

Condiloma acuminado: eficacia terapéutica comparativa entre el ácido tricloroacético solo y el ácido tricloroacético asociado al levamisol.

Condyloma acuminata: comparative therapeutic efficacy between trichloroacetic acid vs. trichloroacetic acid associated to levamisole.

Israel Alfonso-Trujillo¹, Doraiquis Acosta², Mariuska Álvarez³, Abel Pemas¹, María del Carmen Toledo¹, María Antonia Rodríguez¹

RESUMEN

ANTECEDENTES: El tratamiento del condiloma acuminado con ácido tricloroacético, ha sido ampliamente empleado e investigado. Algunos estudios demuestran bajas tasas de respuesta y elevadas tasas de recurrencia. Su asociación a inmunomoduladores pudiese mejorar su respuesta y reducir la tasa de recidivas.

OBJETIVO: Comparar la eficacia terapéutica entre el ácido tricloroacético solo y el ácido tricloroacético asociado al levamisol en el tratamiento del condiloma acuminado.

PACIENTES Y MÉTODO: Ensayo clínico controlado, abierto. Se incluyeron al azar 40 pacientes adultos con condiloma acuminado. Se formaron dos grupos de 20 pacientes cada uno. El primer grupo recibió en el policlínico docente de Managua una aplicación tópica semanal de ácido tricloroacético. El segundo grupo recibió en el policlínico docente de Güines una aplicación tópica semanal de ácido tricloroacético asociado a levamisol oral. La duración del tratamiento con ácido tricloroacético para ambos grupos fue hasta 6 semanas. La eficacia terapéutica fue evaluada dos semanas postratamiento. A los pacientes con respuesta total al medicamento se les realizó seguimiento trimestral durante un año para detectar recidivas.

RESULTADO: El análisis pareado inicio-final demostró respuesta significativa al tratamiento en ambos grupos, sin diferencias estadísticas entre los mismos. Las tasas de recidivas fueron significativamente menores en el grupo al que se le asoció levamisol ($p=0,025$). Los principales eventos adversos observados en ambos grupos fueron de intensidad leve y de desaparición espontánea.

CONCLUSIONES: El levamisol asociado al ácido tricloroacético tuvo similar eficacia que el ácido tricloroacético sólo en el tratamiento del condiloma acuminado pero disminuyó significativamente las tasas de recidivas.

PALABRAS CLAVES: Ácido tricloroacético, levamisol, condiloma acuminado.

Dermatol Perú 2009;19(2): 114-121

¹ Hospital Clínico Quirúrgico Universitario: "Hermanos Ameijeiras".

² Policlínico Docente "Luis Li Tregent". Güines.

³ Policlínico Docente "Managua".

Recibido: 15-05-2009

Aceptado: 19-06-2009

Condyloma acuminata: comparative therapeutic efficacy between trichloroacetic acid vs. trichloroacetic acid associated to levamisole

ABSTRACT

Background. The trichloroacetic acid is a good therapy for eliminated the lesion of condyloma acuminata. There are few response rates and high relapse rates. The trichloroacetic acid associated to levamisole may be diminishes the relapses rates.

Aim: Compare the therapeutical effectiveness between the trichloroacetic acid and the trichloroacetic acid associated to levamisole in the treatment of the condyloma acuminata.

Patients and methods. Clinical trial, open, controlled was carried. 40 adult patients at random with this diagnosis were included. Two groups of 20 patients each were created, applying a different therapeutical scheme in each case, so the patients from the Managua polyclinic (group I) received a weekly application of trichloroacetic acid, and the patients from Güines polyclinic (group II) a weekly application of trichloroacetic acid associated to oral levamisole. The length of application of trichloroacetic acid was the same (six weeks in each group). The therapeutical effectiveness was assessed a couple of weeks after completing the treatment, comparing the initial and final state of lesions. The patients who responded totally to the medicine were followed up quarterly during a year in order to spot possible relapses.

