



11212  
27  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE  
ISSSTE

Eficacia y seguridad del Imiquimod para el tratamiento de  
las verrugas en el paciente bajo terapia inmunosupresora  
en el CMN 20 de Noviembre del I.S.S.S.T.E

SERVICIO DERMATOLOGÍA

Trabajo que para obtener el diploma de especialista en  
Dermatología.

Presenta:

DRA. LILIA ROMERO ROJAS

ASESOR: DRA. GABRIELA FRIAS ANCONA

México, D.F. Diciembre 2002



ISSSTE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A



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 esta 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.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**



**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL IMIQUIMOD EN EL TRATAMIENTO DE  
LAS VERRUGAS EN EL PACIENTE BAJO TERAPIA INMUNOSUPRESORA  
EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE.**

**Que para obtener el diploma de especialista en Dermatología presenta:**

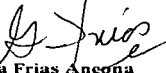
**DRA. LILIA ROMERO ROJAS**

**Autorizaciones**

  
**Dr. Mauricio D. Silyio López**  
Subdirector de Enseñanza e Investigación



  
**Dra. Sagrario Hierro Orozco**  
Profesor Titular del Curso de Dermatología

  
**Dra. Gabriela Frias Aneón**  
Asesor de tesis

  
**Dra. Lilia Romero Rojas**  
Investigador

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

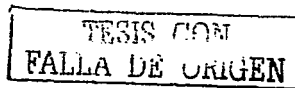
C

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la vida por tener la oportunidad de estar en este espacio y en este momento.**

**Y**

**Por supuesto a mis seres queridos; que son muchos: ellos lo saben.**



## INDICE

	Pág
Resumen .....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	4
Metodología de la investigación.....	10
Planteamiento del problema .....	10
Justificación.....	11
Objetivos.....	11
Diseño.....	12
Definición del universo.....	12
Tamaño de la muestra.....	13
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	13
Definición de variables y unidades de medida.....	13
Descripción del estudio.....	14
Aspectos éticos.....	14
Resultados y análisis.....	15
Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	29

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Resumen

Las verrugas vulgares incluyendo los condilomas acuminados son el resultado de un proceso infeccioso producido por el virus del papiloma humano (VPH), existen más de 90 diferentes subtipos los cuales se han relacionado a cierto tipo de morfología y topografía; los subtipos 16 y 18 se reportan con fuerte potencial oncogénico, son un problema terapéutico en el paciente inmunocompetente y representan un reto para el dermatólogo en el paciente bajo terapia inmunosupresora, el paciente inmunocomprometido secundario a el uso de drogas tiene un riesgo de carcinogenicidad per se que aunado al potencial oncogénico del VPH los hace una población de alto riesgo para esta condición. Las modalidades terapéuticas son variadas más sin embargo no existe un tratamiento altamente efectivo, motivo por el cual se decide la realización de este trabajo de investigación, para evaluar la eficacia y seguridad del imiquimod para el tratamiento de las verrugas vulgares vs ácido salicílico, ácido láctico y colodión. Se estudiaron 20 pacientes, 10 en el grupo problema y 10 en el grupo control, la edad promedio fluctuó entre 11 y 64 años, el resto de las variables estudiadas fueron equiparables en ambos grupos, se realizó un seguimiento mensual hasta un máximo de seis meses, reportando un valor de  $p: 0.596361$ , lo que pone de manifiesto que no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la evaluación final. Sólo con diferencias importantes en cuanto a efectos secundarios.

## Abstract

The warts including the condilomas are result of an infectious process that are produced by the human papilloma viruses (HPV), there are more than 90 different sub-types which have been associated to certain type of morphologic and topographic, the sub-types 16 and 18 have been reported with high potential carcinogenic, they are a therapeutic problem at the normal immunologic patient, and the are a challenge to the dermatologist on patients under immunosuppressive therapy, the secondary immunosuppressive patient to use of drugs has a risk of carcinogenic per se, add to carcinogenic potential of HPV they made them a population of high risk to this condition. There are a variety of therapeutics modalities however there is not a highly effective treatment. It is that the reason by which the decision of the realize the present research work to evaluate the affectivity and safety of imiquimod for the treatment of warts vs salicylic acid, lactic acid and colodion. 20 Patients were studied; 10 in the problem group and 10 in the controlled group, the media age of each were between 11 and 64 years old the rest of variables studied were the same in both groups. A following were made in monthly basis by 6 months, a value of  $p:0.596361$  was reported. This result means that there is not significant statistics different on the final evaluation, just significant different in the secondary effects.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## INTRODUCCIÓN

Las verrugas vulgares son un padecimiento infeccioso en el que se encuentra involucrado el virus del papiloma humano (VPH) asociado a diferentes cuadros morfológicos, como verrugas vulgares, plantares, planas, y en región anogenital o mejor conocidos como condilomas, algunos subtipos están fuertemente relacionados con potencial oncogénico como son el 16 y el 18. Existen poblaciones de alto riesgo para contraer este tipo de infecciones como son los pacientes inmunosuprimidos por la presencia de alguna enfermedad inmunosupresora o por terapia que conduzca a la misma. La incidencia de verrugas en la población inmunosuprimida es relativamente alta con difícil control de las mismas. Recientemente se propone un nuevo compuesto denominado Imiquimod, que forma parte de la familia de los inmunomoduladores y promete un resultado favorable en el tratamiento de las verrugas, se presenta en crema evanescente al 5%. El presente estudio evalúa la eficacia y seguridad del Imiquimod para el tratamiento de las verrugas en el paciente bajo terapia inmunosupresora en el CMN 20 de Noviembre del I.S.S.S.T.E. Se incluyeron un total de 20 pacientes distribuidos de forma aleatoria en dos grupos de estudio, el grupo problema estuvo bajo tratamiento a base de Imiquimod, el grupo control recibió tratamiento a base de ácido láctico, ácido salicílico y colodión (Fórmula). Se realizó una evaluación inicial con un seguimiento mensual hasta un total de 6 meses. Los datos se analizaron con la prueba de Ji cuadrada (Yates corregida), prueba exacta de Fisher, y prueba de Kruskal-Wallis H. Ambos grupos de estudios fueron equiparables en cuanto a las variables estudiadas, 3 pacientes del grupo control abandonaron el tratamiento por los efectos secundarios que se presentaron como son eritema y ardor. En la evaluación final concluimos que ambos tipos de tratamiento son igualmente efectivos, pero sin efectos secundarios observados en el grupo problema, así mismo se realizó un seguimiento de hasta 10 meses posteriores a la terminación del protocolo apreciando curación en la mayoría de los pacientes tratados con imiquimod, por lo que sugerimos mayor tiempo de tratamiento en pacientes bajo terapia inmunosupresora.

