Artículo original

Tratamiento de verrugas anogenitales en niños con imiquimod crema al 5%

Carolina Guadalupe Palacios López,[1] Jorge Peniche,[1†] Amelia Peniche,[1] Ernestina Neri,[1] Patricia Mercadillo,[2] Elzier Manuel González Gómez,[3] Francisco Durazo Quiroz[3]

RESUMEN

Antecedentes: las verrugas anogenitales en niños se han estudiado poco; hasta antes de 1990 sólo se reportaron 74 casos pediátricos. Sin embargo, el aumento explosivo de casos en adultos ha causado un incremento también en los niños. Su forma de transmisión en el niño puede ser vertical: intraútero, perinatal, casual (autoinoculación o heteroinoculación) y sexual.
Objetivos: probar la eficacia-seguridad de imiquimod en crema al 5% en niños con condilomas acuminados anogenitales. Tipificar el virus del papiloma humano en estos pacientes, sus padres y cuidadores para determinar el mecanismo de transmisión del virus en nuestros pacientes.
Pacientes y método: estudio piloto efectuado en 10 niños con verrugas anogenitales menores de 10 cm del servicio de Dermatología del Hospital General de México. Los pacientes fueron tratados con imiquimod en crema al 5%. El diagnóstico se confirmó por biopsia de piel y técnica molecular de hibridación.
Resultados: la mayoría de los pacientes (seis de nueve) se curaron totalmente y tres tuvieron remisión de más de 50% de las lesiones; una paciente suspendió el tratamiento por irritación e hiperpigmentación. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 14 meses y no hubo recidivas.
Conclusiones: imiquimod en crema al 5% es eficaz y seguro en el tratamiento de niños con verrugas anogenitales.

Palabras clave: verrugas anogenitales, virus del papiloma humano, imiquimod, hibridación de ADN.

ABSTRACT

Background: Anogenital warts in children have not been studied completely. Before 1990 there were only 74 pediatric cases; however, the explosive increase of cases in adults had an impact on children. The transmission in the child can be vertical: *in utero*, perinatal, casual (autoinoculated or heteroinoculated) and sexual.
Objectives: To prove efficacy and safety of 5% imiquimod cream in children with anogenital warts.
Patients and method: A pilot study was done with 10 children with anogenital warts of less than 10 cm of length, treated with 5% imiquimod cream at the Dermatology Service of General Hospital of Mexico. Clinical diagnosis was confirmed by skin biopsy and molecular hybridation technique.
Results: Most subjects experienced total clearance and three patients showed partial improvement on dermatosis lesions. Only one patient presented irritation and hyper-pigmentation which caused the cancelation of her treatment. All patients had a follow-up of 14 months and they showed no recurrence after a period of at least a year.
Conclusions: 5% imiquimod cream is effective and safe for the treatment of children with anogenital warts.

Key words: anogenital warts, human papilloma virus, imiquimod, DNA hybridization.

[1] Servicio de Dermatología.
[2] Servicio de Patología.
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México, DF.
[3] Hospital Español de México, México, DF.

Correspondencia: Dra. Carolina Guadalupe Palacios López. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco, CP 03450, México, DF. Correo electrónico: caroderma@yahoo.com.mx

Recibido: abril, 2013.
Aceptado: junio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Palacios-López CG, Peniche J, Peniche A, Neri E y col. Tratamiento de verrugas anogenitales en niños con imiquimod crema al 5%. Dermatol Rev Mex 2013;57:342-349.

www.nietoeditores.com.mx

Los virus del papiloma humano pertenecen a la familia *Papovaviridae,* incluida en el género *Papilomavirus*. La replicación y maduración de estos virus depende del grado de diferenciación de los queratinocitos,[1] por tanto, las partículas virales maduras sólo se detectan en núcleos del estrato granuloso y córneo, esto da como resultado que no puedan cultivarse y que la única fuente de partículas virales y sus ácidos nucleicos sean los tejidos infectados.[1-3]

Las verrugas anogenitales afectan al epitelio, la mucosa de la zona genital, o ambos; son causadas por la infección del virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 y, con menos frecuencia, el tipo 2.[1-3]