Results: The start-end comparative analysis showed an outstanding response to the treatment both groups; there wasn't statistically remarkable difference between the studied groups. The relapse rates were lesser (statistically remarkable) in group II ($p = 0,025$). The adverse events observed in both group were of mild intensity and of spontaneous disappearance.

Conclusion: The trichloroacetic acid associated to levamisole, diminished significantly the relapses rates in the condyloma acuminata.

Key Words: Trichloroacetic acid, levamisole, condyloma acuminata.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del condiloma acuminado (CA) con ácido tricloroacético al 80-90% ha sido ampliamente utilizado e investigado en múltiples ensayos clínicos¹⁻⁵. Es un agente cáustico, que destruye las verrugas por coagulación química de las proteínas y destrucción directa del ADN viral. Se aplica una pequeña cantidad directamente sobre toda la verruga, y se deja secar al aire hasta que la zona se torne pálida (evitando que el paciente cambie de postura durante este período para impedir la extensión del producto debido a su escasa viscosidad). Si se aplica un exceso de ácido o provoca un dolor excesivo se puede neutralizar su acción espolvoreando el área tratada con bicarbonato de sodio^{6,9}. Se recomienda una aplicación semanal, por cuatro a seis semanas. Puede ser utilizada en el embarazo^{6,7,10}. Algunos estudios demuestran tasas de respuesta completa entre el 63% y el 70%¹¹⁻¹⁴, y las tasas de recurrencia oscilan entre el 36% y el 50%¹⁵⁻¹⁷.

Las altas tasas de recurrencias del CA tratado con ácido tricloroacético, motivó a realizar este estudio, donde se asoció tratamiento sistémico con levamisol al ácido tricloroacético al 80%, el cual además de ser un excelente antiparasitario, constituye un tratamiento eficaz de gran variedad de desórdenes en los que se encuentra involucrada la respuesta inmunológica¹⁸⁻²⁰; su participación en el mejoramiento de la inmunidad celular ésta avalada por numerosas investigaciones²¹⁻²⁵.

El objetivo general de la presente investigación fue comparar la eficacia terapéutica entre el ácido tricloroacético al 80% y el ácido tricloroacético al 80% asociado al

levamisol para eliminar lesiones de condiloma acuminado.

Teniendo en cuenta estudios previos de CA tratados con ácido tricloroacético donde las tasas de respuesta completa oscilaron entre el 63% y el 70% y las de recurrencias oscilaron entre el 36% y el 50%; se espera que con el ácido tricloroacético asociado a levamisol aumente 5% o más las tasas de respuesta completa y que disminuyan 20% o más las tasas de recurrencias con respecto al ácido tricloroacético aplicado como terapéutica única.

PACIENTES Y MÉTODO

Diseño.

Se realizó un ensayo clínico, abierto, controlado, en el cual se incluyeron al azar 40 pacientes adultos con diagnóstico de condiloma acuminado en el período comprendido entre abril y junio de 2006. Se formaron dos grupos de 20 pacientes cada uno, aplicándose un esquema terapéutico diferente en cada caso. El primer grupo recibió en el policlínico docente de Managua una aplicación tópica semanal de ácido tricloroacético al 80%. El segundo grupo recibió en el policlínico docente de Güines una aplicación tópica semanal de ácido tricloroacético al 80% asociado a levamisol (tableta: 150 mg) una tableta 3 veces por semana el primer mes, 2 veces por semana el segundo mes y una vez a la semana el tercer mes. La duración del tratamiento tópico con el ácido tricloroacético para ambos grupos fue hasta 6 semanas, en los casos en que fue necesario.

Criterios de selección de los pacientes

El diagnóstico de condiloma acuminado se estableció por criterios clínicos: lesiones

vegetantes aisladas o en placas, con superficie elevada y áspera con aspecto de coliflor, localizadas en zona genital, perianal y cara interna de los muslos.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos y cualquier raza, que presentasen lesiones de condilomas acuminados, únicas o múltiples, que ocupasen un área igual o mayor que 1 cm². Edad entre 16 y 60 años. No haber recibido tratamiento tópico o sistémico con interferón, levamisol u otro medicamento antiviral 1 mes antes de la inclusión. Mujeres en edad fértil que empleen algún anticonceptivo no hormonal. Consentimiento informado para participar en el estudio por parte del paciente.

