



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Tratamiento de verrugas anogenitales con cidofovir tópico

Teresa Fernández-Morano*, Javier del Boz, Marta Frieyro-Elichegui, Juan Bosco Repiso, Laura Padilla-España y Magdalena de Troya-Martín

Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de julio de 2012

Aceptado el 27 de septiembre de 2012

On-line el 20 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Cidofovir

Verrugas anogenitales

Virus del papiloma humano

R E S U M E N

Introducción: El cidofovir es un antiviral que inhibe la ADN-polimerasa de diferentes virus. Ha sido utilizado en infecciones originadas por el virus del papiloma humano.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo en el que se incluyó a pacientes con verrugas anogenitales resistentes a terapias convencionales sobre las que se aplicó cidofovir crema.

Resultados: Se trataron 9 pacientes immunocompetentes, con respuesta completa en 6 y parcial en 3.

Conclusión: El cidofovir podría ser una alternativa útil, aunque se precisan más estudios que establezcan su mejor dosis y su coste-eficacia.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of anogenital warts with topical cidofovir

A B S T R A C T

Background: Cidofovir is an antiviral agent which inhibits the DNA polymerase of different viruses. Its use has been described for papillomavirus infections.

Methods: Descriptive retrospective study, including patients with difficult to treat anogenital warts who were treated with cidofovir cream.

Results: Nine immunocompetent patients were treated, where 6 of them had a complete response and 3 of them a partial response.

Conclusion: Cidofovir cream could be a useful therapeutic alternative, although further studies are required to establish the best dosage and its cost-effectiveness.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente¹. Respecto al tratamiento de las verrugas anogenitales (VAG), se han empleado diferentes modalidades terapéuticas; entre ellas, tratamientos ablativos (crioterapia, láser, electrocoagulación o ácido tricloroacético), otros que actúan interrumpiendo la división celular (podofilotoxina tópica, interferón y 5-fluorouracilo intralesionales), o bien modificando la respuesta inmune como el imiquimod tópico², aunque muchos pacientes no responden a estos tratamientos.

El cidofovir es un potente antiviral análogo citidínico aprobado para el tratamiento de retinitis causada por citomegalovirus en

pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y se ha utilizado recientemente en el tratamiento de infecciones causadas por VPH, incluyendo algunos casos de VAG^{2–10}. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad del cidofovir tópico para el tratamiento de VAG.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo en el que entre julio de 2008 y julio de 2011 se incluyó a pacientes adultos y niños con VAG de difícil tratamiento por el número de lesiones, por su localización o por su resistencia a otras terapias convencionales.

Tras ser aprobado en nuestro hospital su uso fuera de ficha técnica (y firmando el paciente un consentimiento informado), se prescribió la aplicación de cidofovir 1 o 3% en crema sin oclusión sobre las verrugas una o 2 veces al día.

En la evaluación de la eficacia al tratamiento se consideró *respuesta completa* a la desaparición total de las verrugas, *respuesta*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tfm.84@hotmail.com (T. Fernández-Morano).

Tabla 1
Casos tratados con cidofovir en este estudio

Paciente	Edad	Sexo	Localización	Tratamientos previos	Concentración	Pauta	Duración	Respuesta	Efectos secundarios	Seguimiento	Recurrencias	Otras ITS	Antecedentes médicos
1	30	V	Pene y perianal	I, C, P, E	3%	1/d, 5 d/s	3 s	Parcial	Irritación	9 m	Sí		Hepatitis A
2	25	V	Pene	P, I, C	3%	1/d, 5/s	2 s	Completa	Irritación	12 m	Sí	UNG	
3	36	V	Pene	I, C	3%	1/d	12 s	Parcial	Irritación	4 m	No	UNG, MC	VHC
4	22	M	Vulva, vagina, perianal	E, C	3%	1/d, días alternos	4 s	Completa	Irritación	2 m	No		Diabetes mellitus tipo 2
5	25	V	Ingle-escroto	I, C	3%	1/d, 5/s	1 s	Parcial	Irritación	4 m	Sí	UNG	Fimosis
6	24	M	Vulva	P, I, E	3%	1/d	2 s	Completa	Irritación	3 m	Sí	CC	Diabetes mellitus tipo 1
7	6	M	Perianal	I	1%	1/d	3 s	Completa	Irritación	3 m	No		
8	21	V	Perianal	E, I	3%	1/d, 5 d/s	2 s	Completa	Irritación	7 m	No	UNG, PC	
9	5	M	Perianal	C, I, P	1%	2/d	1 s	Completa	Irritación	2 m	No		apendicitis

C: crioterapia; CC: cervicitis por clamidia; d: días; E: electrocuretaje; I: imiquimod crema; ITS: infección de transmisión sexual; m: meses; MC: molluscum contagiosum; P: podofilotoxina crema; PC: proctitis por clamidia; s: semanas; UNG: uretritis no gonocócica.

