

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN PODOLOGÍA



¿Existe relación entre la inmunodepresión y la
aparición de verrugas plantares? Revisión
bibliográfica de casos y controles

NOMBRE: MORA PEÑARRUBIA, LAURA

EXPEDIENTE: nº 742

TUTOR: SANCHEZ PEREZ, SALVADOR PEDRO

Departamento y área: Ciencias del comportamiento y salud. Enfermería

Curso académico: 2019 – 2020 (Convocatoria de Junio)

Código de investigación responsable: TFG.AUT.DCC.SSP.05.20

A la atención de la Vicedecana de Grado

INDICE

INTRODUCCIÓN	5
Verruga plantar	5
Clínica de la verruga plantar.....	6
Tratamiento:.....	6
Epidemiología.....	9
Lupus Eritematoso Sistémico:	9
Clínica del Lupus Eritematoso Sistémico.....	9
Tratamiento.....	10
Epidemiología del lupus:	11
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
Análisis estadístico:	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN.....	26
Limitaciones del estudio.....	29
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

RESUMEN

Introducción: Las verrugas son tumores benignos de la piel y la mucosa causadas por la infección del virus del papiloma humano (VPH). La respuesta inmune del paciente ante el virus depende de las defensas de éste y de la carga viral, como en pacientes diagnosticados con enfermedades con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), considerado un prototipo de enfermedad autoinmune. Justificación: La aparición de verrugas está relacionada con la inmunosupresión, sin embargo, no hay evidencia exacta de su origen. Por ello, la forma en la que pretendemos averiguarlos es a través de estudios de casos y controles, siendo el LES la enfermedad a estudiar con la población general. Además, se necesita de otra enfermedad autoinmune como la Artritis reumatoide (AR), comprobar de manera de manera similar la relación entre las verrugas y la inmunosupresión. Objetivos: Determinar si existe relación entre la verruga plantar y la enfermedad autoinmune Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Material y Métodos: Revisión y evaluación de casos y controles recabados de la base de datos Pubmed, que relacionen la aparición de verrugas plantares y pacientes inmunodeprimidos (LES y AR) y sus respectivos tratamientos. Resultados: Obtenemos una muestra total de 2008 individuos en nuestro estudio. El grupo de casos pertenece a 512 pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (LES) de los cuales el 18% han desarrollado verrugas mientras se encuentran en tratamiento con glucocorticoides, El grupo control está compuesto por 784 pacientes diagnosticados con artritis reumatoide (AR). Discusión: Es más frecuente que aparezcan verrugas en individuos con LES en tratamiento con glucocorticoides en comparación con los individuos con AR y los individuos sanos. Esto podría deberse a la doble inhibición inmunológica a la que se ven expuestos los pacientes con LES. Conclusiones: Un paciente diagnosticado con LES tiene una frecuencia 12:1 de padecer verrugas con respecto a cualquier individuo de la población general y 2:1 con respecto a la AR. No podemos determinar el porcentaje de verrugas plantares con la inmunosupresión al estar éstas incluidas en el término genérico verrugas cutáneas.

PALABRAS CLAVE: “Virus del papiloma humano”, “VPH”, “Lupus Eritematoso Sistémico”, “LES”, “verrugas plantares”

ABSTRACT

Introduction: Warts are benign tumors of the skin and mucosa caused by infection with the human papilloma virus (HPV). The patient's immune response to the virus depends on its defenses and viral load, as in patients diagnosed with diseases with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), considered a prototype of autoimmune disease. Justification: The appearance of warts is related to immunosuppression, however, there is no exact evidence of their origin. Therefore, the way in which we intend to find them out is through case-control studies, with SLE being the disease to be studied with the general population. In addition, another autoimmune disease such as rheumatoid arthritis (RA) is needed, to similarly check the relationship between warts and immunosuppression.

Objectives: To determine if there is a relationship between plantar wart and autoimmune disease Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Material and Methods: Review and evaluation of cases and controls collected from the Pubmed database, that relate the appearance of plantar warts and immunosuppressed patients (SLE and RA) and their respective treatments. Results: We obtained a total sample of 2008 individuals in our study. The case group belongs to 512 patients diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE) of which 18% have developed warts while being treated with glucocorticoids. The control group consists of 784 patients diagnosed with rheumatoid arthritis (RA).

Discussion: Warts appear more frequently in individuals with SLE on glucocorticoid treatment compared to individuals with RA and healthy individuals. This could be due to the double immunological inhibition to which patients with SLE are exposed. Conclusions: A patient diagnosed with SLE has a 12: 1 frequency of warts with respect to any individual in the general population and 2: 1 with respect to RA. We cannot determine the percentage of plantar warts with immunosuppression as they are included in the generic term skin warts.

KEYWORDS: "Human papillomavirus", " HPV", "Systemic Lupus Erythematosus", "SLE", "plantar warts"

INTRODUCCIÓN

Las verrugas son tumores benignos de la piel y la mucosa causadas por la infección del virus del papiloma humano (VPH)¹.

La respuesta inmune del paciente ante el virus depende de las defensas de éste y de la carga viral. En pacientes diagnosticados con enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la Artritis Reumatoide (AR) o en pacientes en tratamiento inmunosupresor como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pueden presentar brotes de verrugas.

La clasificación de las verrugas se basa en su morfología y localización anatómica. En todos los genotipos de VPH se incluyen un pequeño grupo de virus que infectan la piel y producen verrugas vulgares, verrugas palmares y plantares, verruga en mosaico, verrugas planas y verrugas del carnicero¹.

Para entender la respuesta inmune del paciente a la verruga, estudiaremos primeramente las características de la verruga plantar y a continuación las características del Lupus Eritematoso Sistémico.

Verruga plantar

El Virus del Papiloma Humano es un patógeno humano con más de 100 genotipos documentados².