Los criterios de exclusión fueron: Otras infecciones de transmisión sexual. Haber recibido tratamiento antiviral o con inmunosupresores (corticosteroides, citostáticos) tres meses antes del tratamiento. Enfermedades sistémicas y crónicas severas que comprometiesen el estado general del paciente y pudieran modificar la respuesta terapéutica como las neoplasias malignas y estados de inmunodeficiencia. Embarazo o lactancia.

Variables de respuesta clínica

La eficacia terapéutica se evaluó calculando el porcentaje de pacientes que tuvieron respuesta total o parcial dos semanas después de haber culminado el tratamiento.

Se evaluó la respuesta clínica de los pacientes en las siguientes categorías: 1) Respuesta total: desaparición total de las lesiones. 2) Respuesta parcial: disminución del número o tamaño de las lesiones en más del 50%. 3) No respuesta: disminución del número y tamaño de las lesiones en menos del 50% sin que aparezcan nuevas lesiones o aumento en menos del 25%. 4)

Progresión: aumento del número o tamaño de las lesiones en más del 25%.

A los pacientes con respuesta total se les realizó seguimiento ambulatorio trimestral durante el primer año de haber realizado el tratamiento con el objetivo de determinar posibles recidivas, para esto se estableció la siguiente evaluación al final del seguimiento: 1) Respuesta sostenida: no aparición de lesiones nuevas en el paciente y desaparición de las existentes durante el período de seguimiento. 2) Sin respuesta sostenida (recidivas): aparición de al menos una lesión nueva en el paciente durante el período de seguimiento. Los pacientes con respuesta total que abandonaron el seguimiento se contaron como salida del estudio y no se tuvieron en cuenta para el análisis de la respuesta sostenida. En el caso de los que no tuvieron respuesta o esta fue parcial se les cambió el tratamiento y se excluyeron del seguimiento anual.

Variables de seguridad

La presencia de eventos adversos se evaluó desde el inicio del tratamiento y fueron recogidos en la historia clínica ambulatoria de cada paciente, indicándose el tratamiento o proceder aplicado cuando aparecían los mismos y el resultado con este tratamiento, así como la intensidad, la cual se clasificó como: 1) Leve: Si el evento adverso cedía sin tratamiento. 2) Moderada: Si se requería de tratamiento pero el evento adverso cedía con éste. 3) Grave: Si requería hospitalización o no cedía con el tratamiento. 4) Muy grave: Si ponía en peligro la vida del paciente, si causaba secuela o invalidez.

El grado de intensidad del evento adverso es una determinación cualitativa (tal como lo determine el médico o lo reporte el paciente). La evaluación se hizo de acuerdo a la escala indicada arriba y se escogió sólo una opción.

Análisis estadístico

Con respecto a la respuesta al tratamiento se realizó, en el caso que fue posible la prueba χ^2 de independencia de las variables para comparar los dos grupos de estudio, en los casos en que existió diferencias se estimó como medida de probabilidad las razones odds parciales entre los dos grupos con los intervalos de confianza al 95 % asociados. Se empleó la Prueba U de Mann-Whitney y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, en dependencia de los supuestos distribucionales.

Con respecto a las reacciones adversas se estimaron la distribución de frecuencias y el intervalo de confianza al 95% para la proporción de pacientes con cada uno de los eventos adversos que se presentaron y se compararon por grupos de tratamiento a través de la prueba χ^2 .