Desde el punto de vista clínico, pueden aparecer como lesiones de aspecto papular color piel normal o rosado, con superficie lisa y lesiones verrugosas o vegetantes (condilomas acuminados).[4,5]

Las verrugas anogenitales suelen ser asintomáticas y, ocasionalmente, se acompañan de prurito y dolor. Se observan en número variable, desde pocas lesiones hasta cientos. En ambos sexos, la localización más común es el área perianal. En las niñas se ven afectados, en orden de frecuencia, la vulva y el periné; mientras que en los varones, el periné y, excepcionalmente, el pene. Los condilomas acuminados se localizan más frecuentemente alrededor de los introitos vaginal y anal. Pueden durar de semanas a años y las recurrencias son comunes, aunque pueden involucionar espontáneamente.[3-5]

La tipificación molecular del virus es de mucha utilidad para el seguimiento de los pacientes, ya que de acuerdo con la asociación con neoplasias anogenitales, y específicamente con cáncer cérvico-uterino, se consideran de alto riesgo los virus del papiloma humano tipos 16, 18, 31, 33, 35, 51, 52 y 56, y de bajo riesgo los tipos 6, 11, 42, 43 y 44.[6-8]

El diagnóstico es clínico, pero debe corroborarse con estudio histopatológico, en especial cuando hay duda clínica, ausencia de respuesta al tratamiento o empeoramiento con el mismo, lesiones pigmentadas o para descartar malignidad.[9]

Para el tratamiento debe considerarse la posibilidad de que las verrugas anogenitales involucionen espontáneamente; por tanto, la modalidad terapéutica debe elegirse cuidadosamente. Los fármacos prescritos con más frecuencia son productos tópicos antimitóticos, como podofilina (no recomendable en niños y pacientes embarazadas, por su toxicidad), podofilotoxina, 5-fluorouracilo, ácido tricloroacético, nitrógeno líquido[1,9,10,11] e imiquimod al 5% en crema, que es un modulador de la respuesta inmunológica. Cuando se aplica en la piel y las mucosas, el imiquimod induce la producción de interferón α, factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interleucina (IL) 1, IL-6 e IL-8. Cuando las verrugas anogenitales son resistentes, el tratamiento requiere ser combinado (médico y quirúrgico: electrodesecación o láser de CO_2).[9-11]

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio piloto efectuado con 10 pacientes de un mes a 18 años de edad, con verrugas anogenitales menores de 10 cm, tratados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México durante un año. Los niños debían estar sin tratamiento un mes antes de ingresar al protocolo. Fueron diagnosticados por una dermatóloga pediatra (como parte del trabajo de tesis del curso de alta especialidad en dermatooncología y cirugía dermatológica). A todos los niños se les realizó historia clínica completa, biopsia de una de las lesiones y determinación del tipo de virus del papiloma humano por hibridación de ADN y exámenes de laboratorio: VDRL, VIH, exudado vaginal, iconografía de las lesiones y seguimiento durante 12 meses. Se excluyeron los sujetos mayores de 18 años, pacientes embarazadas, pacientes con tratamiento previo e hipersensibles al compuesto, con verrugas anogenitales cervicales, en el recto o el meato urinario, con extensión mayor a 10 cm^2, con efectos colaterales severos, enfermedades concomitantes y falla del seguimiento de control en seis meses. Asimismo, se efectuó historia clínica y exploración física de los padres o de los cuidadores de los niños. Después de confirmar el diagnóstico clínico, histopatológico y la tipificación de virus del papiloma humano por técnica de hibridación *in situ*, los niños, padres y cuidadores que tenían la enfermedad recibieron tratamiento con imiquimod en crema al 5%, tres veces por semana durante cuatro meses. Se capacitó a los padres y cuidadores en la técnica de aplicación del medicamento, informándoles que imiquimod en crema al 5% causa una reacción inflamatoria intensa con eritema y, en ocasiones, exulceraciones y que es indispensable que se manifieste esta reacción porque es parte del mecanismo de acción del medicamento. En niños mayores de tres años la valoración del dolor se realizó por interrogatorio directo y en menores de tres años con la Escala de dibujos faciales modificada de Beyer[12] (Figuras 1 y 2). A todos los pacientes los consultaron una dermatóloga pediatra, un proctólogo y un ginecólogo.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 se muestran los principales datos demográficos; de éstos, se obtuvo la siguiente información: de los 10 pacientes, ocho eran niñas y dos niños; la localización más frecuente fue perianal (siete pacientes), vulvar (cinco) y escrotal (dos pacientes), con tres a cinco lesiones en promedio. El modo de transmisión en siete pacientes fue por heteroinoculación y en tres por contacto sexual. En dos casos, las madres tenían condilomas acuminados ya