## MARCO TEORICO

4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANTECEDENTES

### Verrugas

Las verrugas son tumores epiteliales benignos caracterizados por la formación de lesiones hiperqueratósicas gruesas. El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el responsable de la formación de las verrugas: es un virus DNA de doble cadena, la partícula viral reside en el epitelio del estrato basal, pero se replica en la capa superficial bien diferenciada, esta proliferación celular conduce a las características morfológicas de las verrugas. (1)

Los diferentes tipos de verrugas cutáneas se describen como: verrugas comunes ( verrugas vulgares), verrugas plantares, verrugas planas y genitales. Las verrugas se encuentran más frecuentemente en los niños y adultos jóvenes, aun que se pueden encontrar en todas las edades. Los pacientes inmunocomprometidos tienen un riesgo particularmente alto de presentarlas. (1,2)

El VPH puede ser transmitido indirectamente a través del contacto con la piel de un individuo infectado o por transmisión del virus que ha sobrevivido a un ambiente caluroso y húmedo. El virus sólo puede ser transmitido de un sitio a otro cuando ocurre autoinoculación por un trauma a nivel de las verrugas por rascado o pellizco. El período de incubación es desconocido, pero se estima en meses o años. (2,3,4)

Existen 90 diferentes tipos del VPH, se ha encontrado una asociación definida entre un tipo de virus y ciertos sitios anatómicos ( ver tabla 1 ). Los tipos 1, 2 y 4 se han asociado a las verrugas comunes, los tipos 3 y 10 a las verrugas planas, el tipo 7 se ha aislado en la forma de verruga del carnicero, las anogenitales se han ligado a los tipos 6, 11, 16, 18, 30, 31 y otros. La identificación del Virus del Papiloma Humano esta indicado en pacientes con verrugas recalcitrantes ya que la terapia agresiva esta indicada cuando existe un potencial de malignidad. (2)

Presentación Clínica	Tipos comunes del VPH
Verrugas comunes	1, 2, 4, 26-29
Verrugas plantares	1, 2, 4, 63
Verrugas planas	3, 10, 26-29, 41
Verrugas del carnicero	7
Epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38
Verrugas anogenitales	6, 11, 16, 18, 30-32

Tabla 1 Tipos de virus involucrados en los diferentes localizaciones de verrugas

Las infecciones cutáneas por el VPH en el paciente inmunocomprometido ocurre frecuentemente y puede comprometer áreas extensas. Se ha descrito en la literatura innumerables casos de verrugas en asociación con alguna deficiencia inmunológica incluyendo una asociación inusual de inmunodeficiencia humoral y celular en combinación con verrugas. Las recurrencias están relacionadas con la inhabilidad para la destrucción del virus con las terapias convencionales. (3,5)

#### **Verrugas comunes**

Las verrugas comunes, también conocidas como vulgares es el tipo más frecuentemente encontrado en la práctica clínica, representa aproximadamente el 70% de las verrugas. El VPH implicado en su desarrollo son el tipo 2 y 4. Se localizan preferentemente en las manos, especialmente en región periungueal, pero puede aparecer en cualquier sitio incluyendo palmas y plantas, cara, cuello y labios. Son neoformaciones con escamas gruesas aisladas o agrupadas, pueden ser filiformes, planas o en forma de callos cutáneos, al eliminar la superficie queratinosa aparecen puntos negros que representan capilares trombosados en el papiloma. (2,3)

#### **Verrugas genitales**

Las verrugas genitales o condiloma acuminado, se distingue por ser una de las enfermedades de transmisión sexual más común en el mundo. Se calcula entre el 5 y 20% de las personas que se encuentran entre las edades de 15 a 49 años, están infectadas por el virus. Varios tipos están implicados en la aparición de las lesiones entre ellos el 6, 11, 16, 18, 31 y 45, y se han asociado fuertemente con premalignidad y carcinoma cervical maligno. El VPH 16 es el responsable de alrededor del 50% de los cánceres cervicales y los tipos 16, 18, 31 y 45 en conjunto representan un 80% de los cánceres. En el paciente inmunocomprometido la situación es aún más agravante ya que en este tipo de pacientes el virus tiene un comportamiento más agresivo y su riesgo oncogénico se incrementa considerablemente, que aunado a cierto grado de oncogenicidad reportado en la literatura como efecto adverso de la terapia inmunosupresora lo convierten en un paciente con alto grado de desarrollar lesiones malignas. Las lesiones consisten en neoformaciones exofíticas extensas con aspecto de " coliflor ". También se pueden afectar otras membranas mucosas como la oral, uretral y rectal. (2,5,6,7,8)

### **Tratamiento**

Las situaciones a considerar antes de decidir una modalidad de tratamiento incluye la edad del paciente, localización y extensión de la lesión, motivación de la terapia, efectos nocivos a procedimientos destructivos, lesiones residuales, recidivas, persistencias etc.