RESULTADOS

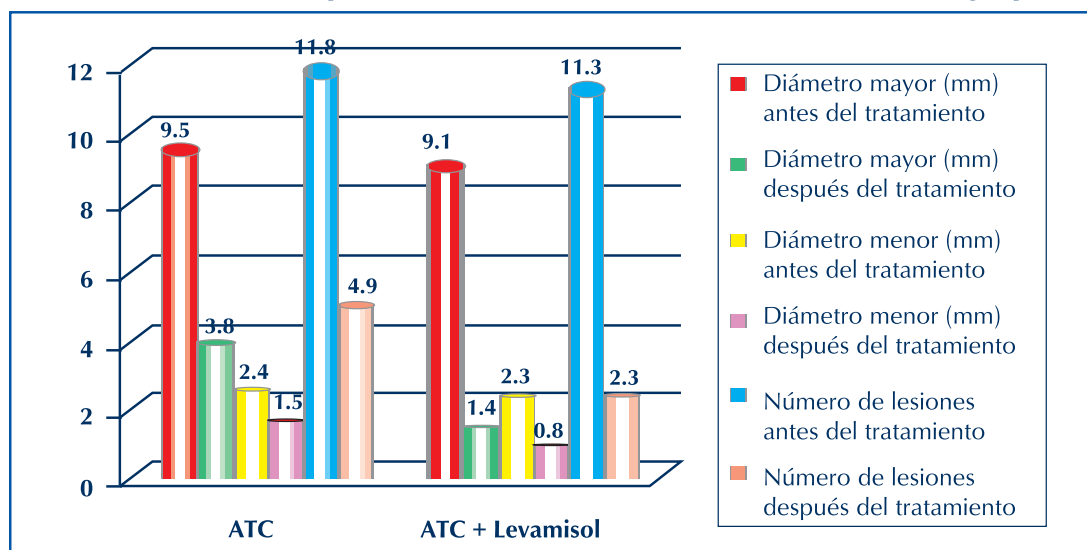
Ambos grupos antes de iniciar el tratamiento fueron homogéneos respecto a las características de los pacientes: la edad, el sexo, color de la piel, el número y el diámetro mayor y menor de las lesiones; por lo que los resultados encontrados se debieron totalmente a los tratamientos impuestos (tabla 1).

El análisis pareado inicio-final de las lesiones, en el grupo que recibió solamente tratamiento con ácido tricloroacético, mostró diferencias significativas para diámetro mayor ($p=0,003$) y el número de lesiones ($p=0,004$); el diámetro menor disminuyó de forma no significativa ($p=0,719$) (gráfico 1). El análisis pareado inicio-final de las lesiones, del grupo tratado con ácido tricloroacético asociado a levamisol, mostró también disminución significativa del diámetro mayor ($p=0,002$) y en el número de lesiones ($p=0,001$); el diámetro menor disminuyó de

TABLA 1: Características de los pacientes en ambos grupos antes de iniciar el tratamiento.

CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES	ATC Media ± desviación estándar	ATC + LEVAMISOL Media ± desviación estándar
Edad (años)	19.2 ± 2.3	19.2 ± 2.5
Número de lesiones	11	11
Diámetro mayor	9.5 ± 0.7	9.1 ± 1.0
Diámetro menor	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.4
CARACTERÍSTICAS DE LOS INVESTIGADOS	ATC	ATC + LEVAMISOL
Frecuencia (%)		
Frecuencia (%)		
Sexo masculino	13 (65)	13 (65)
Raza mestiza	14 (70)	15 (75)

GRAFICO 1: Análisis pareado inicio-final de las lesiones de ambos grupos



forma no significativa ($p=0,632$) (gráfico 1).

Al comparar la respuesta pareada inicio-final entre ambos grupos no hubo diferencias estadísticas en cuanto a la variación del diámetro mayor ($p=0,081$), el diámetro menor ($p=0,888$) y el número de lesiones ($p=0,818$) (gráfico 2).

Tuvieron respuesta total en el grupo tratado solamente con ácido tricloroacético 12

pacientes (60%) y del grupo tratado con la asociación del ácido tricloroacético y el levamisol 13 pacientes (65%). Tuvieron respuesta parcial 14 pacientes (35% del total de la serie); 7 pacientes (35%) de cada grupo. El paciente restante del grupo tratado solamente con ácido tricloroacético no tuvo respuesta (5%) (gráfico 3). Si unimos la respuesta total y parcial (respuesta fundida) de ambos grupos tenemos que

GRÁFICO 2: Análisis pareado de las lesiones de ambos grupos sobre las características de las lesiones después del tratamiento.