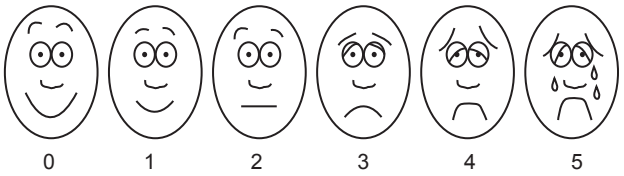

Figura 1. Escala de dibujos faciales (*Faces pain rating scale*) para valorar dolor en menores de seis años.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Figura 2. Escala visual análoga.

tratados y los niños nacieron por cesárea. Tres pacientes tipificaron para virus del papiloma humano de alto riesgo con el antecedente de contacto y abuso sexual, y dos de ellas tenían candidiasis vulvovaginal.

En el Cuadro 2 se explican los tipos de tratamiento, su duración y los resultados obtenidos.

En la paciente 2, que correspondió a una niña de siete años con diagnóstico histopatológico de papulosis bowenoide asociada con *Candida* sp y antecedente de abuso sexual, la tipificación resultó positiva para virus de alto riesgo; la paciente requirió tratamiento mixto con imiquimod en crema, rasurado, electrodesecación y fluconazol oral (Figura 3).

En el Cuadro 2 se observa que seis pacientes se curaron totalmente, tres tuvieron mejoría de 50% de las lesiones con imiquimod en crema al 5% (Figura 4). En una paciente, los padres suspendieron el tratamiento por irritación e hiperpigmentación (Figura 5).

Los efectos colaterales más frecuentes fueron: eritema (siete pacientes), erosión y ardor (cuatro pacientes cada uno), prurito (dos sujetos) e hiperpigmentación residual (un paciente). No obstante que las reacciones inflamatorias se observaron intensas, no se correlacionaron con el dolor.

El tiempo de evolución de las verrugas anogenitales fue de uno a siete meses. Sólo la madre de una paciente adolescente tenía verrugas anogenitales perianales, y también fue tratada con imiquimod en crema al 5%, con mejoría a los dos meses de tratamiento.

DISCUSIÓN

En la mayoría de los pacientes, imiquimod en crema al 5% fue efectivo y seguro; y en los pacientes que no se curaron, disminuyeron el tamaño y número de las lesiones, por lo que el tratamiento se completó con rasurado y electrodesecación. Los resultados mostraron la heteroinoculación como el modo de transmisión más frecuente, debido a que estos mecanismos en niños son: vertical: la infección del virus del papiloma humano del aparato genital materno al niño es la vía de entrada más probable en los casos de verrugas anogenitales en niños de hasta dos años de edad; intraútero: por vía transplacentaria, debido a la diseminación hemática del virus del papiloma humano; por infección ascendente: desde el canal del parto materno infectado, que puede ocurrir por membranas íntegras o no. Es más frecuente que la vía transplacentaria; esta forma de transmisión explica la aparición de condilomas acuminados congénitos; se ha detectado ADN de virus del papiloma humano en el líquido amniótico, así como en células mononucleares de sangre del cordón umbilical. Perinatal o durante el parto: es el contagio del virus del papiloma humano por el pasaje del canal del parto materno infectado (con lesiones clínicas o subclínicas); este mecanismo de contagio es el más comúnmente responsable de la vía vertical de transmisión del virus. Se observa ADN de virus del papiloma humano en la nasofaringe, la cavidad oral y el área anogenital en neonatos.[1-3] La horizontal (no sexual) es la vía de transmisión más común en niños de 2 a 12 años y ocurre de diferentes maneras:

Autoinoculación: inoculación a partir de verrugas no genitales coexistentes en el paciente.