Hay 5 géneros de VPH denominados alfa, beta, gamma, mu y nu y 16 especies que infectan la piel.

Los tipos de VPH pertenecientes a 3 géneros (alfa, beta y mu) se encuentran más frecuentemente en verrugas plantares³. Las verrugas plantares están asociadas comúnmente al tipo HPV-1 y ocasionalmente al tipo HPV-4⁴.

Las verrugas no causan síntomas agudos, sino que provocan una expansión focal y lenta de las células epiteliales. Las lesiones pueden remitir espontáneamente por acción del sistema inmune del huésped, pueden permanecer subclínicas durante períodos prolongados o pueden crecer para formar grandes masas que persisten durante meses o años.

Clínica de la verruga plantar

La infección del huésped requiere contacto con partículas virales, la cual puede ocurrir mediante



contacto directo o indirecto. Tras 4-20 semanas de la inoculación del virus, aparece la verruga².

Las verrugas plantares se definen clínicamente como lesiones bien circunscritas con hiperqueratosis subyacente³. El diagnóstico generalmente es clínico.

Los pacientes, de manera habitual, refieren una sensación de dolor como si estuvieran pisando una

pedra. En su inicio tienen un aspecto de una pápula pequeña y brillante, pero después adopta su forma característica de lesión redondeada bien definida con una superficie rugosa del color de la piel, amarillenta o marrón, rodeada de un anillo liso de capa córnea engrosada. En la planta del pie son más dolorosas al andar debido al crecimiento profundo hacia dentro.

Tratamiento:

El abordaje terapéutico óptimo suscita controversias. Ha de ser de fácil aplicación, económico, eficaz y libre de efectos secundarios. No se ha demostrado que exista el tratamiento efectivo 100%, este depende del grado de molestia física y emocional, extensión y duración de las lesiones, estado inmunológico del paciente y del deseo de tratamiento de éste. El objetivo del tratamiento se basa en eliminar la verruga, sus signos y síntomas.

Los signos clínicos incluyen líneas de la piel divergentes, múltiples puntos pequeños y oscuros e hiperqueratosis. Los pliegues papilares normales de la piel, dermatoglifos, no sobrepasan la superficie de la verruga. Una vez deslaminada la zona, pueden observarse múltiples capilares

perpendiculares a la superficie de la lesión. Estos representan capilares trombosados de la verruga. Cuando el deslaminado es más profundo pueden llegar a sangrar.

La compresión de la verruga plantar de medial a lateral, a modo de pellizco, realizada por el clínico provoca dolor agudo. Esta maniobra recibe el nombre de signo del timbre.



Tras observar los signos y síntomas clínicos y realizar el deslaminado de la hiperqueratosis de la zona, existen numerosas opciones de tratamiento para la eliminación de las verrugas. Son las siguientes¹:

<u>TRATAMIENTO</u>	<u>TIPO</u>	<u>FUNCIÓN</u>	
FÍSICOS	Crioterapia	Destrucción del tejido mediante el efecto de frío el más usado es el nitrógeno líquido.	
TERAPIA HIPERTÉRMICA	Láser	Elevación exógena de la temperatura del tejido, destruyendo la red capilar que nutre a la verruga.	
	Terapia fotodinámica (TFD)	Destrucción del tejido. Antiinflamatorio y antiproliferativo sobre las verrugas. Destruye los queratinocitos infectados y las partículas virales de los virus sin cubierta.	
QUÍMICOS	Alcalisis	Coagulación química de las proteínas. Se realiza con Hidróxido de potasio.	
	Sales	Se realiza con Nitrato de plata. Produce alteración de las proteínas celulares, provocando su desnaturalización y precipitación.	
	Ácidos	Ácido salicílico	Agente queratolítico cuyo mecanismo de acción aún es incierto.
		Ácido láctico	Sustancia queratolítica.
		Ácido tricloroacético 70-80%	

		Ácido monocloroacético	Compuesto irritante que rompe las proteínas y causa una reacción inflamatoria que favorece la destrucción celular.
		Glutaraldehído	Desinfectante con acción germicida de amplio espectro. La solución al 25% es viricida y ligeramente caústica.
		Podofilino/ podofilotoxina	Posee acción citotóxica, inhibiendo la mitosis de las células epiteliales, interrumpe el proceso de división celular y permite la necrosis celular.
		Cantaridina	Actúa inhibiendo la proteína fosfatasa 2 ^a , una importante encima en el metabolismo del glucógeno.
INMUNOMODULADORES		Interferón	Proteína segregada por células nucleadas infectadas por virus que actúa sobre otras células vecinas, previniendo que sean infectadas.
		Dinitroclorobenceno (DNCB)	Inmunoterapia de contacto, que causa una respuesta inmune in situ que precipita la sensibilización del antígeno viral mediada por células.
		Difenciprona (DCP)	Sensibilizador estándar utilizado para inmunoterapia tópica.
		Cidofovir	Actúa inhibiendo la síntesis de ADN viral.
		Cimetidina	Aumenta la respuesta inmunitaria bloqueando los receptores de las células T- supresoras.
		Imiquimoid	Induce la formación de alfa interferón y activa citoquinas y linfocitos citotóxicos.
ANTIMITÓTICOS		Retinoides	Interrumpen el crecimiento y la diferenciación epidérmica. Potentes inmunomoduladores.
		5-Fluororacilo	Citostático y antivírico capaz de inhibir la duplicación celular del VPH. Bloquea la síntesis del ácido timídico y como consecuencia la del ADN.
QUIRÚRGICO		Cirugía clásica	Escisión primaria de la lesión
		Curetaje	
		Electrobisturí	
		Cirugía láser	

COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS	Ácido salicílico + ácido láctico	Debido a la capacidad de resistencia de muchas verrugas, a veces se realizan combinaciones de terapias.
	Crioterapia + ácido láctico	
	Crioterapia + podofilotoxina	

Tabla 1. Tratamientos de la verruga plantar

Epidemiología

Existen escasos estudios sobre la incidencia y frecuencia de las verrugas plantares en grupos de población definidos. Usualmente afecta a niños y adultos jóvenes entre los 16-20 años; éste se considera el pico de mayor frecuencia. Esto se debe a que en esta etapa de la vida se produce un aumento de la sudoración, lo que favorece la apertura del poro de la piel y la penetración del virus en la epidermis¹.