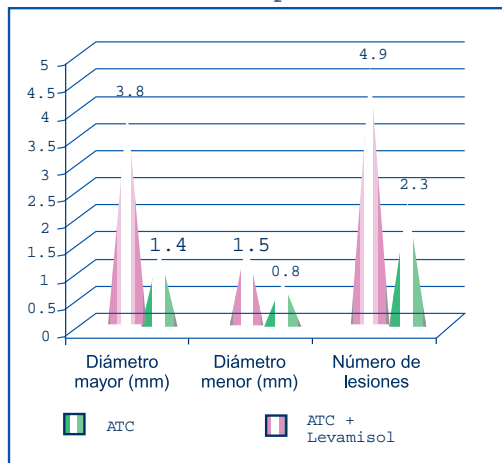


GRÁFICO 3: Evaluación de la respuesta clínica (%) por grupos de tratamiento.

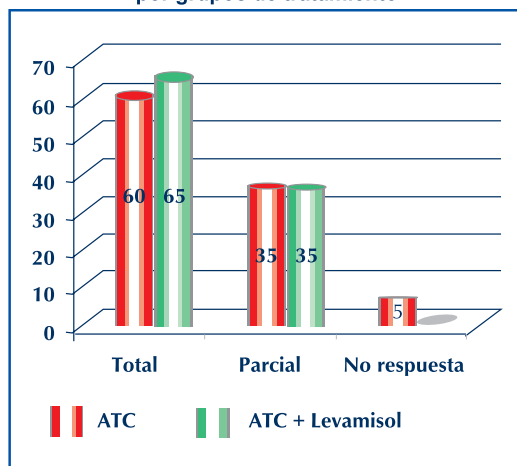


GRÁFICO 5: Porcentaje de pacientes adversos en ambos grupos de tratamiento.

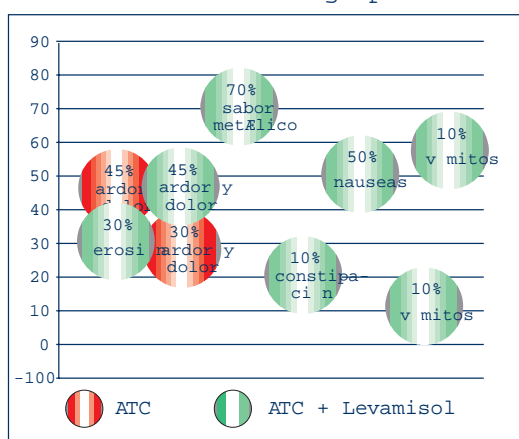
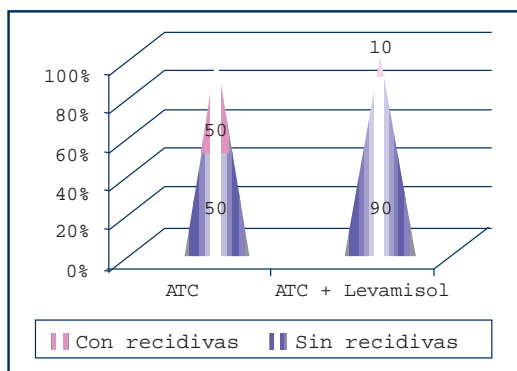


GRÁFICO 4: Recidivas (%) durante el seguimiento en ambos grupos.



39 pacientes tuvieron respuesta total o parcial a los tratamientos impuestos, o sea el 97,5% de los pacientes respondieron en alguna medida a la terapéutica. Las tasas de recidivas fueron de 50% para el grupo tratado con ácido tricloroacético solamente y de 10% para el grupo tratado con la asociación del ácido tricloroacético y el levamisol, con diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,025$) (gráfico 4).