Heteroinoculación: inoculación desde verrugas genitales o extragenitales de los padres o cuidadores del niño por contacto directo íntimo (baño, cambio de pañales).[1,7] Ésta fue la vía de contagio más común en los pacientes del estudio. La vía de transmisión del virus del papiloma humano más común en adolescentes es la sexual. La enfermedad se comporta igual en adolescentes que en la población adulta.

Abuso sexual: éste puede ocurrir por contacto (genitogenital, anogenital u orogenital), caricias o por penetración digital de la vagina o el ano. La posibilidad de abuso sexual aumenta conforme se incrementa la edad del niño. La manifestación de verrugas anogenitales no es patognomónica

Cuadro 1. Principales datos demográficos y clínicos de los pacientes

N	*Edad*	*Género*	*Transmisión*	*Nacimiento*	*Virus del papiloma humano de alto riesgo*	*Topografía clínica*	*Morfología clínica*	*Antecedentes*	*Laboratorio*
1	1 año	M	Heteroinoculación	Parto	(-)	Perianal y escrotal	Papular	Madre con verrugas virales en las manos	VDRL (-), VIH (-), cultivo (-)
2	7 años	F	Abuso sexual	Parto	(+)	Introito	Pápulas color marrón-vinoso agrupadas en racimos	Dos hermanas con verrugas anogenitales	Exudado vaginal: negativo, colposcopia: cuello uterino normal
3	16 años	F	Heteroinoculación	Cesárea	(+)	Perianal	Neoformación en "coliflor"	Madre con condilomas acuminados perianales tratados con imiquimod. Curación de 100%	Exudado vaginal: *Candida* sp, VDRL (-), VIH (-), colposcopia: normal
4	11 meses	F	No se identificó	Parto	(+)	Glúteos y perianal	Verrugoso	No se identificó	VDRL (-), VIH (-), exudado vaginal (-)
5	1 año	F	Heteroinoculación	Parto	(-)	Glúteos y vulva	Papular	Madre con verrugas virales en las extremidades tratadas	Exudado vaginal (-), VDRL (-), VIH (-)
6	6 meses	M	Heteroinoculación	Cesárea	(-)	Escroto y perianal	Pápulas color piel	Madre con condiloma acuminado (una lesión), tratada con nitrógeno líquido; alta en dos semanas	Exudado vaginal (-), VDRL (-), VIH (-)
7	1 año	F	No se identificó	Cesárea	(-)	Perianal	Pápulas color piel	No se identificó	Exudado vaginal (-), VDRL (-), VIH (-)
8	1 año	F	Heteroinoculación	Parto	(-)	Perianal	Pápulas color piel	Abuela con condiloma acuminado	Exudado vaginal (-), VDRL (-), VIH (-)
9	11 años	F	Abuso sexual	Parto	(+)	Introito	Neoformaciones en "coliflor"	Madre con condiloma gigante	Exudado vaginal: *Candida* sp, VDRL (-), VIH (-)
10	1 año	F	Abuso sexual	Parto	(+)	Perianal	Neoformaciones en "coliflor"	No se identificó	Exudado vaginal (-), VDRL (-), VIH (-)

de abuso sexual, pero debe investigarse y precisa establecer un diagnóstico certero por las complicaciones legales y psicológicas que conlleva; por ello es necesario descartar verrugas en otras localizaciones o en otros integrantes de la familia y tipificar el genotipo viral.[1,3] La mayor parte de las verrugas anogenitales en niños menores de tres años de edad se debe a transmisión vertical (durante el nacimiento) y casual por heteroinoculación (contagio de la madre). En