Se estima que el 40% de la población está infectado por VPH, de la cual entre el 7% y el 12% desarrolla verrugas. La verruga plantar genera una incidencia anual del 14% en la población general, que varía con la edad, sexo, raza y estado de salud. Los factores de riesgo se centran en el riesgo de penetración de la barrera epidérmica y en una inapropiada respuesta inmunológica².

Lupus Eritematoso Sistémico:

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ha sido considerado durante mucho tiempo un prototipo de enfermedad autoinmune⁵ compleja que puede afectar a cualquier órgano, con un espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas muy variado, y un curso clínico caracterizado por episodios de exacerbación y remisión de la enfermedad⁶.

Clínica del Lupus Eritematoso Sistémico

La alteración principal consiste en que el sistema inmunológico produce anticuerpos dirigidos a las células del propio organismo, causando inflamación y daño en los tejidos⁷. Implica una gran variedad de órganos diana (riñones, piel, articulaciones, paredes de los vasos sanguíneos, membranas

mucosas y sistema nervioso) y se asocia a una gran morbilidad y mortalidad. Su patogenia está influenciada por factores genéticos y ambientales⁸.

La presencia de autoanticuerpos en pacientes con LES tiene propiedades particulares que les permiten causar enfermedad. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena son los anticuerpos más extensamente estudiados en LES. Constituyen un subgrupo de anticuerpos antinucleares que pueden unirse al DNA de una cadena, al DNA de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgM o IgG. La producción de estos anticuerpos IgG se unen con gran afinidad al DNA de doble cadena para provocar daño tisular y no suelen estar presente en los individuos sanos.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad; esto es posible en el 25% de los pacientes, permaneciendo muchos de ellos libres de enfermedad durante muchos años⁶. El LES no tiene un único tratamiento, sino que varía en función de las manifestaciones que se vayan ocurriendo. Por esta razón los tratamientos que se utilizan en esta enfermedad son muy diferentes de unos pacientes a otros e incluso pueden variar mucho en un mismo paciente a lo largo de la evolución de la enfermedad. De forma muy genérica, los principios generales del tratamiento de estos pacientes son:

- En las llamadas manifestaciones menores (no conlleva riesgo vital y/o afectación de órgano mayor) se suelen utilizar antiinflamatorios no esteroideos (AINES) junto con corticoides a dosis bajas.
- En el caso de manifestaciones cutáneas, el tratamiento de elección es el uso de antimaláricos como la cloroquina o la hidroxicloroquina.
- En las manifestaciones articulares o cutáneas especialmente refractarias se utilizarán inmunomoduladores como el metotrexato o leflunomida o, incluso, inmunosupresores.
- En las manifestaciones llamadas mayores (suponen un riesgo vital o afectación de órgano mayor) requieren corticoides a dosis altas junto a inmunosupresores como la ciclofosfamida

y el micofenolato, con los cuales hay que extremar los cuidados frente a posibles infecciones.

Epidemiología del lupus:

Hasta el 90% de los casos de LES corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos. Usualmente se relaciona el antecedente de enfermedades virales con síntomas similares en un período previo a la aparición del LES.

Por otra parte, se sabe que numerosos fármacos son capaces de inducir una variante del Lupus denominado Lupus farmacológico.

La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células, o a alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas.

Entre los muchos factores de riesgo genéticos y ambientales, las infecciones virales parecen ser las que más contribuyen a la patogénesis del LES. Sin embargo, aunque la complejidad clínico-patológica-inmunológica ha sido analizada durante las últimas décadas, la etiopatogénesis aún no está claramente definida. Recientemente, otro factor de complejidad en el estudio de la etiopatogénesis con LES ha sido el hallazgo de una alta incidencia de infección por VPH entre los pacientes⁹.

JUSTIFICACIÓN

Steinweg S. et al (2019) plantean que los pacientes en tratamiento crónico inmunosupresor tienen un mayor riesgo de desarrollar verrugas. La prevalencia de las verrugas se incrementa con la duración de la inmunosupresión, afectando del 30% al 50% de los pacientes inmunodeprimidos después de 5 años, aunque esto depende del nivel de inmunosupresión¹⁰.

Este aumento estadístico de verrugas es argumentado por diversos autores, sin embargo, no hay evidencia directa de su origen. Una búsqueda simple en Pubmed con las palabras clave *warts* (verruga) e *immunosuppression* (inmunosupresión) excluyendo a afectaciones genitales “*not (cervical or genital or extragenital or Condylomata Acuminata)*” filtrando por humanos y casos clínicos únicos no aporta luz al aumento estadístico. Se recaban 122 resultados de lo más variopinto (tratamiento, casos atípicos radiación, termoterapia, etc), pero con una cosa en común que es por lo que preguntamos a la base de datos: Hay verruga y hay inmunodepresión.

Este elemento en común nos indica que existe algún tipo de relación. Hasta el momento no se ha logrado determinar si la verruga se produce por la exposición a un inmunodepresor concreto, mayor o menor dosis de inmunosupresor, si la enfermedad evoluciona a generar las verrugas como síntoma o si las verrugas aparecen con la proliferación celular en ciertas patologías autoinmunes como la psoriasis.

En nuestro interés está el tratamiento de este tipo de verrugas, de forma local y sin interrumpir el tratamiento de la patología y a ser posible que forme parte del protocolo del tratamiento de la inmunodeficiencia.