Tabla 2
Estudios publicados para el tratamiento de verrugas anogenitales con cidofovir

Autores	Año	Número de pacientes	Inmunosupresión	Posología	Duración (semanas)	Respuesta	Efectos secundarios	Seguimiento (meses)
Snoeck R, Van Ranst M, Andrei G, et al.	1995	3	Sí (VIH)	Tópico: 1% 1/d, 5 d/s	1,5-5	Completa	Irritación (2/3)	6-12
Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, et al.	1999	12	Sí (VIH)	Tópico: 0,5% 1/d (12) Intrálesional: 2,5 mg/ml (6/s) (3/12)	-	Completa: 4 Parcial: 3. Sin respuesta: 3	Irritación (8/12)	8-13
Hengge UR, Tietze G.	2000	1	No	Tópico: 1,5% 1.: 2/s 2.: 3/s	7	Completa	Irritación	3
Calista D.	2000	3	Sí (VIH)	Tópico: 1%: 1/d, 5 d/s	2-8	Completa	Irritación	24-25
Schürmann D, Bergmann F, Temmelsfeld-Wollbrück B, et al.	2000	1	Sí (VIH)	Tópico: 1% 1/d	2	Completa	Irritación	3
Snoeck R, Bossens M, Parent D, et al.	2001	19	No	Tópico 1% 1/d, 5/s	6	Completa: 9 Parcial: 7 Sin respuesta: 3	Irritación (13/19)	2,5-7
Matelli A, Beltrame A, Graifemberghi S, et al.	2001	12	Sí (VIH)	Tópico: 1% 1/d, 5 d/s	2	Completa: 7 Parcial: 4 Sin respuesta: 1	Irritación	1
Martinelli C, Farese A, del Mistro A, et al.	2001	3	Sí (VIH)	Tópico: 1% 1/d	2	Completa	Irritación	10-14
Stragier I, Snoeck R, de Clercq E, et al.	2002	2	No	Tópico 1% 1/d, 5 d/s cada 2 s	3-6	Completa	Irritación (1/2)	25 (1/2) Pérdida de seguimiento (1/2)
Bienvenu B, Martínez F, Devergie A, et al.	2002	1	Sí (leucemia e IRC)	Tópico: 1% 1/d, 5d/s, después 4% 1/d	1,5	Completa	Irritación Fallo renal agudo	1
Calisto D, Arcangeli F.	2003	1	No	Tópico 1% 1/d, 5 d/s	2	Completa	No	12
Coremans G, Margaritis V, Snoeck R, et al.	2003	27	Sí (VIH, trasplantes/hemopatías)	Tópico: 1% 1/d, 5 d/s	1-18	Completa: 32% Parcial: 60% Sin respuesta: 8%	Irritación (22%)	5-20
Tejera-Vaquerizo A, Bosch-García R, Fernández-Orland A, et al.	2008	1	Sí (VIH)	Tópico 3% 1/d	4	Completa	Irritación	12
Briand S, Milpied B, Navas D, et al.	2007	1	Sí (VIH)	Tópico: 1% 1/d	10	Parcial	-	4
Fernández-Morano T, del Boz J, González-Carrascosa M, et al.	2011	1	No	Tópico: 3% 1/d	1	Completa	Irritación	2
Nuestro estudio	2012	9	No	Tópico: 1% (2/9) y 3% (7/9) 1-2/d	1-12	Completa: 6 Parcial: 3	Irritación	2-12

d: días; IRC: insuficiencia renal crónica; s: semanas.

parcial a la disminución en el número y/o tamaño de las mismas, y como *sin respuesta* cuando no existió disminución en el número y/o tamaño de estas en la revisión efectuada un mes después. En caso de respuesta parcial, se ofreció al paciente (si toleraba bien la irritación originada) continuar aplicando la crema hasta un máximo de 12 semanas. Se consideró recurrencia de las lesiones a la detección clínica de nuevas VAG durante el seguimiento. Además se anotó cualquier tipo de reacción adversa.