Cuadro 2. Tipo de tratamiento y resultado

Núm. de paciente	*Tratamiento*	*Tiempo de tratamiento*	*Recidiva en 14 meses*	*Curación*
1	Imiquimod	4 meses	No	100%
2	Imiquimod, rasurado y electrodesecación	8 meses	No	50%
3	Imiquimod	4 meses	No	100%
4	Imiquimod	2 meses	No	100%
5	Imiquimod	4 meses	Fuera de estudio	Desconocido
6	Imiquimod, rasurado y electrodesecación	5 meses	No	50%
7	Imiquimod	2 meses	No	100%
8	Imiquimod, rasurado y electrodesecación	6 meses	No	50%
9	Imiquimod	2 meses	No	100%
10	Imiquimod	3 meses	No	100%

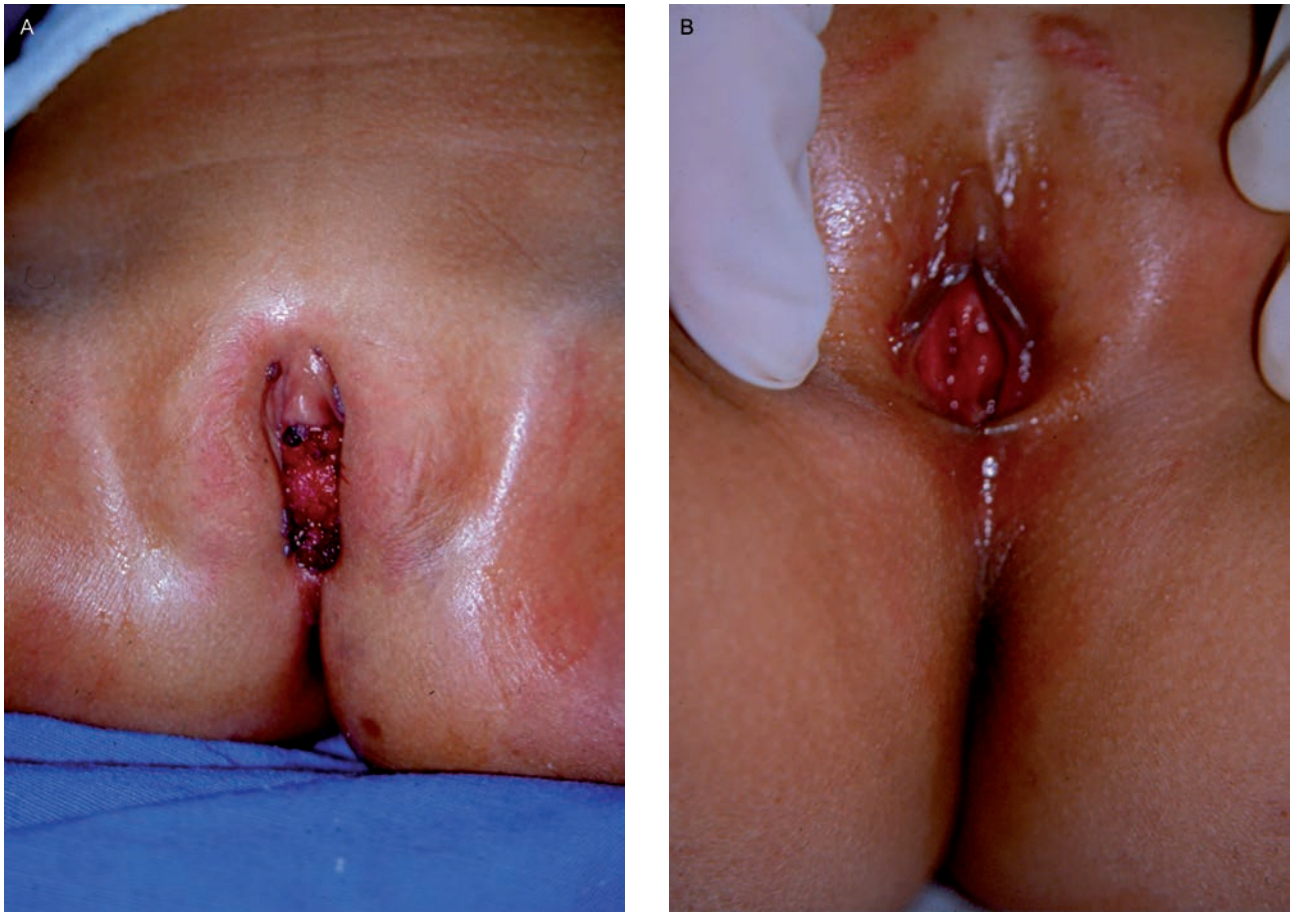

Figura 3. **A**. Niña de siete años con papulosis bowenoide. **B**. Misma paciente después del tratamiento con imiquimod en crema y electrodesecación.