La forma con la que pretendemos averiguarlo es con estudios de casos y controles. No nos basta la población general frente al LES ya que simplemente obtendríamos la incidencia de las verrugas de LES con respecto a la población general. Necesitamos otra patología similar al LES y de carácter autoinmune para ver si es también susceptible de incrementarse, en condiciones análogas, el

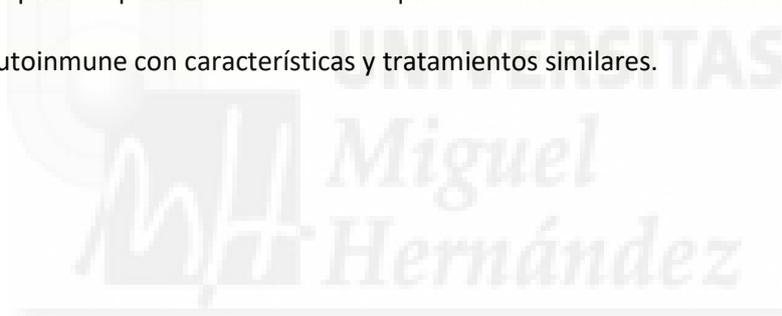
número de verrugas en los pacientes. Escogeremos la artritis reumatoide (AR) y, por tanto, tendremos un grupo experimental (LES) y dos grupos controles (población general y AR).

OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar si existe relación entre la verruga plantar y la enfermedad autoinmune
Lupus Eritematoso Sistémico.

Objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia de verrugas plantares en paciente con LES sobre la población general.
2. Determinar si la frecuencia de aparición de verrugas plantares en pacientes con LES con respecto a pacientes con AR es equivalente al ser las dos enfermedades de etiología autoinmune con características y tratamientos similares.



MATERIAL Y MÉTODOS

Para determinar la relación entre la aparición de verruga plantar y Lupus hemos realizado una revisión bibliográfica en la base datos Pubmed. Se llevaron a cabo 4 búsquedas en la base de datos médica Pubmed con el objetivo principal de encontrar estudios publicados en los cuales se recogiese información sobre VPH, LES, verruga cutánea y verruga plantar.

Para formular las ecuaciones de búsqueda se utilizaron los siguientes términos:

- Virus del Papiloma Humano: "Human Papillomavirus"
- Lupus Eritematoso Sistémico: "Systemic Lupus Erythematosus"
- Verrugas: "Warts" [MeSH]
- Verrugas cutáneas: "Cutaneous warts"
- Verruga plantar: "Plantar wart"

BÚSQUEDA	FILTROS	RESULTADOS	ARTÍCULOS ÚTILES
((Human papillomavirus) AND (Systemic lupus erythematosus))	Sin filtros	94	
	- Humanos - Inglés - Español - 5 años	14	2
((Human papillomavirus AND (Plantar warts))	Sin filtros	89	
	- Humanos - Inglés - Español	15	1
((cutaneous warts) AND (systemic lupus erythematosus)) NOT cervical NOT genital	Sin filtros	32	
	- Humanos - Inglés - Español	29	3

Tabla 2. Estrategia de búsqueda

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Casos y controles	Cáncer de cérvix en pacientes con LES.
Verrugas plantares en pacientes con LES.	Verrugas genitales en pacientes con LES.
Verrugas cutáneas en pacientes con LES.	
Español	
Inglés	
Humanos	

Tabla 3: Criterios de inclusión y exclusión en la búsqueda de bibliografía.

Análisis estadístico:

Los datos se han tabulado en Excel 2019 y se han analizado con IBM SPSS versión 24. La estadística realizada ha consistido en una distribución de frecuencias y descriptiva de las variables de casos con LES y AR y de controles en los que se asocia la edad, el sexo, el número de verrugas, número de verrugas que aparecen durante el tratamiento de la enfermedad e intervalos de edad en los que aparecen las verrugas.

RESULTADOS

Tras el análisis de los datos (tabla 4) obtenemos una muestra total de 2008 individuos divididos en tres grupos, uno de casos y dos de controles (tablas 5, 6, 7 y 8).

AUTORES	TÍTULO	REVISTA/ LIBRO	LOCALIZACIÓN	
- Johansson E - Pyrhönen S - Rostila T	Warts and wart virus antibodies in patients with sistemic lupus erythematosus	British Medical Journal, 1977	1: Págs. 74-76	1
- Martínez Martínez M - Baranda-Cándido L - Abud Mendoza C	Cutaneous papillomavirus infection in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. A case-control study	Lupus (2013)	22: Págs. 948-952	2
- Yell JA - Burge SM	Warts and Lupus Erythematosus.	Lupus (1993)	2: Págs. 21-23	3
- Korkmaz C - Murat Ürer S	Cutaneous warts in pacients with lupus erythematosus	Rheumatol Int (2004)	24: Págs 137-140	4
- Yell JA - Mbuagbaw J - Burge SM	Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus	British Journal of Dermatology 1996	135: Págs. 355-362	5
- Ren Y - Huo W - Qi RQ - Hu L - Gao XH	Intensive local thermotherapy cleared extensive viral warts in a patient with systemic lupus erythematosus	International Journal of Hypertermia, 2015	31 (1): Págs 5-7	6

