

VERRUGAS VULGARES

Uso de Metronidazol Vía Oral

Dra. Iraida Briceño*
 Dra. María C. Ranalli*
 Dr. Benjamín Trujillo*
 Dra. Iliana Maldonado*
 Dr. Antonio Pacheco**
 Dr. Alberto Cabrera***

RESUMEN

En base a observaciones casuales del Estado Carabobo que refieren excelentes resultados terapéuticos con metronidazol vía oral, por cinco días, en verrugas vulgares, se realiza un ensayo clínico doble ciego cruzado con placebo para verificar y comentar estos resultados referidos. Se infiere el mecanismo de acción por inmunomodulación.

SUMMARY

Based on observations from the Carabobo State referring excellent therapeutic results in the treatment of common warts with the use of metronidazol per os in a five day regimen, we made a randomized double blind clinical trial using this drug and a placebo. We reported and comment these results and discussed the possible mechanism of action.

PALABRAS CLAVES: Verrugas vulgares, metronidazol.

INTRODUCCION

Se conoce como verruga vulgar a aquella pápula bien circunscrita, firme, elevada, de superficie verrugosa e hiperqueratótica. Puede estar sola o agrupada y puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, principalmente en dorso de manos, dedos y plantas (1).

Desde la primera descripción hecha por Celsus el año 25 A.C. hasta el descubrimiento, en los últimos 15 años, gracias a las técnicas de biología molecular, inmunología y serología, de los diferentes tipos de virus papiloma humano (más de 45 subtipos) (2), se ha intentado erradicarlas con un amplio arsenal terapéutico, desde tratamientos tan sencillos como el uso de cáscara de cambur en forma tópica (3) o la hipnosis, hasta tratamientos tan audaces como el ácido retinoico, vía oral (2).

Un nuevo grupo de agentes terapéuticos ha surgido gracias a la posibilidad de modular la respuesta inmunológica del huésped. Un buen ejemplo es el metronidazol, originalmente usado para el tratamiento de la tricomoniosis y que recientemente ha de

mostrado poseer actividades antibacterianas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras (4, 5).

En base a observaciones casuales procedentes del Estado Carabobo que reportaron la desaparición de verrugas con el uso oral de metronidazol en un lapso de dos o seis semanas, desarrollamos un ensayo clínico con el medicamento, buscando una alternativa terapéutica eficaz, incruenta y de fácil administración.

MATERIALES Y METODOS

Se elaboró un protocolo de estudio donde se asentaban datos referentes a la identificación y clínica: número, tamaño y localización, por registro esquemático de las lesiones, uso y tipos de tratamientos anteriores, tiempo de evolución y registro fotográfico antes y después del tratamiento.

Se realizó el estudio a doble ciego cruzado con 50 pacientes que consultaron el Servicio de Dermatología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" en el lapso comprendido entre febrero y septiembre de 1988 con le-

siones clínicamente compatibles con verrugas vulgares, excluyéndose lesiones de otra naturaleza y/o dudosas.

Fueron preparados dos grupos de cápsulas rotuladas "A" ó "B" de acuerdo a lo siguiente:

Cápsulas "A": 500 mg de metronidazol.

Cápsulas "B": 500 mg de talco, biológicamente inocuo y envasadas en grupos de diez cápsulas en frascos separados.

A los pacientes se les administró tratamiento con "A" ó "B" al azar, en la forma siguiente: una cápsula dos veces al día, vía oral, por cinco días.

Se realizó control clínico y fotográfico a los quince, treinta y cuarenta y cinco días. Al cabo de ese tiempo se realizaba otro ciclo de tratamiento con las cápsulas contrarias si el primer ciclo fracasaba, reingresándolos al protocolo.

Se establecieron criterios de curación o fracaso.

Curación: Desaparición total de la(s) lesión(es) con cicatriz residual (en algunos casos).

Fracaso: Persistencia de las lesiones a los cuarenta y cinco días del tratamiento.

* Residente del Servicio de Dermatología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas.

** Adjunto al Servicio de Dermatología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas.

*** Adjunto al Servicio de Medicina Interna. Maternidad del Hospital Central de Valencia.

El análisis estadístico para establecer la significancia estadística de nuestros resultados se realizó por el método de Chi Cuadrado (6, 7).