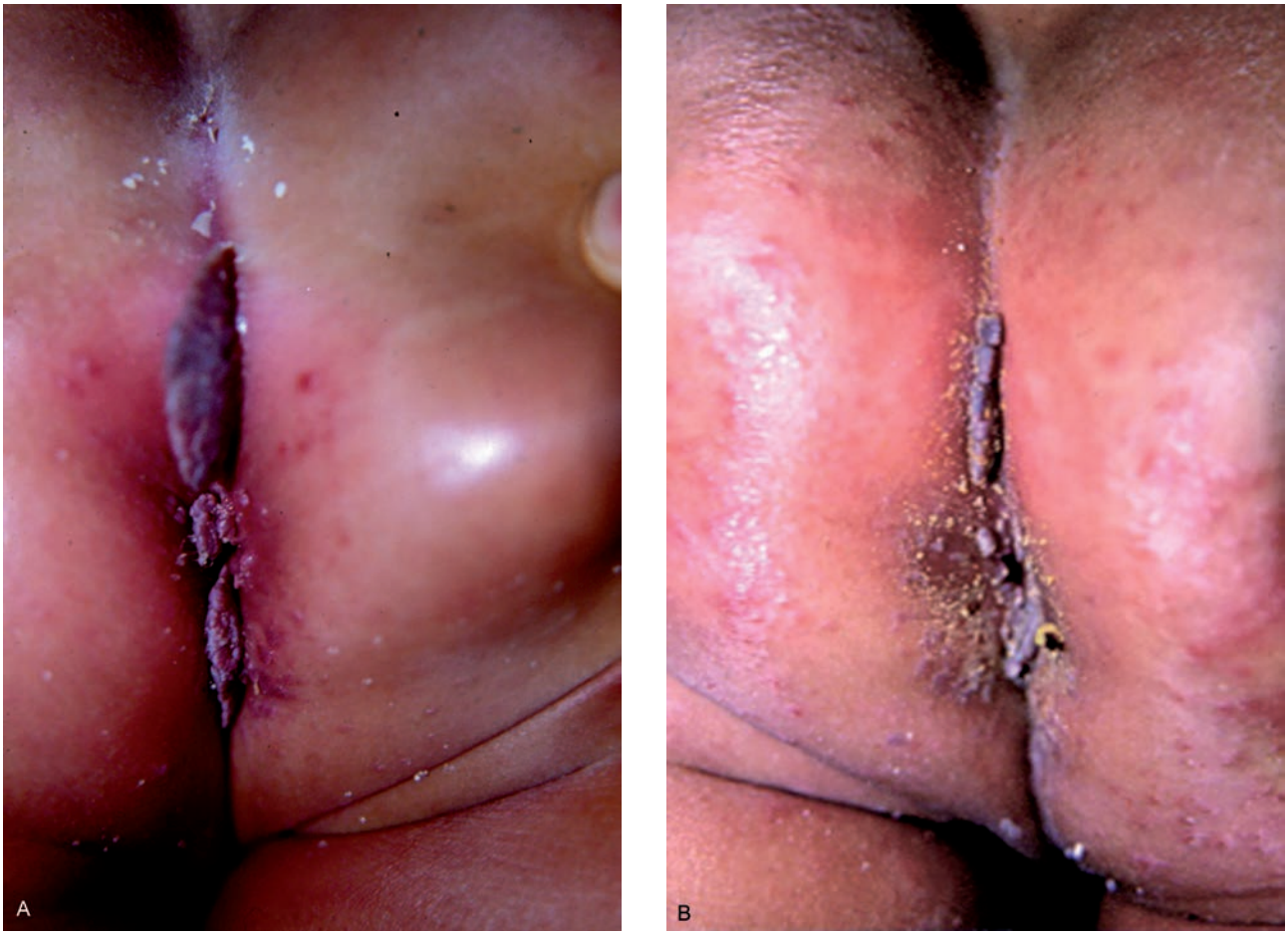

Figura 4. **A**. Niña de 11 meses con verrugas anogenitales perianales. **B**. Misma paciente con disminución de las lesiones e irritación en los glúteos después de cuatro meses de tratamiento con imiquimod en crema.