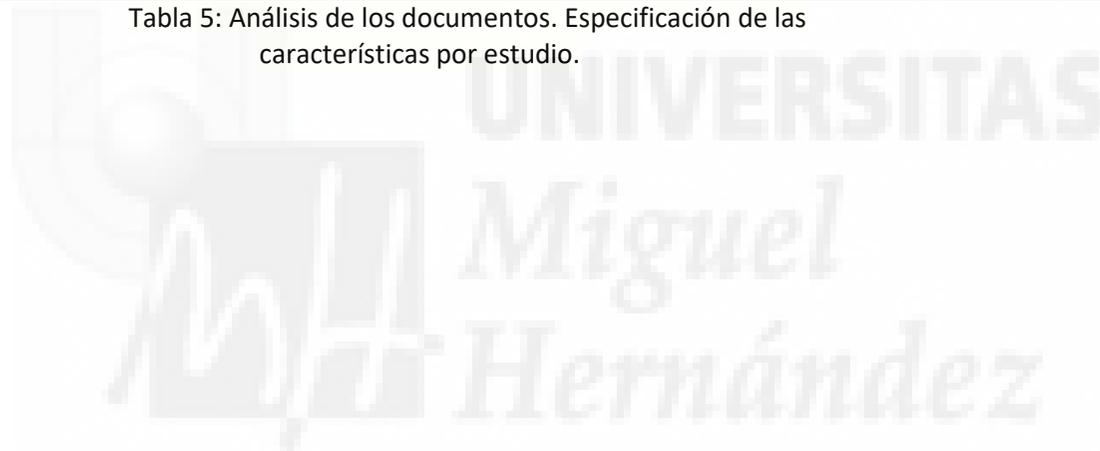
Tabla 4: Documentos resultado de las búsquedas

Nº artículo	Tipo de estudio	n	Sexo (H/M)	Edad media (años)	pacientes verrugas	Pacientes + verrugas + corticoides	pacientes + verrugas + micofenolato mofetilo	Pacientes + verrugas + antimaláricos	pacientes con verrugas ≤24 años	pacientes con verrugas 25-44 años	pacientes con verrugas ≥44 años
1	Casos y controles	618	296/322	38,6	44	25	-	5	68	25	16
	Casos (LES)	56	6/50	39,7	25	25	-	5	3	11	11
	Controles (Artritis reumatoide)	160	30/130	37,5	19	-	-	-	5	9	5
	Pacientes sanos	402	260/142	23	65	-	-	-	60	5	0
2	Casos y controles	670	68/602	47,1	63	46	12	41	-	-	-
	Casos (LES)	120	60/60	34,9	24	24	12	20	-	-	-
	Controles (Artritis reumatoide)	550	8/542	49,8	39	22	0	21	-	-	-

3	Casos y controles	409	-	45,25	29	-	-	-	4	13	12
	Casos (LE)	204	-	45,7	24	-	-	-	3	13	8
	Controles pacientes dermatología	205	-	44,8	5	-	-	-	1	0	4
4	Casos y controles	237	53/184	39,1	44	-	-	-	14	19	14
	Casos (LE)	58	5/53	35,9	20	-	-	-	4	10	6
	Casos (AR)	74	11/63	49	13	-	-	-	0	6	7
	Controles (Sanos)	105	37/68	32,6	11	-	-	-	10	3	1
5	Serie de casos	73	-	-	0	-	-	-	-	-	-

6	Caso clínico	1	Mujer	33	<p>Diagnóstico de LES 7 años antes de la aparición de las verrugas. En mayo de 2011 fue ingresada en el hospital y se le pautó el siguiente tratamiento: Ciclofosfamida intravenosa 0,6g y 0,4g por ciclos durante 6 meses + Metilprednisolona intravenosa inicial de 500mg mantenido gradualmente 10mg/ día durante 6 meses.</p> <p>En enero de 2013 refiere que desde hace meses tiene lesiones verrucosas en los pies y los dedos. Zonas con verrugas: Arco, planta, talón, antepié, dedos y espacios interdigitales</p> <p>Tratamiento de las verrugas: Hipertermia 44°C 30min/día durante 10 semanas en una placa de la planta del pie derecho. Mientras se sometía al tratamiento sentía un intenso picor en todas las lesiones</p> <p>Tras 1 año de tratamiento la paciente quedó libre de verrugas.</p>
---	--------------	---	-------	----	---

Tabla 5: Análisis de los documentos. Especificación de las características por estudio.



Nº artículo	n casos	n casos + verrugas	% verrugas	n (%) casos + verrugas + glucocorticoides	n (%) casos + verrugas + micofenolato mofetilo	n (%) casos con verrugas ≤24 años	n (%) casos con verrugas 25-44 años	n (%) casos con verrugas ≥44 años
1	56	25	45	25 (45)	0	3 (5)	11 (17)	11(17)
2	120	24	20	24 (2)	12 (10)	-	-	-
3	204	24	11	-	-	3 (1)	13 (6)	8 (4)
4	58	20	34	-	-	4 (7)	10 (17)	6 (10)
5	73	0	0	-	-	-	-	-
6	1	1	100	1 (100)	0	-	1 (100)	-
TOTAL	512	94	18	50 (8)	12 (2)	10 (2)	35 (7)	25 (5)

Tabla 6: Frecuencia y número de pacientes con verrugas cutáneas en casos con LES en tratamiento y por rangos de edad.

Nº artículo	n controles AR	n controles AR + verrugas	% verrugas	n (%) controles + verrugas + glucocorticoides	n (%) controles + verrugas + mifofenolato mofetilo	n (%) controles con verrugas ≤24 años	n (%) controles con verrugas 25-44 años	n (%) controles con verrugas ≥44 años
1	160	19	12	-	-	5 (3)	9 (7)	5 (3)
2	550	39	7	22 (4)	0	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-
4	74	13	18	-	-	0	6 (8)	7 (9)
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	784	71	9	22 (3)	0	5 (1)	15 (2)	12 (1)

Tabla 7: Frecuencia y número de pacientes con verrugas cutáneas en controles con AR en tratamiento y por rangos de edad.

Nº artículo	n controles sanos	n controles sanos + verrugas	% verrugas	n (%) controles + verrugas + glucocorticoides	n (%) controles + verrugas + micofenolato mofetilo	n (%) controles con verrugas ≤24 años	n (%) controles con verrugas 25-44 años	n (%) controles con verrugas ≥44 años
1	402	65	16	-	-	60 (15)	5 (1)	0
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	205	5	2	-	-	1 (0,4)	0	4 (2)
4	105	14	13	-	-	10 (10)	3 (3)	1 (1)
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	712	84	11	0	0	71 (10)	8 (1)	5 (1)

Tabla 8: Frecuencia y número de pacientes con verrugas cutáneas en pacientes sanos por rango de edad.

