

Nuevas alternativas para el diagnóstico de las verrugas plantares

M^a Carmen Tornero Caballero

E. U. de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de Madrid.
Ciudad Universitaria. 28040. Madrid.
mayca_tornero@hotmail.com

Tutora

Esther A. García Morales

Clinica Universitaria de Podología. Facultad de Medicina Pabellón 1.
Avda. Complutense, s/n. 28040 Madrid.
eagarcia@pdi.ucm.es

Resumen: Las verrugas plantares son neoformaciones epiteliales benignas de piel y mucosas producidas por el virus del papiloma humano, procedente de la familia papillomavirus. La primera intuición diagnóstica se basa en los hallazgos clínicos característicos como localización, aspecto, morfología y clínica, pero en numerosas ocasiones este análisis es incierto, con lo que necesitamos de otras técnicas. La prueba de oro o gold estándar que nos muestra con mayor certeza el diagnóstico es la biopsia de tejido, pero existen multitud de pruebas entre la clínica esta última que nos pueden ayudar a su diagnóstico. A diferencia de otros trabajos que tratan esta patología, este centra su argumento principalmente el diagnóstico de dicha entidad. Patológica.

Palabras clave: Verrugas plantares - Diagnóstico. Pies - Infecciones

Abstract: Plantar warts are benign epithelial neoplasms of skin and mucous membranes caused by human papillomavirus, from the papillomavirus family. The first intuition diagnosis is based on characteristic clinical findings such as location, appearance, morphology and clinical, but in many cases this analysis is uncertain, so we need other techniques. The gold standard that shows with greater certainty the diagnosis is biopsy of tissue, but there are many clinical tests between the latter that can help us your diagnosis. Unlike other works dealing with this disease, this argument focuses primarily on diagnosis of this entity.

Keywords: Plantar warts. Foot - Infections

INTRODUCCIÓN

Las verrugas son neoformaciones epiteliales benignas de la piel y mucosas producidas por virus del grupo papilomavirus humano.

Los papilomas forman un grupo de virus de D.N.A, y dentro de estos papilomavirus humanos se agrupan por su aspecto clínico-patológico según infección en individuos inmunodeprimidos o no, y según infección cutánea, o en mucosas genital, oral o respiratoria.

El VPH pertenece al género A (papilomsvirus), de la familia papilomaviridae. Tiene capacidad para producir tumores de epitelios escamosos, denominándose estas formaciones verrucosas si son en la piel y papilomas o condilomas en mucosas dermatopapilares. Las lesiones suelen ser benignas a excepción de los pacientes con deficiencias inmunes y procesos malignos del tracto genital^(1,3).

Se han identificado más de 70 tipos diferentes, cada una causante de una lesión determinada para una localización concreta. Son muy específicos de especie y no se producen infecciones interespecie. Básicamente los podemos agrupar en:

- Los genotipos con localización preferente en la piel normal: Hay 15 tipos, entre ellos los VPH 1, 2, 3, 4, que están asociados con verrugas planas, comunes y plantares.
- Los genotipos en relación con la epidermodisplasia verruciforme: Son más de 23 tipos, entre ellos, los VPH 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 25, 30, 46, 47,49 y 50.
- Los genotipos con tendencia a afecta a mucosas y zona anogenital. Las que infectan la zona genital con más frecuencia son los VPH 6, 11, 16 y 18.

No son realmente una verdadera neoplasia, sino una lesión hiperplásica de la epidermis de origen infeccioso. Pueden cursar en cuatro patrones macro-microscópicos diferentes:

- Acantomatoso: Engrosamiento epidérmico con mayor o menor fusión de las crestas interpupilares.
- Papilomatosos: Elongación exo/endofítica de las crestas con crecimiento exagerado de las papilas dérmicas.
- Condilomatoso: engrosamiento y elongación irregular y amelonada de las crestas, haciendo relieves sobre la superficie epidérmica.

- Infundibular: Crecimiento endofítico crateriforme de la epidermis en forma de infundíbulos foliculares pilosos.

Las lesiones que el VPH produce en la piel se conocen con el nombre de **verrugas**. El hecho del concepto existente de ser “tumor epitelial benigno” con la creencia de que las lesiones cursaran con patrón papilomatoso único, fue lo que hizo denominar incorrectamente a estas lesiones **papilomas**.

Virus del Papiloma Humano

Son virus pequeños de forma esférica de 50-55 u de diámetro sin envoltura con una cápside icosaédrica (1,3) formada por 72 capsómeros. Contiene un genoma de ADN de doble hélice circular bicatenario con 7900 pares de bases aproximadamente.