Existe una lista extensa de modalidades terapéuticas entre las cuales se incluyen: ácido salicílico, ácido láctico, ácido monocloroacético, bicloroacético y tricloroacético, formalina, glutaraldehído, cantaridina, podofilina podofilotoxina, retinoides tópicos, 5-Fluoracilo tópico, tretinoína tópica, bleomicina intralesional, crioterapia, cirugía, curettage, electrocirugía, terapia con laser, inmunoterapia con cimetidina oral, interferon, entre otras. (5,6,9,10)

### **Imiquimod**

El imiquimod es un medicamento novedoso de la clase llamada modificadores de la respuesta inmune, es una amina imidazoquinolina con una potente actividad antiviral y antitumoral. Tiene una fórmula molecular  $C_{14}H_{16}N_4$  y un peso molecular de 240.3. Es un compuesto estable insoluble en sistemas acuosos y en la mayoría de los solventes orgánicos, cada gramo de crema contiene 50 mg de imiquimod en una base de crema evanescente blanquecina que se compone de ácido isoesteárico, alcohol cetílico alcohol estérilico, vaselina blanca, polisorbato 60, monoestearato de sorbitano, glicerina, goma de xantano, agua purificada, alcohol benzílico, metilparabeno y propilparabeno. (11)

El imiquimod no induce una actividad antiviral directamente y no se presenta destrucción citolítica inespecífica. Estudios pre-clínicos sugieren que su acción antiviral resulta de la activación in vivo del sistema inmune inducida por citoquinas en los monocitos y macrófagos. El imiquimod estimula la respuesta inmune innata a través de la inducción, síntesis y liberación de citoquinas incluyendo interferón alfa, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral entre otras; (Tabla 2) . Se sabe que algunas citoquinas producen una retroalimentación y siguen activando a estas células, lo cual puede ser eficiente en los pacientes con terapia inmunosupresora. (6,9,12)

### **CITOQUINAS INDUCIDAS POR IMIQUIMOD**

**Interferón alfa (IFN-alfa)**

**Interleucinas 1,5,6,8,10,12 ( IL )**

**Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)**

**Receptor antagonista de interleucina 1 (IL-1RA)**

**Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)**

**Factor estimulante de colonias de macrófago/granulocito ( GM-CSF)**

**Proteína inflamatoria de macrófago alfa 1 y beta 1 (MIP-1 alfa, MIP-1 beta)**

**Proteína quimiotáctica de macrófago (MCP-1)**

Tabla 2 Citocinas inducidas con imiquimod

La inducción de citoquinas esta bien detectada en las primeras 4 horas después de la aplicación de imiquimod. Estudios realizados sugieren que el imiquimod estimula directamente la expresión genética para IL 6 y 8, antes que activación directa de IL 1, la inducción de una citoquina no es pre-requisito para la inducción de otra citoquina. La inducción de citoquinas en un evento primario y el imiquimod induce la producción de ARNm en forma directa e independiente. Así mismo se ha postulado efecto modulador de la función de las células de Langerhans. Es sabido que el interferón y otras citoquinas activan células asesinas naturales (NK) para que elimine el tumor blanco o las células infectadas por el virus. El imiquimod no activa directamente los linfocitos T, sin embargo estudios in vitro han mostrado que puede aumentar la producción de células T y la proliferación de IL 2 en respuesta a la estimulación mitogénica. Tampoco activa directamente a los neutrófilos, más sin embargo la producción de IL 8 (un potente quimiotáctico de los neutrófilos ) ya sea por parte de los macrófagos o queratinocitos en la piel podría producir acumulación de estas células. Estos hallazgos indican que el imiquimod tiene diferentes efectos en diferentes células inmunológicas, que comprenden tanto la activación directa como la activación por vía de las citoquinas. (12)

El imiquimod se presenta en una crema al 5% cuyo nombre comercial en Aldara, viene en sobres para única aplicación conteniendo 250 mg de la crema, se aplica 3 veces por semana de preferencia durante la noche dejándola de 6-10 horas, se reportan reacciones secundarias locales en el sitio de aplicación, tales como: eritema, erosión, escoriación, escamas, induración, costras y vesículas. No hay estudios adecuados y bien controlados para el uso en el embarazo y la lactancia, no hay estudios de interacciones medicamentosas, no hay efectos de carcinogénesis

o sobre la fertilidad. El tiempo de duración de tratamiento es variable teniendo como máximo 16 semanas. (11,12)

### **Terapia Inmunosupresora**

La terapia inmunosupresora es requerida en múltiples ocasiones para el control de enfermedades serias, recalcitrantes, y en múltiples padecimientos autoinmunes, los medicamentos más comúnmente usados son: corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate y ciclosporina. (13)

**Corticosteroides:** son los medicamentos más comúnmente usados en la práctica clínica se usan solos o en combinación con otros inmunosupresores para evitar rechazo de transplantes y para tratar cuadros autoinmunitarios. Desde hace muchos años se sabe que los corticosteroides producen una disminución rápida y transitoria de los leucocitos en sangre periférica, pueden inhibir la proliferación de las células T, la inmunidad que depende de dichas células y la expresión de genes que codifican las citocinas (IL1, 2, 6, interferón alfa y factor de necrosis tumoral alfa) . Producen también efecto antiinflamatorio inespecífico, así como contra la adherencia ( evita el desplazamiento de células de inflamación de la circulación a los tejidos) lo cual puede contribuir todavía más a la inmunosupresión. Entre los efectos adversos se incluye: mayor riesgo a las infecciones, úlceras, hiperglucemia y osteoporosis. (13)

**Azatioprina:** es más comúnmente usado como inmunomodulador, es un análogo sintético de las purinas, actúa como un antimetabolito específico del ciclo celular, con inhibición del tráfico de neutrófilos e inhibición de la citotoxicidad celular, se elimina por vía renal y hepática, se potencializa con la warfarina y el alopurinol. Puede producir mielosupresión y se ha comentado un riesgo de oncogenicidad, así como un incremento mayor a las infecciones oportunistas. (13)

**Ciclofosfamida:** otro agente citotóxico, pertenece a la familia de la mostaza nitrogenada, actúa como antimetabolito no específico del ciclo celular, inhibición de macrófagos y supresión selectiva de células B, se elimina por vía hepática y renal, se potencializa con el alopurinol, entre sus efectos secundarios se encuentra la mielosupresión, cistitis hemorrágica y mayor incidencia de cáncer de vejiga, así como mayor riesgo de infecciones oportunistas. (13)

**Metrotexate:** es un análogo sintético del ácido fólico con propiedades citotóxicas, antimetabolito, inhibe el ciclo celular de manera específica, la quimiotaxis de neutrófilos y las interleucinas 1, 6 y 8, se elimina por vía renal, se potencializa con los antiinflamatorios no esteroideos, probenecid y clotrimazol, entre sus efectos secundarios se incluye hepatotoxicidad, mielosupresión, se ha asociado con el carcinoma de células escamosas e infecciones oportunistas.