RESULTADOS

La distribución por sexos fue la siguiente, Veintinueve pacientes (58%) del sexo masculino y veintiún pacientes (42%) del sexo femenino. La edad oscilaba entre cinco y sesenta años para un promedio de 20-84 años. El tiempo de evolución de la(s) lesión(es) variaba desde un mes hasta seis años.

En cuanto a la cantidad de lesiones: cifras muy variables, desde una lesión solitaria hasta más de setenta lesiones, haciéndose muy difícil cuantificarlas en los mosaicos plantares.

La distribución de las lesiones se polarizó hacia las manos: trescientas sesenta y tres lesiones (87,6%). Otras ubicaciones: plantas: cuarenta lesiones (9,7%) y 2,7% : once lesiones en codos, rodillas, párpados, narinas.

El tamaño de las lesiones era muy variable, entre 2 mm para lesiones solitarias hasta mosaicos de 2 a 2-1/2 cm de diámetro.

Diecinueve pacientes (38%) no tenían tratamiento previo alguno. Los demás utilizaron:

- Tintura láctico-salicilada: 13 pacientes (26%).
- Nitrato de plata: 7 pacientes (14%).
- Electrofulguración: 4 pacientes (8%).
- Afeitado traumático: 4 pacientes (8%).
- Bleomicina intralesional: 3 pacientes (6%).
- Iodo tópico: 2 pacientes (4%).
- Dinitroclorobenceno: 1 paciente (2%).
- Levamisol: 1 paciente (2%).
- Acido tricloroacético: 1 paciente (2%).

Los resultados clínicos, curación o fracaso, con el metronidazol vs. placebo están resumidos en el cuadro N° 1. Ejemplos pueden ser vistos en fotos 1 a 4.

DISCUSION

Las verrugas vulgares son un problema común en la práctica diaria, causadas por los tipos 2, 4, 7, 26, 27 y 29 del virus papiloma humano (VPH) (8).

Cuadro N° 1
CASOS DE VERRUGAS VULGARES SEGUN
TRATAMIENTO Y EVOLUCION
Servicio de Dermatología H.C. F.F.A.A. "Dr. Carlos Arvelo"
Caracas - 1988

Tratamiento	EVOLUCION		
	Curación	Fracaso	Total
Metronidazol	23	12	35
Placebo	9	29	38
TOTAL	32	41	73

FUENTE: Datos del presente estudio. p <0.0001 (X²).

El cuadro N° 1 muestra los resultados favorables, estadísticamente significantes del metronidazol vía oral en comparación con el placebo.

Aunque el rol de la inmunidad en la regresión de las verrugas permanece indefinido, existen evidencias del papel inmunológico en la resolución de verrugas espontáneamente o tratadas. La evidencia, sin embargo, no ha demostrado cuáles mecanismos inmunes son directamente responsables de su eliminación (9) y desafortunadamente no tenemos una respuesta definitiva para esta consideración, aunque estaría apoyada por el comportamiento de las verrugas en estados de inmunodeficiencias y durante la inmunosupresión. Varias encuestas de pacientes transplantados renales inmunosuprimidos indican alta frecuencia de verrugas vulgares, hasta 43% , los cuales son por demás extensas y persistentes y han sido asociadas con una variedad de otros estados de inmunodeficiencias, especialmente aquellos que afectan la inmunidad mediada por células o con defectos mixtos de inmunidad humoral y celular (9).

Varios estudios han sugerido que un defecto no específico de la inmunidad celular puede estar presente en pacientes sanos con verrugas, con disminución de linfocitos T (9) (probablemente de NK). No hay evidencia, sin embargo, de un impacto mayor de la extensión del defecto de células T (10), ya que la infección por VPH provoca mecanismos inmunes humorales y celulares contra las partículas virales. Indudablemente, el estado inmunológico del huésped es importante para la historia natural de la verruga vulgar (11) y la variedad en la respuesta del huésped a los di-

ferentes tipos de VPH, la cual parece de gran importancia (12).