La organización del genoma es muy parecido en todos lo papilomavirus y consta de tres regiones definidas:

- Región temprana (E; de early) formada por 5 genes (E1, E2, E5, E6, E7).
- Región tardía (L, de late) formada por 3 genes (E4, L1, L2).
- Región larga control (LCR, long control region).

Cada uno de estos productos genéticos tiene una función individual, para producir la infección en la célula huésped.

- E1: Inicia el ciclo de replicación del ADN.
- E2: Regula la transcripción- replicación del ADN y regula secundariamente a los productos de E6 y E7.
- E5: Transformación proteica: interacciona con los receptores de los factores de crecimiento.
- E6 y E7: transformación tardía.
- E4: ruptura del citoesqueleto.
- L1: proteína mayor capsular.
- L2: proteína menor capsular.

Los tipos de papilomas entre sí se diferencian por el grado de homogeneidad de la secuencia de ácido nucleico, lo que hace posible su identificación con pruebas de laboratorio.

Epidemiología

Hay pocos estudios adecuados sobre la incidencia y frecuencia de las verrugas plantares en grupos bien definidos de población, esto puede deberse a la gran cantidad de factores que influyen sobre dicha lesión.

Se estima que existe una incidencia de 10% para niños y adultos jóvenes. En general son infrecuentes en lactante, en niños menores de 5 años y en los ancianos, pero pueden aparecer a cualquier edad. La incidencia aumenta en edad escolar, alcanzando un pico máximo entre los 12 y 16 años. Después declina con rapidez hasta los 20 años y más gradualmente con posterioridad.

No parece existir diferencias de incidencia entre sexos, aunque hay autores como Johnson y Steele que opinan que las verrugas no genitales afectan a mujeres más que hombres⁽¹⁻³⁾.

Factores predisponentes

Es importante destacar la importancia de factores que influyen en el desarrollo de las lesiones como es la convivencia dentro de comunidades cerradas, gimnasios así como calor, humedad y factores que influyen es el buen estado de la integridad dérmica. No hay que olvidar que la transmisión de las verrugas es el contacto directo y pueden ser transmitidos por fomites como superficies contaminadas, suelos de cuartos de baño o toallas. El papel de los fomites es incierto, implicando los suelos contaminados como principal fuente de infección.

En este sentido, existen multitud de estudios epidemiológicos que muestran mayor incidencia en cuarteles, internados escolares, clubes deportivos y áreas de hacinamiento⁽²⁾.

En 1989, Steele y colaboradores, publicaron los resultados de un estudio epidemiológico en pacientes que presentaban verrugas plantares. Mostró que los pacientes que vivían en unidades familiares mayores tenían mayor probabilidad que los que vivían en unidades familiares más pequeñas. Los individuos que presentaba verrugas periungueales tenían hábito de morderse las uñas y los pacientes que presentaban verrugas de 2 o más años de evolución, presentaban mayor probabilidad de que estas fueran múltiples al igual que pacientes que presentaban pies más húmedos y macerados⁽²⁾.

La piel normal es relativamente resistente al ingreso de los virus, y la infección ocurre más rápida y fácilmente cuando el virus entra en contacto con la piel lesionada. Estas lesiones se pueden originar por múltiples causas como:

- Abrusiones superficiales producidas por rascado roce o fricción.
- El trauma o el microtraumatismo repetitivo producto de actividades atléticas, alteraciones biomecánicas, y calzado inadecuado.
- El calor y la humedad aumentan el contenido acuoso de la piel originando maceración y mayor facilidad para la penetración y difusión del virus. Parece

que una capa cornea intacta, espesa y seca proporciona una mayor protección que una capa húmeda, y macerada.

Fisiopatogenia

El proceso fisiopatológico a través del cual el VPH es capaz de producir una lesión en el hombre, se centra en el proceso de replicación del virus y en la interacción de este con el organismo, destacando el papel de la respuesta inmune.

El primer contacto del virus con el organismo se produce en las barreras externas, a nivel del epitelio escamoso y entran en la capa de células basales probablemente a través de abrasiones microscópicas.

Una vez alcanza el epitelio basal, el VPH se une al receptor localizado en el queratinocito. Esta unión permite la interacción de la partícula infecciosa a través de un proceso de endocitosis. En este momento la partícula vírica pierde su cápside y el genoma viral entra en el núcleo.

Después de la inoculación, el genoma viral utiliza la maquinaria de transcripción de las células del huésped para replicarse coordinando la expresión de productos genéticos virales dentro del proceso de diferenciación epitelial. Así, los genes tempranos que se requieren para la replicación del genoma viral y la alteración en la regulación del crecimiento celular del huésped son expresados en la capa de queratinocitos indiferenciados⁽⁴⁾.