Tras el análisis de los datos (tabla 5) obtenemos una muestra total de 2008 individuos divididos en tres grupos, uno de casos y dos de controles (tabla 6, 7, 8).

El grupo de casos son pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (LES). Son un total de 512 individuos de los cuales el 18% han desarrollado verrugas mientras se encuentran en tratamiento; el 8% de los pacientes con glucocorticoides y el 2% se encuentra en tratamiento con micofenolato mofetilo (inmunosupresor). Además, podemos observar que en los pacientes con edades entre los 25-44 años se encuentra el 7% de los casos que han desarrollado verrugas, mientras que en pacientes menores de 24 años encontramos el 2% de los casos y mayores de 44 el 5%. (Tabla 6)

El grupo control está compuesto por 784 pacientes diagnosticados con artritis reumatoide (AR). 71 de estos pacientes han desarrollado verrugas. De estos, el 3% se encuentran en tratamiento con glucocorticoides cuando les aparecieron las verrugas. Podemos observar que el mayor porcentaje de pacientes con verrugas pertenece a edades entre los 24 años y los 44 con un 2%, los menores de 24 años que son el 1% igual que los mayores de 44 años que representan otro 1% de los pacientes con verrugas. (Tabla 7)

Además, se han estudiado los datos de otro grupo control que está compuesto por pacientes sanos, lo que quiere decir que no están diagnosticados de ninguna enfermedad, ni tratados con ningún fármaco que comprometa el sistema inmunitario. Este grupo control está compuesto por 712 individuos, de los cuales al 11% les han aparecido verrugas. El 10% de estos pacientes a los que les han aparecido verrugas son menores de 24 años, mientras que el 1% tienen edades entre los 24 años y los 44 igual que los individuos mayores de 44 años, que representan otro 1%. (Tabla 8)

Los individuos provienen de las siguientes 6 referencias:

Johansson y co. [1]. En su estudio participaron 56 pacientes diagnosticados con LES, 160 pacientes diagnosticados con AR y un grupo de 402 individuos sanos a los cuales se evaluaría a través de preguntas. Se observó que entre ellos había una diferencia significativa de aparición de verruga

cutánea siendo más prevalente en los pacientes con LES con un 44,6% de los casos en pacientes entre los 25-44 años y mayores de 44 años frente a los controles con AR que solo aparecieron verrugas en el 12% de los pacientes en un rango de edad en su mayoría entre los 25-44 años. Respecto a los controles sanos solo el 16% del total refirieron aparición de verrugas cutáneas y la mayoría con menos de 24 años. Además, en los 25 casos en los que han aparecido verrugas cutáneas están los 25 en tratamiento con glucocorticoides y 5 en tratamiento combinado con glucocorticoides y antimaláricos para controlar los síntomas del LES, mientras que los controles con AR y controles sanos en los que han aparecido verrugas no están bajo ningún tratamiento.

Martínez-Martínez y co. [2]. En su estudio participaron 120 pacientes con LES y 550 con AR. Tanto los casos con LES como los controles con AR estaban en tratamiento con diferentes fármacos inmunosupresores cuando les aparecieron las verrugas. De los 120 casos con LES el 20% presentaba verrugas, mientras que de los 550 controles con RA solo el 7,1% presenta verrugas. Concluye que no se podría asociar la aparición de verrugas en los controles de AR a ningún fármaco, mientras que sí se podría asociar la aparición de verrugas en los casos con LES a los pacientes que estaban en tratamiento con glucocorticoides, antimaláricos y micofenolato mofetilo.

Yell and Burge [3]. En su estudio participaron 204 pacientes con LE (casos) y 205 pacientes de una clínica dermatológica (controles). El 11,8% de los casos en un rango de edad entre los 25-44 años refería verrugas frente al 2,4% de los controles que refería verrugas en edades mayores de 44 años. Por lo que la aparición de verrugas sería prevalente en los casos con LES en edades entre los 25-44 años.

Korkmaz y Ürer [4]. En el estudio participaron 58 pacientes con LE (casos), 74 pacientes con AR (controles) y 105 individuos sanos (controles). En el 34% de los casos aparecieron verrugas sobre todo en individuos de edades entre 25-44 años. En los controles con AR aparecieron verrugas en el 17,5% en sobre todo en individuos mayores de 44 años y en los controles sanos aparecieron en el

13% de los casos mayormente en individuos menores de 24 años. Por lo que es más prevalente la aparición de verrugas en los individuos con LES con edades entre 25-44 años.

Yen y co. [5]. En su estudio participaron 73 pacientes diagnosticados con LES que presentaban diferentes manifestaciones cutáneas que se presentan en esta enfermedad como por ejemplo el síndrome de Raynaud, rash malar, eritema de mariposa, etc. Cada uno de ellos presentaba por lo menos una de las lesiones que se definen como características del LES, pero ninguno presentó verrugas cutáneas.