(13)

**Ciclosporina:** es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos, aislado del hongo "Tolypocladium inflatum", es metabolizado por el sistema citocromo P 450 A3, inhibe la activación de las células T y de la potencialidad de las mismas en la respuesta inmune, se elimina por vía hepática y renal, como efectos secundarios encontramos nefrotoxicidad e hipertensión; se ha visto un incremento del riesgo de cáncer de piel y posiblemente linfomas.

(13)

#### **Planteamiento del problema**

Las verrugas vulgares son una enfermedad crónica infecciosa producida por el virus del papiloma humano (VPH), algunos virus están fuertemente implicados con potencial oncogénico, hasta el momento numerosos tratamientos se han propuesto para este tipo de padecimiento sin un control satisfactorio, en el paciente inmunocompetente representa un reto para el dermatólogo, más sin embargo el paciente inmunosuprimido representa un doble reto para el tratamiento de las verrugas, está demostrado y documentado en la literatura que la terapia inmunosupresora representa un riesgo de oncogenicidad para el paciente aunado a la infección del VPH, hace a este paciente potencialmente de riesgo para procesos neoplásicos, es por ello que el búsqueda de una alternativa terapéutica para este tipo de paciente se realiza el presente estudio comparando una terapéutica convencional vs un nuevo medicamento de la familia de los inmunomoduladores con actividad antiviral indirecta a través de la inducción de citoquinas por los linfocitos T, este trabajo no tiene precedente en la literatura buscada para el fin de este trabajo, lo cual lo hace doblemente importante.



### **Justificación:**

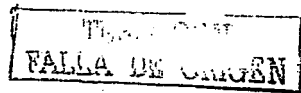
Las verrugas son neoformaciones en la piel producidas por diferentes tipos del Virus del Papiloma Humano (VPH), se han descrito 90 diferentes tipos algunos de ellos implicados fuertemente con un potencial oncogénico, se ha visto que la infección subclínica por ciertos genotipos del VPH se presenta en pacientes con ciertas neoplasias principalmente anogenitales, particularmente cáncer cervical que es el segundo tipo de cáncer en frecuencia en mujeres alrededor del mundo. Los pacientes inmunocomprometidos son sustancialmente más susceptibles a los procesos infecciosos y los problemas virales: son un problema de difícil manejo y pobre respuesta a la terapéutica habitual. Se han reportado en la literatura múltiples estudios de pacientes inmunocomprometidos secundario a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) con verrugas recalcitrantes, manejados con esta nueva terapia de los llamados modificadores de la respuesta inmune con buenos resultados. Sin embargo no se ha reportado en la literatura el uso de esta nueva modalidad terapéutica para las verrugas en el paciente inmunodeprimido secundario a terapia inmunosupresora por diferentes situaciones: sin olvidar que la terapia inmunosupresora per se contiene al paciente mayor riesgo de malignidades por efecto secundario de la misma terapéutica.

Nosotros observamos frecuentemente en la consulta de nuestro Hospital un gran número de pacientes bajo terapia inmunosupresora trasplante o por enfermedad autoinmune, con presencia de verrugas cutáneas en diferentes sitios anatómicos que no responden a la terapia convencional, que aunado a su propia terapia inmunosupresora como se mencionó anteriormente tienen mayor riesgo oncogénico que en conjunto con el VPH los convierte en una población de alto riesgo para el desarrollo de algún tipo de neoplasia maligna. Es por eso que teniendo esta panorámica en cuanto al tratamiento de las verrugas en el paciente bajo tratamiento inmunosupresor, decidimos realizar este trabajo de investigación para valorar el efecto del imiquimod en las verrugas de nuestros pacientes con las características antes mencionadas.

### **Objetivos:**

#### **A) General**

Evaluar la eficacia clínica, tolerancia y seguridad del imiquimod como tratamiento para las verrugas en el paciente bajo terapia inmunosupresora



## **B) Específicos**

- Demostrar la superioridad del imiquimod en el tratamiento de las verrugas del paciente con terapia inmunosupresora en comparación con el ácido salicílico, ácido láctico y colodión
- Conocer el tiempo en que el imiquimod, cura las verrugas posterior a su aplicación en el paciente bajo terapia inmunosupresora
- Determinar la magnitud del efecto del imiquimod en la reducción y desaparición de las verrugas en el paciente bajo terapia inmunosupresora
- Conocer cuales son los efectos adversos más frecuentes del imiquimod

## **Diseño:**

Estudio clínico, experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo, controlado.

## **Definición del Universo**

Pacientes con verrugas en cualquier localización anatómica de la superficie corporal, de ambos sexos y cualquier edad, bajo tratamiento inmunosupresor

## **Grupo problema:**

Pacientes con diagnóstico clínico de verrugas en cualquier sitio anatómico de la superficie corporal bajo tratamiento inmunosupresor, y quienes hallan cumplido con los criterios de inclusión, se aplicarán imiquimod en crema tres veces a la semana por un máximo de 24 semanas.

DENOMINACION GENERICA: Medicamento Imiquimod

Nombre comercial: Aldara

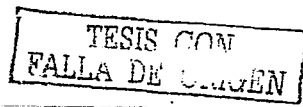
Laboratorio fabricante: 3M farmacéutica

## **Grupo control:**

Pacientes con diagnóstico clínico de verrugas en cualquier sitio anatómico de la superficie corporal bajo tratamiento inmunosupresor, y quienes hallan cumplido con los criterios de inclusión se aplicarán una fórmula magistral a base de Acido salicílico, Acido láctico y Colodión.