Resultados

Se trataron 9 pacientes con edades comprendidas entre 5 y 36 años, 5 de ellos varones (**tabla 1**). Todos eran inmunocompetentes. Dos eran diabéticos y otro presentaba infección por virus de la hepatitis C. Ninguno estaba infectado por el VIH. Cinco (todos adultos) habían sido diagnosticados de otras ITS. De los varones, 2 presentaban verrugas únicamente en el pene, otro en el pene y en la región perianal, otro en el área inguinoescrotal, y otro únicamente perianales. De las mujeres, una presentaba lesiones únicamente en la vulva, otra en la vulva y en la región perianal, y otras 2 solo perianales. Todos los pacientes habían sido previamente tratados con al menos 2 terapias convencionales (aunque sin respuesta satisfactoria). Ocho habían recibido tratamiento con imiquimod tópico, 6 con crioterapia, 4 con podofilotoxina tópica y 4 mediante electrocuretaje. La pauta de tratamiento osciló entre 3 y 7 días a la semana durante 1-12 semanas, realizándose un seguimiento mínimo de 2 meses.

Todos los pacientes obtuvieron respuesta al tratamiento, que fue completa en 6 pacientes y parcial en los 3 restantes. De los que obtuvieron respuesta completa, solo 2 presentaron recurrencias, siendo en uno de estos casos finalmente resueltas mediante electrocuretaje y en el otro mediante podofilotoxina crema. Los pacientes que obtuvieron respuesta parcial finalmente abandonaron el tratamiento por la irritación asociada, siendo las lesiones residuales tratadas y finalmente resueltas combinando crioterapia e imiquimod crema en un caso, en otro caso mediante la aplicación de crioterapia y el último con el uso de podofilotoxina crema. El único efecto adverso fue la aparición de irritación local (en todos los pacientes), que tras la retirada del tratamiento se resolvió sin secuelas.

Discusión

Los tratamientos para las VAG no están exentos de efectos secundarios y de una alta tasa de recurrencia³. Tienen como objetivo eliminar las lesiones causadas por el VPH, aunque no reducen la carga viral^{2,4}. El cidofovir actúa inhibiendo de forma competitiva la ADN-polimerasa de diferentes virus (VPH, poxvirus, herpesvirus y adenovirus)^{3,7,9,10}. Se ha empleado para el tratamiento de VAG tanto en adultos^{2-6,8-10} como en niños^{3,7}. En la literatura se han descrito aproximadamente 90 pacientes con VAG tratados con cidofovir de forma tópica^{2-4,6-10} o intralesional¹⁵. La mayoría son casos aislados, aunque existen algunas series de casos a nivel internacional, y la más amplia es la publicada por Coremans et al.⁴, con 27 pacientes. En España solo se ha descrito un caso en un paciente inmunodeprimido⁶. El efecto adverso descrito con mayor frecuencia en el uso tópico del cidofovir es la irritación local⁸, tal y como ocurrió en nuestros casos, aunque se publicó un caso aislado de nefrotoxicidad en un trasplantado renal, tras la aplicación tópica de cidofovir probablemente en relación con su insuficiencia renal previa, su aplicación al 4%, el propilenglicol como excipiente y la excoriación del área tratada, incrementando su absorción¹⁰.

Debido a la ausencia de ensayos clínicos de doble ciego controlado, no existe consenso respecto a la concentración más oportuna a usar del producto (1-3% generalmente), su esquema de aplicación

(1-2 veces al día, con o sin oclusión) y la duración óptima de este tratamiento, por lo que son precisos más estudios para poder definirlos. Incluso se ha descrito la utilidad de la aplicación del producto de forma intermitente (aunque sin definir la duración), considerándose por sus autores como la más eficaz, propugnando estos que antes de lograr una resolución completa de las VAG, la regresión continúa después de la interrupción del tratamiento; de esta forma se evitaría prolongar la duración y, por tanto, el desarrollo de erosiones y úlceras⁹. Algunos autores defienden que con cidofovir 1-3% 2 veces al día se obtenían mejores resultados en lesiones cutáneas, mientras que su aplicación una vez al día podría ser más oportuna para áreas más delicadas como labios, encías y genitales⁸. El único caso pediátrico descrito en la literatura⁷ (aparte de los nuestros³) fue tratado con cidofovir 1% con resolución completa, razón por la cual se decidió en nuestros pacientes pediátricos el uso a esta misma concentración.