Ren y co. [6]. En su estudio se llevó a cabo el tratamiento con hipertermia de las verrugas que presentaba una mujer de 33 años diagnosticada de LES. La paciente ingresó en el hospital en mayo de 2011 por complicaciones de la enfermedad y se le pautó tratamiento con ciclofosfamida intravenosa de 0,6g y 0,4g por ciclos durante 6 meses. Además, también estuvo tratada con metilprednisolona intravenosa con una dosis inicial de 500mg y mantenida con 10mg/día durante 6 meses también. Tras este tratamiento fue cuando empezaron a aparecer las verrugas. En enero de 2013 la mujer acude a consulta y refiere la aparición desde hace unos meses de verrugas en el pie: arco, talón, antepié, dedos y espacios interdigitales. Se le pautaron cápsulas de factor de transferencia (2 veces al día) durante 3 meses, pero no sirvieron. Así que el tratamiento se abordó de la siguiente manera: se provocó una hipertermia local a 44°C, 30 minutos/día durante 10 semanas en una placa verrucosa en el talón del pie derecho. Durante el tratamiento la paciente refería picor. Tras el éxito del tratamiento en una de las lesiones se llevó a cabo el mismo protocolo con las demás placas verrucosas. Tras 1 año de tratamiento la paciente quedó completamente curada de las lesiones.

DISCUSIÓN

La verruga es una lesión benigna de la piel y mucosa causada por la infección del virus de papiloma humano (VPH 1, 2, 4, 27, 57). El período de tiempo y el tipo de lesión están directamente relacionados con el tipo de virus. Las verrugas cutáneas tienen una incidencia incrementada en pacientes con desórdenes inmunes como el LES, prototipo de enfermedad autoinmune. Hay múltiples observaciones aisladas como la de Carnero L et al. (2011), que pone de manifiesto la asociación entre verrugas cutáneas e inmunosupresión⁹. En su estudio, el paciente ha sido tratado de psoriasis mediante un tratamiento combinado de glucocorticoides y metotrexato (inmunosupresor). Tras años de tratamiento, le aparecen lesiones verrucosas sobre las placas de psoriasis. El tratamiento inmunosupresor se tuvo que suprimir temporalmente para poder tratar y curar las verrugas.

Tanto el LES como la AR son enfermedades autoinmunes que tienen entre sus características comunes la inflamación en las articulaciones. Comparten además protocolos farmacológicos de tratamiento. A la hora de valorar un protocolo específico o unos daños específicos de una enfermedad, se utiliza a la otra como control y por ello se podrían comportar de manera parecida en la aparición de verrugas cutáneas. Nuestro trabajo tiene como casos de estudio a los individuos con LES y como controles a los individuos con AR por ser la enfermedad autoinmune más parecida al LES y también como control a la población general no inmunocomprometida.

En nuestro estudio encontramos que, tanto en el grupo de los casos con LES como en el grupo de controles con AR, los individuos que han desarrollado verrugas están en tratamiento con glucocorticoides, y se encuentran mayoritariamente en edades entre los 25-44 años.

La muestra de controles con AR es de 784 pacientes de los cuales el 9% desarrollaron verrugas, mientras que el grupo de los casos (LES) está compuesto por un total de 512 pacientes de los cuales 18% desarrollaron verrugas. El 8% de los casos con LES a los que les aparecieron verrugas están tratados con glucocorticoides frente al 3% de los controles con AR con verrugas tratados con el

mismo fármaco. Además, podemos observar que el 7% de los casos con LES en tratamiento con glucocorticoides que desarrollaron verrugas se encuentran en edades entre los 25-44 años, frente a al 2% de controles con AR tratados con glucocorticoides que desarrollaron verrugas en el mismo rango de edad 25-44 años.

Para comprender este incremento de verrugas (2:1 en proporción global frente AR y 3:1 en la franja 25-44) o susceptibilidad a infecciones por VPH de los pacientes con LES, es necesario exponer el mecanismo implicado en la respuesta inmune. Los linfocitos T están clasificados principalmente dentro de dos grandes grupos según el tipo de citoquinas que producen: Th1 y Th2. Las células Th1 promueven la inmunidad celular contra patógenos intracelulares. Las células Th2 promueven una respuesta efectiva a los procesos de helmintos y alergias. Los pacientes con LES tienen predominantemente una respuesta Th2, lo que resultaría ineficaz en el mecanismo inmune en la lucha contra la infección de VPH¹¹.

El reconocimiento inmune innato de la infección viral desencadena respuestas inmunitarias antivirales. Los ácidos nucleicos virales actúan como patrones moleculares asociados a patógenos y son reconocidos por múltiples TLR (toll-like receptors, receptores de entrada). Los factores que pueden reducir los TLR incluyen el uso de altas dosis de prednisolona (glucocorticoide) y antagonistas de los TLR, como sería la hidroxiclороquina¹², tratamiento precisamente utilizado para el LES. Por tanto, el mecanismo de respuesta frente al VPH está doblemente inhibido por la respuesta del LES fundamentalmente Th2 y por la inhibición farmacológica en el tratamiento del LES.

Con respecto a la muestra de controles con pacientes sanos, es decir, no inmunocomprometidos ni con tratamiento, con un total de 712 individuos, el 11% desarrollaron verrugas. Además, podemos observar que solo el 1% de los individuos entre 25-44 años desarrollan verrugas, a diferencia del otro grupo control de individuos con AR tratados con glucocorticoides donde el 2% de los individuos desarrollan verrugas en edades entre 25-44 años. Esta diferencia también se produce con el grupo

de casos de individuos con LES tratados con glucocorticoides donde el 7% de los individuos desarrollan verrugas en edades entre 25-44 años.

Planell Mas E. (2016) plantea que entre el 7% y el 12% de la población general desarrolla verrugas, por lo que nuestros datos de controles en la población general, 11% de individuos que desarrollan verrugas, serían congruentes.

Nuestros datos sugieren que es más frecuente la aparición de verrugas en individuos con LES en tratamiento con glucocorticoides entre 25-44 años.

Centrándonos en individuos inmunocomprometidos (pacientes con LES y AR, n=1296) y no inmunocomprometidos (individuos sanos, n=712), observamos que el 12% de los inmunocomprometidos en el rango entre 25-44 años desarrollaron verrugas mientras estaban en tratamiento inmunosupresor. Solo el 1% de los individuos sanos con edades entre 25-44 años sin tratamiento desarrollaron verrugas.