DENOMINACION GENERICA: Medicamento Fórmula

Acido salicílico, Acido láctico y Colodión



**Tamaño de la muestra:**

Se incluirán un total de 40 pacientes con verrugas en cualquier topografía, de cualquier edad y sexo, sin importar el padecimiento de base bajo terapia inmunosupresora, con cualquier dosis y tiempo de ingesta de medicamento.

**Criterios de inclusión:**

- Se incluirán pacientes con verrugas en cualquier sitio anatómico de la superficie corporal bajo terapia inmunosupresora
- Pacientes de cualquier edad y sexo
- Pacientes que acudan a consulta durante la realización de este estudio y decidan ingresar al mismo con hoja de consentimiento firmada

**Criterios de exclusión:**

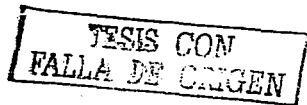
- Se excluirán todos aquellos pacientes con verrugas cutáneas en cualquier sitio anatómico que no estén bajo tratamiento inmunosupresor
- Se excluirán todos aquellos pacientes que no se hayan catalogado clínicamente con verrugas
- Se excluirán todos aquellos pacientes que no acepten ingresar a este estudio
- Se excluirán todos los pacientes con patología psiquiátrica

**Criterios de eliminación:**

- Se eliminarán aquellos pacientes que no lleven adecuadamente el tratamiento, y no acudan con regularidad a sus citas
- Se eliminarán aquellos pacientes que no sean capaces de llevar a cabo el tratamiento por sí mismos o que no cuenten con una persona responsable
- Se eliminarán todos aquellos pacientes que no acudan a consulta durante la realización de este trabajo de investigación

**Definición de variables y unidades de medida:****VARIABLES A MEDIR**

- 1.- Edad.
- 2.- Sexo.
- 3.- Ocupación.



- 4.- Lugar de origen.
- 5.- Diagnóstico de base.
- 6.- Tiempo de evolución del diagnóstico de base.
- 7.- Terapia inmunosupresora tipo, dosis y tiempo de utilización.
- 8.- Diagnóstico dermatológico, topografía y morfología.
- 9.- Número de lesiones
- 10.- Tamaño de la lesión en milímetros ( diámetros y altura )

#### **UNIDADES DE MEDICION**

**Mejoría:** Se entiende como disminución de los diámetros y la altura de las lesiones.

**Curación:** Cuando exista desaparición completa de la lesión.

#### **Descripción del estudio:**

El presente trabajo se realizó del mes de octubre del año 2000 hasta el mes de agosto del 2002, capturando pacientes a través de la consulta externa del servicio de dermatología en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del I.S.S.S.T.E., se realizó la asignación de grupos en forma aleatoria, utilizando una tabla de números aleatorios, se llenó el formato de recolección de datos (ver anexo), así como la carta de autorización de tratamiento y carta compromiso (ver anexo), a cada paciente se le otorgó el tratamiento para su auto-administración con visitas mensuales al servicio donde se recolectaban los frascos y cajas vacías de los productos, con un total de 6 evaluaciones mensuales, en cada visita se realizó el conteo de número de lesiones así como la mejoría de las mismas con base a su diámetro y altura, así como la evaluación de los efectos secundarios. El análisis de datos se realizó a través de tablas de frecuencia, contingencia y gráficas circulares, así como la aplicación de las siguientes pruebas estadísticas: prueba de independencia Ji-cuadrada (Yates corregida), prueba de Kruskal-Wallis H, prueba exacta de Fisher y análisis de varianza de factores paramétricos y no paramétricos.

#### **Aspectos éticos:**

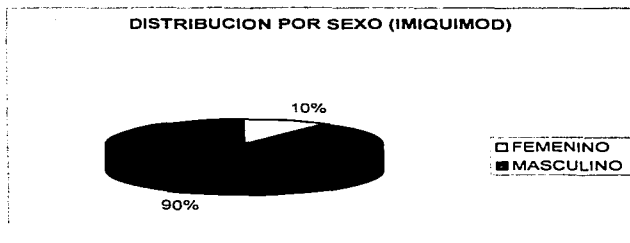
El presente trabajo es de un valor ético aceptable, debido a que no involucra afectación en el tratamiento del paciente o condición de atención de los pacientes estudiados, ya que el tratamiento establecido se encuentra ampliamente evaluado con bibliografía científica que lo respalda, con efectos secundarios mínimos ya que sólo es de acción local sin perjuicio de la

salud o bienestar de las personas. El único efecto adverso que se pudiera presentar es irritación local que remite al suspender la aplicación del mismo. Además que el paciente firmará una carta de consentimiento para participar en este estudio.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS

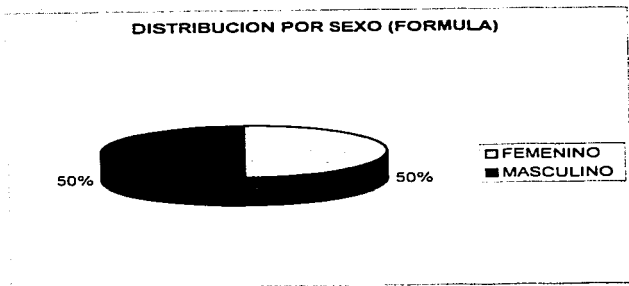
El promedio de edad del grupo problema fue de 28.7 años ( rango de 11 a 48 años ) y del grupo control fue de 40.1 años ( rango de 11 a 64 años ), con una diferencia de 11.4 años entre los dos grupos de estudio. En cuanto al sexo en el grupo problema el 10% (1 paciente) fue del sexo femenino y el 90% (9 pacientes) fue del sexo masculino; en el grupo control el 50% (5 pacientes) fueron del sexo femenino y el 50% (5 pacientes) correspondieron al sexo masculino, la prueba de Yates corregida fue de 2.14 con un valor de p: 0.14323491 para el sexo en los dos grupos de estudio. ( Ver gráfica 1 )

