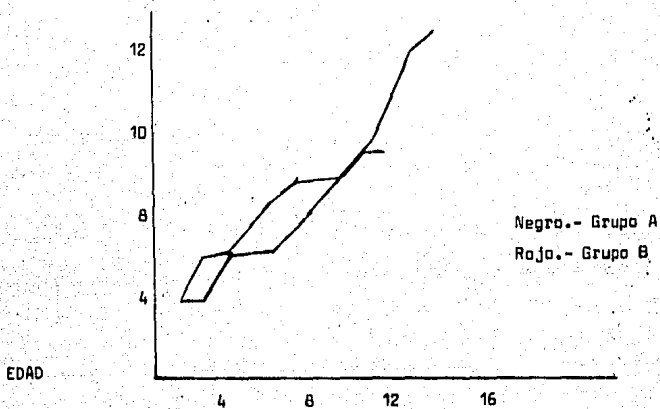
Curó	Pasó al B	Vacuna-Placebo-Vacuna	No regresó	Curó placebo
1	4	0	6	1

TABLA 11

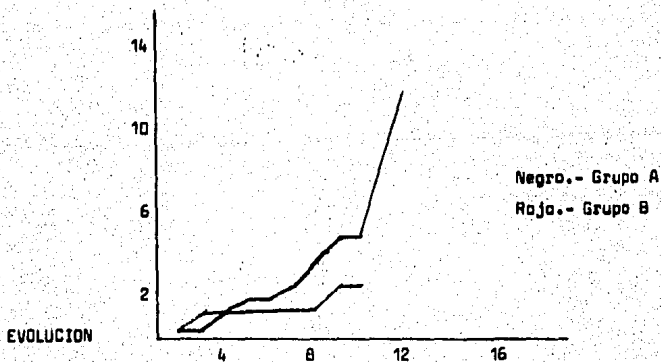
GRUPO B

Curó	Pasó al A	Placebo-vacuna-placebo	No regresó	Curó vacuna
2	1	2	5	0

GRAFICA 1

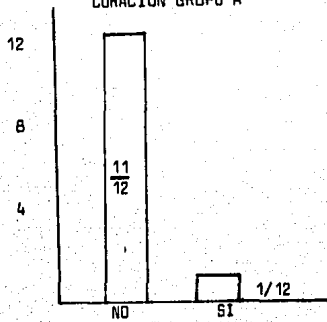


GRAFICA 2



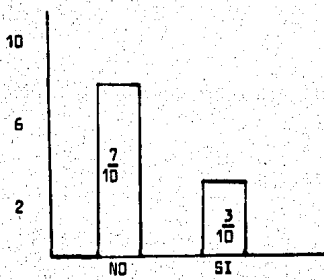
GRAFICA 3

CURACION GRUPO A



GRAFICA 4

CURACION GRUPO B



RESULTADOS

1) El grupo total de pacientes fue de 22, de los cuales 12 se -- asignaron al grupo A y 10 al grupo B. La edad promedio de ambos grupos -- se muestra en la tabla 1.

2) La relación de sexos se muestra en la tabla 2.

3) Los tipos de Verrugas Virales que quedaron incluidos en el -- estudio se muestran en la tabla 3.

4) El tiempo de evolución varió en el Grupo A de 2 meses a 10 -- años y en el grupo B de 1 a 3 años. El promedio del tiempo de evolución -- se muestra en la tabla 4.

5) En ambos grupos los pacientes habían recibido tratamientos -- previos ya sea con placebo, tópicos (queratolíticos, yodo, violeta de -- genciana), cauterización con electrocauterio, y combinación de dos o más -- tratamientos de los ya mencionados. Esta distribución de tratamientos -- previos se muestra en la tabla 5.

6) En los antecedentes familiares se encontraron diabetes, asma, tuberculosis, cardiopatías, hipertensión arterial, cancer y verrugas.

Llama la atención en el grupo A el antecedente de verrugas en 3- de 12 pacientes, así como de diabetes en 4 de 12 pacientes, del mismo -- grupo.

7) Los pacientes con antecedente de aplicación de toxoide tetáni -- co se encuentran en la tabla 7. En el grupo A solo uno tenía éste antecede -- dente positivo. $P = > 0.0776$ no significativo estadísticamente.

8) En los antecedentes personales los padecimientos fueron muy -

variados y se encuentran en la tabla 8.

9) La curación se observó en solo un paciente del grupo A y a las 2 semanas de haber aplicado el tratamiento. Los 12 pacientes que recibieron éste tratamiento todos refirieron dolor en el sitio de aplicación, ninguno manifestó molestias posteriores. Del grupo B 3 de 7 pacientes curaron en la segunda semana del tratamiento, llevando a término el mismo como se les indicó. La diferencia estadística no alcanza proporciones significativas por el grupo tan pequeño de pacientes estudiados. - -
P=> 0.1695 no significativo estadísticamente.

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos nos damos cuenta que las verrugas virales afectan predominantemente escolares, en éste caso con predominio del sexo masculino.

La variedad más frecuentemente encontrada fue la de verrugas vulgares, en segundo lugar condilomas orales y en tercer lugar verrugas plantares.

El tiempo de evolución en el grupo A con muy amplia variación, mientras que el grupo B el tiempo de evolución fue relativamente corto y semejante en los 10 pacientes.

De el grupo B la mayoría no había recibido un tratamiento previo lo que probablemente favoreció a que de él resultaran mayor número de curados por no estar predispuestos al asepticismo en cuanto a curación.