Es de destacar, por tanto, que es mucho más frecuente la aparición de las verrugas en pacientes inmunocomprometidos en tratamiento inmunosupresor que en individuos sanos en el rango de edad entre 25-44 años.

A nivel podológico estos datos podrían servirnos para poder anticipar y crear un protocolo de tratamiento para la verruga plantar en pacientes inmunocomprometidos o en tratamientos inmunosupresores que evite las continuas visitas a consulta, y las respectivas quemaduras del tratamiento convencional de la verruga, ya que en los pacientes inmunocomprometidos la lesión puede permanecer activa durante años.

Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones que hemos encontrado en nuestro estudio se encuentran

1. No se ha tenido en cuenta el nivel de evidencia. Hemos encontrado muy pocos estudios de casos y controles.
2. En los artículos estudiados no aparecen diferenciadas las verrugas plantares específicamente, sino que se engloban en el término de verruga cutánea.
3. Hay escasa bibliografía sobre el tratamiento de la verruga plantar combinado con el tratamiento inmunosupresor del individuo por lo que el tratamiento se ha eliminado de los objetivos iniciales.
4. No hemos podido discriminar por sexo ya que los estudios no los contemplan.
5. A pesar de que los datos de la población normal que hemos reflejado cuadran con las estadísticas, desconocemos que entienden los autores de dos referencias que usan como valor de población normal a lo que denominan “muestra por pacientes dermatológicos no inmunocomprometidos”.

CONCLUSIONES

Según nuestro estudio, podemos afirmar que:

1. Es más frecuente que los individuos inmunocomprometidos entre 25-44 años desarrollen verrugas mientras se encuentran en tratamiento que la población sana de su mismo rango de edad.
2. Un paciente diagnosticado con LES tiene una frecuencia 12:1 de padecer verrugas con respecto a cualquier individuo de la población general.
3. Siendo la AR y el LES dos enfermedades autoinmunes con características y ciertos tratamientos en común, es más probable que los individuos con LES en tratamiento con glucocorticoides desarrollen verrugas en edades entre los 25-44 años, que los individuos con AR en tratamiento con glucocorticoides en su mismo rango de edad en una frecuencia 2:1.

Aunque de nuestro estudio se desprende que los individuos inmunocomprometidos desarrollan verrugas con más frecuencia que la población sana no podemos conocer la frecuencia de individuos inmunocomprometidos y sanos que desarrollan específicamente verruga plantar. Esto es así porque el término verruga plantar está integrado en el término verruga cutánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Planell Mas E. Verrugas plantares: caracterización de los virus casuales y aplicación del láser 1064nm a su tratamiento [tesis doctoral]. Barcelona. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa); 2016.
2. MacIntyre CR, Shaw P, Mackie FE, Boros C, Marshall H, Barnes M, Seale H. et al. Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine*. 2016; 34(36): 4343-4350.
3. Vlahovic TC, Khan MT. The Human Papillomavirus and Its Role in Plantar Warts: A Comprehensive Review of Diagnosis and Management. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2016; 33(3): 337-353.
4. Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: A Review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2011;20(3):145-154.
5. Segal Y, Calabrò M, Kanduc D et al. Human papillomavirus and lupus: The virus, the vaccine and the disease. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017; 29(4): 331-342.
6. Pedraz Penalva T, Bernabeu González P, Vela Casasempere P. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Miguel A. Belmonte, Juan Castellano A, Román JA, Rosas JC, coordinadores. *Enfermedades Reumáticas. Actualización SVR*. Valencia: Ibañez&Plaza Asociados S.L. Edición – 2013. P. 91-110.
7. Lupus eritematoso sistémico. Dossier de prensa. Sociedad Española de Reumatología. 2015.
8. Enríquez Mejía MG. Fisiopatología del Lupus eritematosos sistémico. *Revista de Medicina e Investigación* [revista en internet] 2013. [consultado 25 de abril de 2020]; 1(1): 8-16. Disponible en: <http://rmi.diauaemex.com/pdf/2013/enero/1PORTADA.pdf#page=12>

9. Segal Y, Dahan S, Calabrò M, Kanduc D, Shoenfeld Y. HPV and systemic lupus erythematosus: a mosaic of potencial crossreactions. *Immunol Res.* 2017; 65(2): 564-571.
10. Steinweg SA, Groleau PF, Choi E, Snider J, Amin P, Vujaskovic Z, Gaspari AA. Radiation and Hypertermia Combination Therapy for Verruca Vulgaris. *SKINmed.* 2019; 17(1): 68-71.
11. Moreira Silva L, Gonçalves Dourado Santos G, Mittermayer Barreto S. Prevalence of cutaneous warts in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Infect Dev Ctries.* 2016; 10(9): 902-906
12. Yu SL, Chan PKS, Wong CK, Szeto CC, Ho SC, So K et al. Antagonist-mediated down-regulation of toll-like receptors increases the prevalence of human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research and Therapy.* 2012; 14(2) 30-42.
13. Johansson E, Pyrhönen S, Rostila T. Warts and wart virus antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *British Medical Journal.* 1977; 1(6053): 74-76.
14. Martínez-Martínez M, Baranda-Cándido L, Abud-Mendoza C. Cutaneous papillomavirus infection in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. A case-control study. *Lupus.* 2013; 22(9): 948-952.
15. Yell JA, Burge SM. Warts and Lupus Erythematosus. *Lupus.* 1993; 2: 21-23.
16. Korkmaz C, Ürer S. Cutaneous warts in patients with lupus erythematosus. *Rheumatil Int.* 2004; 24(3): 137-140.
17. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology.* 1996; 135: 355-362.
18. Ren Y, Huo W, Qi RQ, Hu L, Gao XH. Intensive local thermotherapy cleared extensive viral warts in a patient with systemic lupus erythematosus. *Int J Hypertermia.* 2015; 31(1): 5-7.