Gráfica No. 1



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

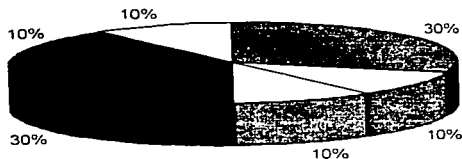
Gráfica No.1



En cuanto al lugar de origen en el grupo problema el 70% de los pacientes fueron del D.F., Estado de México y Michoacán; en el grupo control el 70% de los pacientes correspondieron al D.F. y Estado de México, arrojando una  $p: 0.276919$ .  
( Ver gráfica 2 )

Gráfica No. 2

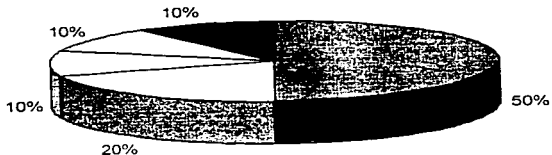
DISTRIBUCION POR LUGAR DE ORIGEN  
(IMIQUIMOD)



■ DF □ EDO. MEX □ GUANAJUATO ■ MICHUACAN ■ PUEBLA □ CHIAPAS

Gráfica No. 2

DISTRIBUCION POR LUGAR DE ORIGEN  
(FORMULA)



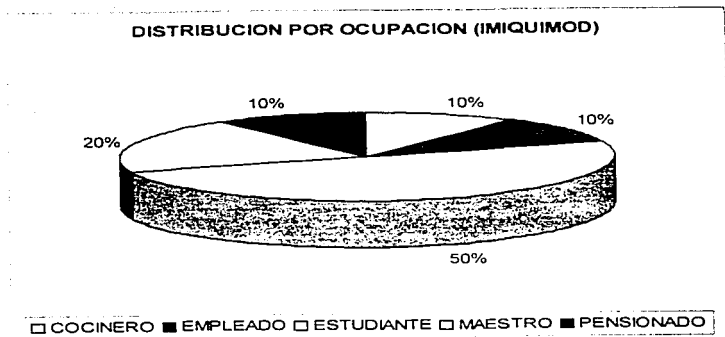
□ DF □ EDO. MEX □ GUADALAJARA □ OAXACA ■ VERACRUZ

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La ocupación que predominó en el grupo problema fue de estudiante con el 50% de los pacientes, y en el grupo control el 70% de los pacientes tuvieron las siguientes ocupaciones: estudiante, el hogar y empleado, arrojando un valor de  $p: 0.29278782$ .

( Ver gráfica 3 )

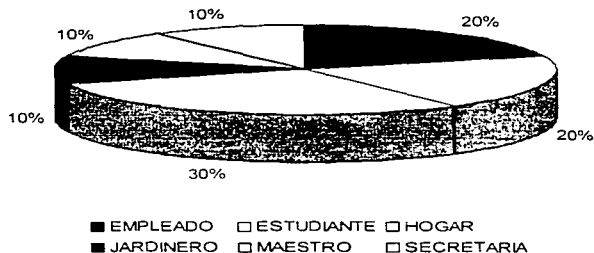
Gráfica No. 3





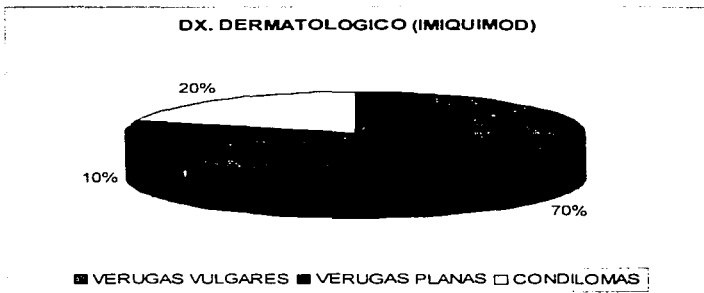
**Gráfica No. 3**

**DISTRIBUCION POR OCUPACION (FORMULA)**

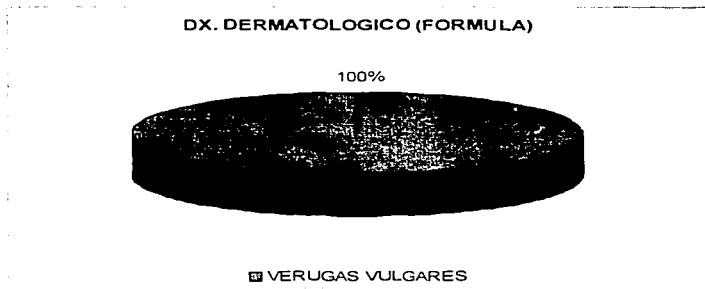


En cuanto al diagnóstico dermatológico, la distribución en los grupos de estudio se muestra en la tabla y gráfica IV. Encontrándose un 20% de pacientes con condilomas en el grupo problema y ningún paciente con condilomas en el grupo control, así como el 10% de pacientes con verrugas planas en el grupo problema y el 100% de los pacientes con diagnóstico de verrugas vulgares en el grupo control, con un valor de  $p$ : 0.34538002. ( Ver gráfica 4 )

Gráfica No. 4



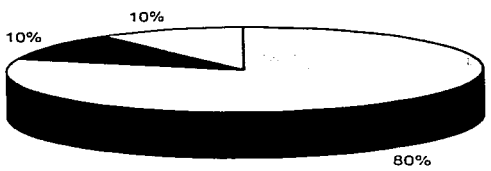
Gráfica No. 4



El diagnóstico de base en el grupo problema fue de Transplante renal en el 80% de los pacientes, un 10% con diagnóstico de Dermatomiostitis, un 10% con Sx. antifosfolípido, en el grupo control el 70% de los pacientes fue de Transplante renal, un 10% con Dermatomiostitis, un 10% con Hipocortisolismo secundario y un 10% con Transplante de Médula ósea, con un valor de p: de 0,54673154. ( Ver gráfica 5 )