El 30% de los pacientes tratados con ácido tricloroacético presentó solamente ardor, asociado a ligero dolor, con desaparición

espontánea en pocos minutos y en el 45% de los pacientes de este grupo hubo erosión en el área donde se aplicó el medicamento. Los pacientes tratados con la asociación de ácido tricloroacético y levamisol presentaron mayor frecuencia de eventos adversos, los cuales fueron: ardor asociado a dolor leve (45%); erosión en el área donde se aplicó el medicamento (30%); sabor metálico (70%); constipación (20%); náuseas (50%); y vómitos (10%) (gráfico 5). Los eventos adversos en ambos grupos fueron de intensidad leve y remitieron sin la necesidad de la administración de medicamentos.

DISCUSIÓN

La presente investigación muestra que dos semanas después de haber culminado la terapéutica impuesta, el análisis pareado inicio-final en cada grupo hubo respuesta significativa al tratamiento, a expensas de la disminución del diámetro mayor ($p=0,003$ y $p=0,002$, respectivamente) y del número de lesiones ($p=0,004$, $p=0,001$, respectivamente); sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados en cuanto a la respuesta al tratamiento ($p=0,312$), lo cual hace pensar que la eficacia de ambos tratamientos fue similar y que el efecto terapéutico en ambos grupos (respuesta total: 60% y 65%, respectivamente) se logró en mayor medida debido a la acción cáustica del ácido tricloroacético, que a su asociación al levamisol. Otros estudios reportan tasas de respuesta al ácido tricloroacético similares a las encontradas en la presente serie¹⁰⁻¹⁵.

Las tasas de recidiva durante el año de seguimiento postratamiento (50% y 10%, respectivamente) fueron significativamente inferiores ($p=0,025$) en el grupo que recibió la asociación terapéutica de ácido tricloroacético con el levamisol sistémico, lo cual demuestra que el levamisol ejerce un excelente efecto inmunomodulador en el condiloma acuminado, el cual se hace más notable a mediano plazo. Tasas de recidivas afines a las registradas en la presente serie, han sido reportadas por otros autores en el tratamiento de las verrugas genitales con ácido tricloroacético¹²⁻¹⁵ y otros estudios han documentado resultados satisfactorios en el tratamiento de verrugas múltiples o recalcitrantes con levamisol¹⁸⁻²⁰.

El 100% de los eventos adversos encontrados en la presente serie fueron de leve intensidad y de corta duración. Se relacionaron con el ácido tricloroacético el ardor asociado a ligero dolor y erosión en el

área donde se aplicó el medicamento; y con el levamisol el sabor metálico, las náuseas, la constipación y los vómitos; coincidiendo con lo referido por otros autores^{23, 24, 26, 27}. Otros autores han reportado con el uso del ácido tricloroacético: quemaduras, úlceras y cicatrices^{17, 26}; las cuales a nuestro juicio pudieron deberse a aplicación de excesivo volumen del medicamento. Los eventos adversos provocados por el levamisol fueron principalmente gastrointestinales, ocurrieron primordialmente en las 2 primeras semanas de la ingestión del mismo, desaparecieron espontáneamente y no afectaron la adherencia de los pacientes al tratamiento.

En la serie estudiada, la enfermedad predominó en el sexo masculino (65%), lo cual coincide con lo documentado por la literatura revisada^{3, 5, 6, 26}; las edades oscilaron entre rangos muy variables, desde 16 hasta 48 años, sin embargo predominaron los adolescentes con una edad promedio de 19 años, resultado racional pues la adolescencia comprende la etapa en que con mayor frecuencia se inician las relaciones sexuales, casi siempre sin la total madurez física y mental, asociado al desconocimiento sobre la enfermedad y a la tendencia entre los jóvenes hacia la práctica del sexo no protegido, a pesar de la intensa labor de educación sexual llevada a cabo por Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba y los medios de difusión masiva.