A partir de este momento el virus puede seguir dos vías:

1. Permanecer en estado latente sin producir infección.
2. Producir algún tipo de infección.

Periodo de incubación largo y variable, lo que unido a una variación en la resistencia del huésped impide una determinación definida. En algunos estudios experimentales, el periodo de incubación oscila entre de 1 a 20 meses con un promedio de 9 meses. Para otros autores como Straus y Cobb, el periodo de incubación oscila entre 1-6 meses. No obstante se cree que las verrugas de las manos y de los pies tienen periodos de incubación entre 6-18 meses⁽¹⁻³⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico preciso de una verruga plantar, generalmente se basa en los descubrimientos encontrados en la inspección y en los hallazgos clínicos. La localización, distribución, morfología y sintomatología de la lesión o lesiones, deben respaldar la impresión clínica inicial⁽²⁻⁴⁾.

La mayoría de los tratados y artículos publicados inciden en que el diagnóstico clínico es suficiente para su determinación, sin ser necesario el uso de métodos complementarios. Pero a veces estas lesiones se ven solapadas por otras que lo dificultan. De ser necesarios otros métodos tenemos:

- Dermatoscopio.
- Técnicas basadas en interpretación respuesta tisular.
 - ✓ Microscopía óptica.
 - ✓ Microscopía electrónica: escanografía y transmisión.
- Técnicas basadas en la detección viral.
 - ✓ Técnica inmunoenzimática.
 - ✓ Hibridación con sonda – análisis de captura de híbridos para detectar ácidos nucleicos de VPH e identificar los tipos específicos de virus.
 - ✓ Amplificación enzimática de secuencias específicas: PCR - uno de los métodos más sensibles y específicos para el diagnóstico virológico.
 - ✓ Técnicas inmunoenzimáticas de base sólida.
- Biopsia (gold Standard).

Manifestaciones clínicas

Lesión redondeada bien definida del color de la piel con una superficie rugosa, queratósica, poco sobreelevadas, rodeada de un anillo liso de capa córnea engrosada, que interrumpen los dermatogrfos normales de la piel.

Al retirar la capa cornea engrosada resulta evidente una abrupta separación entre el tejido de la verruga donde encontramos pápulas bien definidas y brillantes y el anillo corneo protector, ya que los dermatogrfos no continúan sobre la superficie de la verruga. Al seguir deslaminando, vemos capilares necrosados que sangran al cortarlos mostrando pequeña hemorragia capilar (sangrado en sábana).

El síntoma característico de las verrugas plantares es un dolor punzante⁽³⁾ a la presión lateral. Este signo exploratorio de pellizcar la verruga recibe el nombre de “signo del timbre”. El dolor suele ser un síntoma común, pero no todas las lesiones de este tipo producen dolor, haciéndose evidentes en una exploración rutinaria.

Se localizan frecuentemente en zonas sometidas a presión, la mayoría se desarrollan en cabezas metatarsales, dedos y talones. Por eso estas verrugas tienen un crecimiento endofítico.

Según su distribución podemos localizarlas en tres grupos:

- Lesiones únicas o solitarias: Se suelen presentar en 60-70% de los casos. Es una lesión mucho más profunda y normalmente es producida por VPH 1 y en ocasiones 4.
- Múltiples verrugas: Varias verrugas bien delimitadas. Suelen demostrar un menor grado de queratinización superficial. Suelen producirse por VPH 4.
- En mosaico: En ocasiones se desarrollan a nivel de una verruga grande un grupo de múltiples pequeñas verrugas satélites, que suelen ser de tamaño de un alfiler. Representan el 26% de todas las verrugas plantares a pesar de su naturaleza superficial. Suelen ser más resistentes y recidivantes.

Dermatoscopio

La dermatoscopia es una técnica no invasiva, sencilla y económica que ganó popularidad para el diagnóstico de tumores dérmicos pigmentados y no pigmentados ya que mejora el diagnóstico de precisión en comparación con el examen a simple vista. Consta de una lente de aumento modificado, que permite la visualización de estructuras submacroscópicas localizadas en la epidermis y dermis superficial. Por esta razón, generalmente la dermatoscopia puede considerarse un vínculo entre la dermatología clínica macroscópica y la microscopía dermatológica. Aunque se trata de un estudio preliminar, se sugiere que es un instrumento útil para reducir la incertidumbre en el manejo de los pacientes con verruga plantar. Operan a una magnitud de 10 veces, son relativamente baratos, y permiten un rápido examen de la piel. No requieren contacto físico directo entre el zoom óptico y la piel. De esta manera, puede ser empleado sin el riesgo de posible transmisión.