Gráfica No. 5

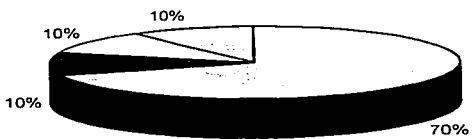
**DX. DE BASE (IMIQUIMOD)**



□ TRANSPLANTE RENAL ■ DERMATOMIOSITIS □ SX. ANTIFOSFOLÍPIDO

Gráfica No. 5

**DX. DE BASE (FORMULA)**

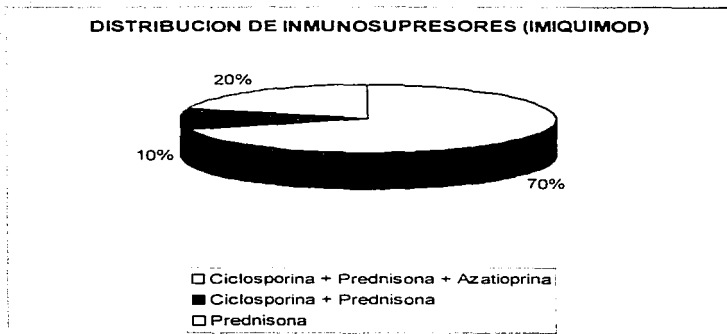


□ TRANSPLANTE RENAL ■ DERMATOMIOSITIS □ HIPOCORTISOLISMO SEC.  
□ TRANSPLANTE DE MO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

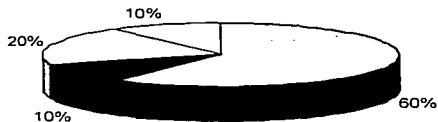
Para el tratamiento inmunosupresor la mayor parte de los pacientes se encontraban con triple esquema inmunosupresor en ambos grupos de estudio, así como dosis comparables y tiempo similar de ingesta como se aprecia en la gráfica 6.

Gráfica No. 6



Gráfica No. 6

DISTRIBUCION DE INMUNOSUPRESORES (FORMULA)



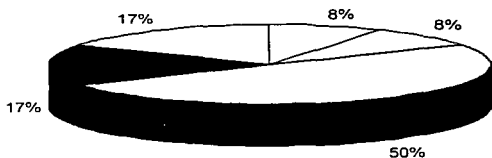
- Ciclosporina + Prednisona + Azatioprina
- Prednisona + Azatioprina
- Prednisona
- Dexametasona

La topografía observada fue similar en ambos grupos de estudio, apreciándose su distribución en la gráfica 7.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Gráfica No. 7

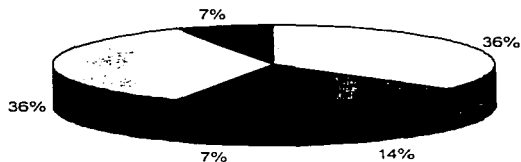
DISTRIBUCION POR TOPOGRAFIA (IMIQUIMOD)



□ ANO □ CARA □ MANO ■ TORAX □ PENE

Gráfica No. 7

DISTRIBUCION POR TOPOGRAFIA (FORMULA)

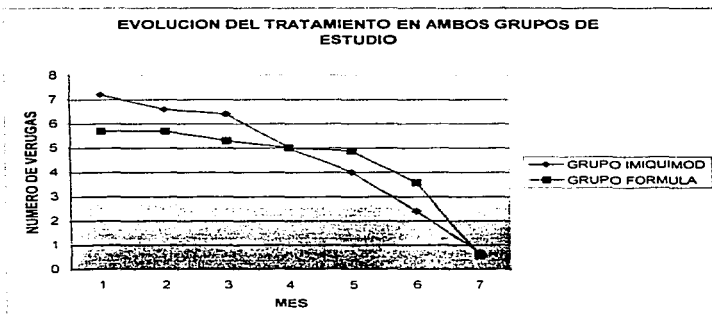


□ ANTEBRAZO ■ PIE ■ CUELLO □ MANO ■ TORAX

TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN

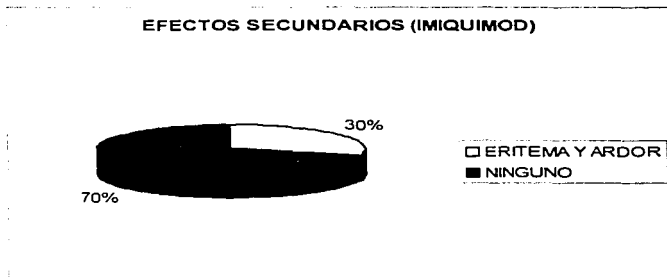
Se realizó una evaluación inicial tomando en cuenta el número de verrugas así como el diámetro y la altura de las mismas evaluando como mejoría la disminución del diámetro y la altura y como curación a la desaparición de la lesión. para fines de análisis estadístico se tomó en cuenta en cada visita de los pacientes el número de verrugas exclusivamente. en la evaluación inicial se obtuvo una media de 5.7 para el grupo control y de 7.2 para el grupo problema. con un valor de p de 0.592639; en la evaluación 1, la media fue de 5.7 en el grupo control y de 6.6 en el grupo problema, con un valor de p de 0.468124; en la evaluación 2 la media fue de 5.3 para el grupo control y de 6.4 para el grupo problema, con un valor de p de 0.492029; en la evaluación 3 la media fue de 5.0 para el grupo control y 5.0 para el grupo problema con un valor de p de 0.169716; en la evaluación 4 la media para el grupo control fue de 4.875 y 4.000 para el grupo problema, con un valor de p de 0.186094; en la evaluación 5 la media para el grupo control fue de 3.571 y para el grupo problema fue de 2.400, con un valor de p de 0.685267; y la última evaluación arrojó una media para el grupo control de 0.571 y 0.700 para el grupo problema, con un valor de p de 0.596361. En la gráfica IX observamos la evolución durante el tiempo de seguimiento en ambos grupos. El valor de p en todas las evaluaciones fue obtenida por la prueba de Kruskal-Wallis H. ( Ver gráfica 8 )