niños mayores de tres años, la transmisión sexual se reporta en uno por cada tres niños con verrugas anogenitales.[1,3]

Las verrugas anogenitales en los pacientes del estudio predominaron en la localización perianal, como se reporta en la bibliografía.[1,2] Si estas verrugas se encuentran en la región perianal, es importante enviar al niño al proctólogo y, si es necesario, realizar rectoscopia, ya que en muchas ocasiones, el fracaso del tratamiento se debe a que existen verrugas en el recto. De la misma manera, las anogenitales pueden encontrarse en el glande, el surco balano-prepucial o la mucosa del meato urinario y requerir uretroscopia. En caso de niñas adolescentes con actividad sexual, debe realizarse colposcopia. En los pacientes tratados, los estudios mencionados resultaron negativos.

Se observó correlación entre la localización, la morfología y el modo de transmisión de las verrugas anogenitales con contacto sexual. En estos casos, se localizan en las mucosas preferentemente con morfología de aspecto vegetante, verrugosas o en forma "de coliflor o crestas"; en los pacientes de este estudio, las verrugas tipificaron para virus de alto riesgo, y en dos casos se asociaron con candidiasis vulvovaginal.

El periodo de incubación varía de 1.5 a 8 meses (promedio de tres meses); no obstante, se han reportado periodos de más de 20 meses. Periodos de incubación tan largos ocasionan dificultad para establecer el origen exacto.[10] Sin embargo, en caso de duda o que se sospeche abuso sexual, debe realizarse el estudio histopatológico con tipificación del virus. Esto dará la pauta a seguir para el control posterior del paciente.

Figura 5. Hiperpigmentación en una niña tratada con imiquimod en crema.

En el estudio histopatológico, los datos son característicos y comunes a todas las verrugas; se observa hiperqueratosis, paraqueratosis y papilomatosis de grado variable, así como hipergranulosis y coilocitos en la capa granulosa.

Sin embargo, el riesgo de cambios malignos en niños con verrugas anogenitales se desconoce.[5,11] Se reportó el caso de una niña con papulosis bowenoide con morfología típica, relacionada con abuso sexual; la madre detectó como responsable al tío paterno. En la bilbiografía[7] está descrito que el agresor se encuentra frecuentemente dentro del hogar o cerca del mismo. Existe en la bibliografía un reporte de un lactante con papulosis bowenoide asociada con virus del papiloma humano tipo 16 o 18;[13] y otro reporte de carcinoma de vulva en una niña de 14 años que había tenido verrugas anogenitales.[14] No cabe duda de la asociación del virus del papiloma humano, sobre todo de los genotipos 16 y 18, con la neoplasia cervical, vulvar, vaginal e, incluso, con carcinoma de pene y recto en el adulto.[1] Esto hace pensar que existe mayor riesgo de neoplasia anogenital en estos pacientes y la necesidad de mantener un estrecho seguimiento.

Los tipos 6, 11, 16, 18 y 31 se observan en formas transmitidas sexualmente. Sin embargo, esto no es prueba de abuso sexual. En los niños prepúberes con verrugas anogenitales, comúnmente se aísla el virus del papiloma humano tipo 2 y este tipo de virus habitualmente se encuentra en las manos.[1,6,14.15]

La toma de biopsia en niños es particularmente difícil, debido a la región a tratar, por lo que en ocasiones será necesario hacerlo bajo sedación y con EMLA® en crema, anestésico tópico que es de gran ayuda.