En conclusión, el levamisol asociado al ácido tricloroacético tiene similar eficacia que el ácido tricloroacético sólo, en el tratamiento del condiloma acuminado pero disminuye significativamente las tasas de recidivas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pai K, Pai S, Gupta A, Rao P, Renjhen P. Synchronous vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) of warty type and cervical intraepithelial neoplasia (CIN): case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49:585-7.
2. Peate I. Nursing care and treatment of the patient with human papillomavirus. *Br J Nurs* 2006; 15:1063-9.
3. Sam S, Gayón E. Guía práctica para el abordaje y manejo de lesiones anogenitales por virus de papiloma humano en adolescentes *Acta Pediatr Mex* 2006; 27:151-6.
4. Perlman S, Nakajima S, Hertweek S. *Clinical Protocols in: Pediatric and Adolescent gynecology*. Parthenon Publishing, 2004; p.36-9.
5. Kenneth A A. Diagnosis and management of human papillomavirus infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1007-8.
6. Concha M. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Rev Chil Infect* 2007;24: 209-14.
7. Fernández-Obanza WE, Louro-González A. Condilomas acuminados [Revista on line]. *Guías clínicas* 2003;3: 1-4.
8. Fox PA, Tung M Y. Human papillomavirus, burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:365-81.
9. Buck HW. Genital warts. *Clin Evid* 2005;14:1-13.
10. Schwartz DB, Greenberg MD, Daoud Y, Reid R. Genital condylomas in pregnancy: use of trichloroacetic acid and laser therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1407-16.
11. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, et al. External Genital Warts: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35(Suppl 2):S210-24.
12. Ting TP, Dyton MT. Therapy of external anogenital warts and molluscum contagiosum: a literature review. *Dermatol Ther* 2004;17:68-101.
13. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993; 20: 344-5.
14. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987;63:390-2.
15. Schwartz DB, Greenberg MD, Daoud Y, Reid R. Genital condylomas in pregnancy: use of trichloroacetic acid and laser therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1407-16.
16. Wiltz OH, Torregrosa M, Wiltz O. Autogenous vaccine: the best therapy for perianal condyloma acuminata? *Dis Colon Rectum* 1995;38:838-41.
17. Fuenzalida H, Espinoza M. Actualización en Verrugas Genitales Externas: Diagnóstico, Clasificación y Tratamiento. *Rev Chilena Dermatol* 2007; 23(2):126-33.
18. Amer M, Tosson Z, Soliman A, Selim AG, Salem A, Al-Gendy AA. Verrucae Treated by Levamisole. *Int J Dermatol* 2007; 30:738-40.
19. Moncada B, Rodriguez ML. Levamisole therapy for multiple warts. *Br J Dermatol* 2006;101: 327-30.
20. Davinder P, Roma P, Jjuneja A, Negi KS. Cimetidine and levamisole versus cimetidine alone for recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol* 2001;18:349-52.
21. Lipke M. An Armamentarium of Wart Treatments. *Clin Med Res* 2006;4:273-93.
22. Parsad D, Saini R, Negi KS. Comparison of combination of cimetidine and levamisole with cimetidine alone in the treatment of recalcitrant warts. *Australas J Dermatol* 1999; 40:93-5.
23. Parsad D, Pandhi R, Juneja A, Negi KS. Cimetidine and levamisole versus cimetidine alone for recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 349-52.
24. Hadden JW. T-cell adjuvants. *Int J Immunopharmacol* 1994;16:703-10.
25. Bourinbaier AS. Anti-HIV effect of immunomodulating agent, levamisole, in vitro. *Biomed Pharmacother* 1994;48:327-30.
26. Hernández M, Ríos MA, Aguilar O, Torres A. Actualización de la terapéutica del papilomavirus humano. Terapia convencional. *Rev Cubana Med* 2004;43:34-41.
27. Workowski K, Berman SM. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR* 2006; 55:1-94.

CORRESPONDENCIA

Dr. Israel Alfonso-Trujillo.

Dirección postal: Calzada de Managua #1133 e/ Caimán y Quemados. Las Guásimas. Arroyo Naranjo. Ciudad de La Habana. Cuba. CP: 19320.

E-mail: isralfonso@infomed.sld.cu