De los antecedentes familiares 6 de los 22 pacientes tenían diabéticos positivos. Y 4 de los 22 tenían familiares con verrugas, antecedente significativo por el hecho de que se consideren autoinoculables, no contagiosos.

El único paciente que curó del grupo A tenía antecedente de última aplicación de OPT 2 meses antes de aplicado el toxoide con lípido A, lo cual podría haber aumentado la respuesta inmunológica del paciente. Aunque estadísticamente no es significativo por el escaso número de pacientes se reportaron más curaciones en el grupo tratado con placebo.

Entre los antecedentes personales no se reportó nada específico en relación con verrugas. Solo en 2 hubo antecedentes alérgicos y en 3 amigdalitis de repetición.

En ésta variante de tratamiento con Toxoide Tetánico las posibilidades en cuanto a su falla pudieran ser:

1.- Que el número de 2 aplicaciones sea el procedimiento crítico y, por lo tanto al reducirlo no funcione.

2.- Que el lípido A no era agente activo, ya que no fue posible estudiar si la adhesión in vitro inducía el incremento de la interleucina intracelular.

3.- Que aún con la adición de interleucina I no vaya a mejorar el porcentaje.

Es necesario para el futuro efectuar un control de calidad adecuado en cuanto al lípido A empleado, verificar su actividad in vitro, ajustar su dosis por medio de experimentos de fase I en voluntarios hasta el punto en el cual su aplicación in vivo produzca elevación significativa de interleucina I intracelular sin producir otros efectos secundarios, contemplar el uso de dos dosis separadas por dos semanas para comparar así los resultados con los obtenidos en el protocolo inicial (4).

Y sobre todo conocer los mecanismos de rechazo de neoformaciones.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ruiz Maldonado, Saul, Ibarra, Tameyo. Temas de Dermatología Pediátrica. Primera edición 1980, pag. 41-46.
- 2.- A. Saul. S. Amado.: Lecciones de Dermatología. Mendez Servantes. Novena edición 1975, pag. 53-56.
- 3.- D.E. Jong AR; Weiss J.C.; Brent R.L. Condylome Acumination Children- Am. J. Dis. Child., 1982 Aug. 136(8)704-6.
- 4.- Tesini M.F., et al. Hypnosis in the tretment of warts in immunodeficient children. Am. J. Clin. Hypn. 19(3):152-4 Jan. 77.
- 5.- Macht S.H., et al. Superficial radiotherapy of warts: results of treating 531 warts. Radiology 122(1):231-2 Jan. 77.
- 6.- Muti E; Ponzio E; Buquicchio A. The autors experience in the cryotherapy management of common warts. Minerva Chir 1983; Jun 30;38(12): - 999-1001.
- 7.- Pyrhonen S. Immune reactions against warts. Int. J. Dermatol 15 (5): 344-7 Jun 76.
- 8.- Breggeman R.A., et al. Immunology of human warts. J. Am. Acad. Dermatol. 1979 Oct; (4):297-304.
- 9.- Cmecho Martínez F. Immunological treatment of common warts. Actas -- Dermatofiliogr. 67(9-10):687-92 Sept-Oct 76.
- 10.- L.A. González A. Tesis. Ensayo Terapéutico de Toxoide Tetánico para verrugas virales en pediatría. HIM. 1979.
- 11.- J.L. Lepe Z. Informe verbal. Jun 1984.
- 12.- Sutton J.D. Report on levamisole, hidrochloride for warts. Arch Dermatology 133:521, 1971.
- 13.- Schou Marianne and Pekka helin. Levamisole in doble-blind study: no-effect on warts. Acta Dermatovener 57:449-454, 1977.
- 14.- Ramírez O. Common wart and bleomycin. Report of 100 casses. Met Cu--

tan Iber Lat Am. 1983;11(5):337-42.

- 15.- Lahti A; Hannukesela M. Topical immunotherapy with tuberculin jelly-
for common warts. Arch Dermatol Res. 1982; 273(1-2):153-4.
- 16.- Mc. Gu A.R. Wart treatment by vaccination with smallpox vaccine. --
Can. Med. Assoc. Journal 99:199.
- 17.- Czerniecki N. et al. Treatment of common warts with topically applied
DNCB. Wein Klin Wochenschr. 1979 Dec. 21:91;(24):822-5.
- 18.- Oppenheim J.J.; Stadler B.M.; Seragaian R.P.; Maya M and Mathiesson.
Lymphokines; their role in lymphocyte response. Properties of inter-
leukin I. Federation Proc. 1982:41:257-262.
- 19.- Gery I and Leps Zuziga J.L. Interleukin I uniqueness of production--
and spectrum of activities. In: Lymphokines. Vol 9 E. Peck and M.--
Landy (eds) Academia Press, Orlando pag. 109-125.
- 20.- Oppenheim J.J.; Mizel S.B.; and Meltzer M.S. Biological effects of -
lymphocyte and macrophage derived "amplification" factors. Biology -
of the lymphokines. S. Cohen E; Pickard J.J.; Oppenheim. Academic -
Press, New York p. 291-323. 1979.
- 21.- Rosenwasser L.J.; Dinarello C.H.; Rosenthal A.S. Adherent cell func-
tion in murine T lymphocyte antigen recognition I. V. Enhancement of -
murine T cell antigen recognition by human leukocyte pyrogen. J. Exp.
Med. 150:709-714.