La aplicación de ácido acético al 5% en la zona afectada es muy útil, ya que existe blanqueamiento de las lesiones, lo que las hace más aparentes.[14]

Las técnicas biomoleculares más utilizadas de tipificación del virus del papiloma humano son:

Hibridación in situ: permite identificar secuencias específicas de los papilomavirus mediante una sonda (segmento del ADN o ARN complementario a secuencias específicas del virus del papiloma humano marcado como trazador isotópico) preservando la estructura histológica; tiene alta especificidad.

Reacción en cadena de la polimerasa: es una técnica que permite amplificar enzimáticamente los fragmentos de ADN del virus del papiloma humano. Con esta técnica se detecta una sola molécula de ADN en 10 células. Puede realizarse *in situ*, permitiendo efectuar de manera conjunta el diagnóstico histopatológico. Su sensibilidad y especificidad dependen de los reactivos y condiciones aplicadas.[1,14]

Las verrugas anogenitales son un reto para el pediatra y el dermatólogo pediatra, y se requiere un equipo multidisciplinario para su tratamiento. Debemos pensar en inmunodeficiencias en los casos resistentes y verificar que los padres apliquen de manera adecuada el tratamiento; investigar la posibilidad de abuso sexual, aun durante el curso del tratamiento, o considerar alguno de los diagnósticos diferenciales, como nevos epidérmicos verrugosos o nevo epidérmico inflamatorio lineal.

El estudio histopatológico apoya al confirmar una afección viral y puede aportar datos de malignidad. La tipificación ayuda en el diagnóstico y pronóstico.

La prescripción de imiquimod disminuye la necesidad de un tratamiento quirúrgico extenso, aunque el tiempo de curación es largo y las reacciones secundarias pueden causar el abandono del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Boggio P. Infecciones por virus del papiloma humano. En: Larralde M. Dermatología pediátrica. 2ª ed. Argentina: Ediciones Journal, 2010;199-205.
2. Allen A, Siegfried E. The natural history of condyloma in children. J Am Acad Dermatol 1998;39:951-955.
3. Obalek S, Jablonska S, Favre M, Walczak L, et al. Condylomata acuminate in children: Frequent association with human papillomaviruses responsible for cutaneous warts. J Am Acad Dermatol 1990;23:205-213.
4. Obalek S, Misiewicz J, Jablonska S, Favre M, et al. Childhood condyloma acuminatum: association with genital and cutaneous human papillomaviruses. Pediatr Dermatol 1993;10:101-106.
5. Mancini A, Wargon O. Infections and Infestations. In: Schachner L. Pediatric Dermatology. 4th ed. China: Mosby Elsevier, 2011;1463-1464.
6. Handley J, Hanks E, Armstrong K, Bingham A, et al. Common association of HPV 2 with anogenital warts in prepubertal children. Pediatr Dermatol 1997;14:339-343.
7. Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital warts in children. Clinical virologic evaluation for sexual abuse. Arch Dermatol 1990;126:1575-1580.
8. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. Pediatr Dermatol 2002;19:263-266.
9. Majeweski S, Pnieweski T, Malejezyk M, Jablonska S. Imiquimod is highly effective for extensive hyperproliferative condyloma in children. Pediatr Dermatol 2003;20:440-442.
10. Tyring S. Perspectives on human papillomavirus infection. Am J Medicine 1997;102:1-43.
11. Tatti S, Belardi G. Consenso en la metodología diagnóstica y tratamiento para verrugas anogenitales. Rev Obst Ginecol Latin-Am 2001;59:117-131.
12. Beyer J, Wells N. The assessment of pain in children. Pediatric Clinics North Am 1989;36:837-854.
13. Breneman DL, Lucky AW, Ostrow RS, Faras AJ, et al. Bowenoid papulosis of the genitalia associated with human papillomavirus DNA type 16 in an infant with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 1985;2:297-301.
14. Marini M, Oxilia M, Saponaro A. Tratamiento de verrugas anogenitales. Act Terap Dermatol 1999;22:10-16.
15. Moreno Giménez JC, Rodríguez-Pichardo A. Condilomas acuminados en niños. Piel 1993;8:161-162.