La principal limitación de este tratamiento es su elevado coste. Aunque no hemos realizado la evaluación de los costes, se calcula que en nuestro medio 10 g de crema, que deberían ser suficientes para el tratamiento de varias verrugas durante un mes, equivalen a unos 300 euros.

Nuestro estudio muestra una buena respuesta al tratamiento con cidofovir tópico tanto al 1 como al 3%, y la irritación es aparentemente similar en todos los casos. Igualmente, se obtuvo buena respuesta mediante la aplicación de la crema tanto una vez como 2 veces al día. La crema fue aplicada a diario en 4 casos (3 con respuesta completa, una respuesta parcial), en otros 4 casos 5 días/semana (2 con respuesta completa, 2 con respuesta parcial), y en un caso, a días alternos, con respuesta completa, por lo que aparentemente no pareció haber diferencias evidentes entre estas en la respuesta al tratamiento. Además, respecto a la duración del tratamiento, la máxima fue de 12 semanas, en un caso en que además solo se obtuvo respuesta parcial, si bien en el resto de casos este no se aplicó por más de 4 semanas.

Por tanto, teniendo en cuenta nuestros resultados y los de los estudios existentes (**tabla 2**), parece evidente que el cidofovir tópico podría ser una alternativa terapéutica útil por su eficacia y seguridad en el manejo de pacientes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos con VAG persistentes, resistentes a otras terapias convencionales o de difícil tratamiento por su localización y/o número, y podríamos concluir que aunque estas diferentes concentraciones (1 y 3%) y posologías (aplicación 1 o 2 veces al día, a diario, 5 veces/semana o incluso a días alternos) podrían ser válidas, por razones económicas podría plantearse comenzar el tratamiento con una concentración del 1% aplicada una sola vez al día, 5 días a la semana, por un máximo de 6 semanas seguidas, si bien se precisan más estudios que confirmen su utilidad, su estabilidad y que definan mejor su posología y su coste-eficacia. Por último, recordar que es fundamental la firma de un consentimiento informado por el paciente y la aprobación de su uso por la comisión de Farmacia del hospital, al tratarse de una indicación fuera de ficha técnica y con escasos estudios disponibles hasta el momento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Koutsy L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med. 1997;102:3-8.
- Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, van Ranst M, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. Clin Infect Dis. 2001;33:597-602.
- Fernández-Morano T, del Boz J, González-Carrascosa M, Tortajada B, de Troya M. Topical cidofovir for viral warts in children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:1487-9.

4. Coremans G, Margaritis V, Snoeck R, Wyndaele J, de Clercq E, Geboes K. Topical cidofovir (HPMPC) is an effective adjuvant to surgical treatment of anogenital condylomata acuminata. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:1103–8.
5. Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, Signori R, Adriani B, Zanchetta N, et al. Intra-lesional or topical cidofovir (HPMPC, VISTIDE) for the treatment of recurrent genital warts in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 1999;13:1978–80.
6. Tejera-Vquerizo A, Bosch-García RJ, Fernández-Orland A, Herrera-Ceballos E. Resolución de condilomas acuminados recalcitrantes en un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana tratado con cidofovir tópico. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:162–3.
7. Calisto D, Arcangeli F. Topical cidofovir for condylomata acuminata of the genitalia in a 3-year-old child. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1192–3.
8. Calista D. Topical cidofovir for severe cutaneous human papillomavirus and molluscum contagiosum infections in patients with HIV/AIDS. A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:484–8.
9. Schürmann D, Bergmann F, Temmesfeld-Wollbrück B, Grobusch MP, Suttorp N. Topical cidofovir is effective in treating extensive penile condylomata acuminata. *AIDS.* 2000;14:1075–6.
10. Bienvenu B, Martinez F, Devergie A, Rybojad M, Rivet J, Bellenger P, et al. Topical use of cidofovir induced acute renal failure. *Transplantation.* 2002;73:661–2.