En la variante de hipersensibilidad tipo IV, la citotoxicidad mediada por células T, las subpoblaciones NK pueden por sí solas matar células blanco marcadas con antígenos. Tales células efectoras juegan un papel en la defensa a infecciones virales.

La infección de células por virus, lleva a una alteración de los antígenos HLA de la membrana de la célula, posiblemente por una asociación de las proteínas virales y las moléculas HLA. Estos antígenos HLA modificados, difieren de los normales y entonces evocan una respuesta de NK capaz de matar a las células infectadas con virus. Si la lisis de éstas ocurre antes de la replicación viral, lleva a la eliminación de la infección. Para que ocurra esta lisis, los NK deben reconocerla primero con su receptor antigénico. Este paso los pone en contacto y ocurre la lisis rápidamente y no involucra al complemento. Luego de completada la lisis el NK es libre de moverse hacia otra célula y matarla. Hay que enfatizar que esta lisis es antígeno-específica y respeta células circundantes "inocentes" (13).

Variaciones de esta respuesta serían: la falta de identificación del antígeno de superficie de la célula infectada por el virus o una disminución de subpoblaciones de células T (9), como se mencionó.

En base a lo anterior, el mecanismo de acción propuesto es que el Metronidazol es capaz de aumentar, directamente o a través de mediadores solubles como el Interferón, las subpoblaciones de NK, para esta manera modular la respuesta inmunológica contra el VPH.

Su eficacia clínica fue estadísticamente significativa ($P < 0.0001$), lo cual la convierte en una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de las verrugas vulgares por su efectividad, bajo costo, evita el uso de métodos cruentos y/o dolorosos, pocos efectos colaterales, corto período de tratamiento y resultados beneficiosos a corto plazo.

Estudios futuros detallados, podrán soportar nuestra hipótesis hasta tanto no se compruebe otro mecanismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Lever W.F., Schaumburg-Lever G. Histopathology of the Skin. 1983. Lippincott Co.
2. Mroczkowski T.F., Mc Ewen C. Warts and other Human Papillomavirus Infections. Post. Grad. Med. 1985; 78: 91-8.
3. Warszauer, Schwavel L. Treatment of Plantar Warts with banana skin. J. Plast Reconst. Surg. 1981; 68: 975-6.
4. Rosenblatt J.E., Edson R.S. Metronidazole. Mayo Clin. Proc. 1987; 62: 1013-17.
5. Moschella S., Hurley J. Dermatology. Vol. 2. 2nd ed. 1985.
6. Camel F. Estadística Médica y de Salud Pública. Universidad de Los Andes. 1974.
7. Quevedo S.L. Estadística Médica. Imprenta Universitaria U.C.V. 1975.
8. Tsu-Yi Chuang, Madison W.I. Condylomata Acuminata (Genital Warts). J. Am Acad. Dermatol 1987; 16: 376-84.
9. Briggaman R. et al. Immunology of Human Warts. J. Am Acad. Dermatol 1979; 1: 297-304.
10. Pfister H. Human Papillomaviruses and impaired Immunity vs Epidermodysplastic Verruciformis. Arch Dermatol. Vol. 123, Nov. 1987; 1469-70.
11. Eron L. et al. Interferon Therapy for Condylomata Acuminata. N Engl. J. Med. 1986; 3.15: 1059-64.
12. Jablonska S. Peripheral blood Lymphocyte subpopulations in patients with genital warts. Acta Derm Venereo (Stockh.) 1986; 66: 539.
13. Robbins and Kumar. Basic Pathology. 4th ed. W B Saunders Co. 1987. Philadelphia. Chap. 5: 143-4.



Foto N° 1. Escolar de 7 años con verruga vulgar, en zona vulvar de 5 meses de evolución.



Foto N° 2 Se observa el resultado a las 6 semanas, después de 1 ciclo de tratamiento con metronidazol de 5 gramos en 1 semana.



Fotos N° 3 y 4. Masculino de 46 años, con múltiples verrugas vulgares en área de la barba, que traumatizaba constantemente con el afeitado. Después de 5 gramos de Metronidazol durante 1 semana, se observa el resultado a las 6 semanas.