Gráfica No. 8

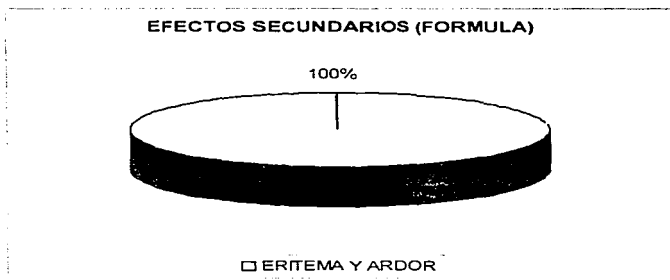


Los efectos secundarios observados se vieron más importantemente en el grupo control con eritema e irritación importante en el 100% de los pacientes lo que obligó a 3 pacientes a abandonar el estudio, no así en el grupo problema donde el 70% de los pacientes no presentó efectos adversos, y un 30% presentó discreto eritema. ( Ver gráfica 9 )

Gráfica No. 9



Gráfica No. 9





## CONCLUSIONES

Las verrugas vulgares son un problema terapéutico importante en el paciente bajo tratamiento inmunosupresor. el presente trabajo evaluó la eficacia y seguridad del imiquimod para el tratamiento de las verrugas en el paciente bajo terapia inmunosupresora. trabajo que hasta el momento no se ha reportado en la literatura, con este grupo de población en particular. se realizó un estudio aleatorizado controlado comparando un tratamiento convencional contra un nuevo tratamiento de la familia de los inmunomoduladores. ambos grupos de estudio fueron comparables en cuanto a las variables de estudio salvo en lo que respecta al sexo en donde encontramos un franco predominio del sexo masculino en el grupo problema. las variables evaluadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas así que podemos concluir que los grupos de estudio fueron homogéneos y comparables entre sí. para la evaluación clínica de las verrugas se contabilizó el número de estas en cada visita . reportándose en números enteros la persistencia o ausencia de las mismas. es importante mencionar que en cada visita los pacientes mostraban mejoría en cuanto al diámetro y altura de las lesiones aunque no se reportaba como desaparición de la lesión y se contabilizaba como existencia de la misma. así que se realizó una escala de evaluación de mejoría si clínicamente observábamos disminución del diámetro y altura de las mismas, y curación con la desaparición de la lesión. observándose al final de la evaluación un 70% de mejoría (7 pacientes) en el grupo problema y un 30% (3 pacientes) con curación, y un 60% de mejoría (6 pacientes) en el grupo control contra un 10% (1 paciente) de curación, habiéndose perdido 3 pacientes por abandono de tratamiento en el grupo control por los efectos adversos observados. al final del estudio se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de estudio en cuanto a eficacia de tratamiento. más sin embargo los efectos adversos se presentaron más severamente en el grupo control y prácticamente no se presentaron estos en el grupo problema. así como la buena respuesta observada para el manejo de los condilomas en el grupo problema. por lo que podemos recomendar su uso para este tipo de situaciones en las que los tratamientos existentes son altamente irritativos y molestos para el paciente. además de el potencial oncogénico que estos subtipos de VPH tienen.

Posterior al término de la evaluación de los pacientes en el protocolo se continuó la terapia en los pacientes del grupo problema, ya que presentaban mejoría importante de sus verrugas aun que no la desaparición de las mismas, observando una curación de las mismas en un período comprendido entre los 8 y 9 meses de tratamiento, por lo que podemos concluir que se necesita mayor tiempo de tratamiento para los pacientes con terapia inmunosupresora y que 6 meses no son suficientes para la curación completa.

Finalmente comentaremos que en cuanto a costos el tratamiento con imiquimod es costoso no así con el uso de la fórmula a base de ácido salicílico, ácido láctico y colodión, que es mucho más barato, por lo que tendrá que hacerse una evaluación costo-beneficio en cada paciente en particular.

TRABAJO CON  
FALLA DE ORIGEN

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Plasencia M, Jorge MD: Cutaneous warts, diagnosis and treatment. Primary Care: Clinics in office Practice. 2000;27:1-10
- 2.- Darville Toni MD: Genital Warts. Pediatrics in Review. 1999;8:271-272
- 3.- Khusru Asadullah, Harald Renz: Verrucosis of hands and feet in a patient with combined immune deficiency. J Am Acad Dermatol. 1997;36:850-852
- 4.- MAJ Raymond A. Schwab, MC, USAF: Topical imiquimod for recalcitrant facial flat warts. Cutis. 2000;65:160-162
- 5.- Jimenez Hernández Fabiola: Diagnóstico y tratamiento de condilomas acuminados. Rev. Mex. Dermatol. 1998;42:203-208
- 6.- Karl R. Beutner, Spotswood L. Spruance, et al: Therapy, treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). J Am Acad Dermatol. 1998;38:230-239
- 7.- Maw D, Raymond MB, FRCP, FRCPI: Sexually transmitted diseases. Dermatologic Clinics. 1998;16:829-834
- 8.- Walther R, Robert: What is new in clinical research of viral diseases of the skin. Dermatologic Clinics. 1997;15:189-196
- 9.- Edwards Libby, Ferenczy Alex, et al: Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. Arch Dermatol. 1998;134:25-30
- 10.- Evans Y, Tanya, Tyring K, Stephen: Dermatologic therapy: Advances in antiviral therapy in dermatologic. Dermatologic Clinics. 1998;16:409-420
- 11.- Monografía científica: Aldara (imiquimod) 3M Farmacéutica
- 12.- Sauder N, Daniel: Imiquimod: An immune-response modifier, Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. J Am Acad Dermatol. 2000;43:S6-S11
- 13.- Dutz P, Jan MD, Ho C, Vicent MD. Dermatologic therapy, immunosuppressive agents in dermatology. Dermatologic Clinics. 1998;16:409-420