Pruebas diagnósticas basadas en la respuesta tisular

A grandes rasgos, las técnicas basadas en la interpretación de la respuesta tisular del huésped se fundamentan en el estudio de los cambios titulares y celulares que presentan las lesiones, y se realizan principalmente cuando el diagnóstico clínico no es claro o cuando el tiempo de evolución de la lesión es largo o no responde a los tratamientos.

Estas pruebas se basan fundamentalmente en los cambios del tejido infectado por el virus del papiloma humano. Vamos a poder verificar fundamentalmente los cambios titulares y celulares, a través de la microscopía tanto óptica como electrónica.

Todas estas características van a variar según el subtipo de VPH, por lo que estos hallazgos serán más o menos marcados según el tipo de VPH.

Técnicas basadas en la detección viral

Las técnicas de identificación viral son complejas y costosas, por lo que suelen reservarse para estudio de investigación acerca del virus y su asociación con diversa entidades clínico–patológicas.

- **PCR**

En 1986, K. Mullis, un investigador de la Corporación Cetus, inventó un método para lograr la multiplicación in vitro de fragmentos definidos de ADN. Este método revolucionaría en corto tiempo el conjunto de técnicas de la biología molecular. Su uso se extendió rápidamente a miles de laboratorios, no sólo de investigación básica, sino también de diagnóstico clínico. Se trata de la reacción en cadena de la polimerasa, ya muy conocida como PCR, siglas provenientes del inglés *Polymerase Chain Reaction*⁽⁷⁾.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite la multiplicación de regiones únicas de ADN, facilitando su detección. Es la técnica para análisis de ADN más flexible y sensible de todas. Puede ser utilizada para detección, cuantificación de carga viral, determinación de secuencias de ADN y análisis de mutación. Esta técnica permite que múltiples secuencias de ADN puedan ser analizadas simultáneamente.

La mayoría de los métodos PCR involucran el uso de secuencias específicas de VP que limitan su aplicabilidad en pruebas diagnósticas. La PCR se encuentra sujeta a contaminación ambiental sobre todo en la recogida de muestra a gran escala, ya que el material previamente amplificado puede contaminar especímenes negativos, obteniéndose resultados falsos positivos, por lo que el procesamiento podía hacer inviable la PCR para el uso rutinario clínico generalizado⁽⁵⁻⁶⁾.

La técnica PCR

El método se basa, en su forma más simple en la realización de tres reacciones sucesivas llevadas a cabo a distintas temperaturas. Estas reacciones se repiten cíclicamente entre veinte y cuarenta veces⁽⁵⁻⁶⁾.

1ª Desnaturalización del ADN doble cadena

En la primera etapa la doble hélice de ADN se separa en dos hebras. Para ello se realiza una incubación de la muestra a altas temperaturas (93-97°C). La renaturalización se producirá cuando la temperatura disminuya.

2ª Hibridación de los iniciadores a la zona 3' específica de cada una de las hebras (apareamiento o annealing).

En el segundo paso los cebadores o primers se unen a las zonas 3' complementarias que flanquean el fragmento que queremos amplificar. Se realiza gracias a la bajada de la temperatura (50-65º C).

3ª Extensión del cebador por actuación de la DNA polimerasa (polimerización o elongación).

En la tercera etapa se produce la síntesis de una cadena sencilla (produciéndose un fragmento de doble cadena por la complementariedad) en la dirección 5' -> 3' mediante la enzima DNA polimerasa, la cual incorpora los desoxinucleótidos fosfato presentes en el medio siguiendo la cadena molde.

La PCR se realiza en un “**Thermo Cycler**” Termociclador. Este realiza los ciclos en los tiempos y temperaturas preestablecidos previamente programados de forma exacta (Figs. 1 y 2).



Figura 1.

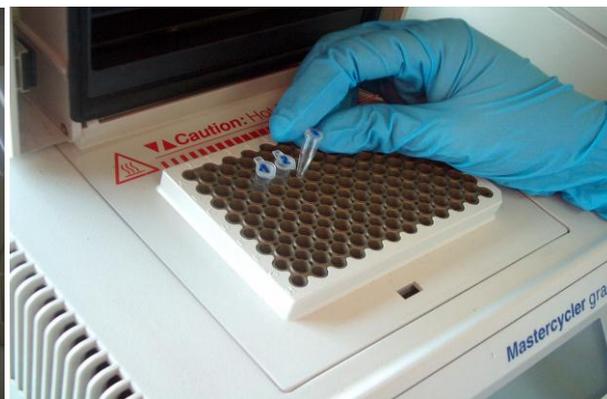


Figura 2.

Una vez acabado el proceso se realiza su estudio normalmente mediante corrido electroforético dependiendo del tamaño de la amplificación y la resolución que deseemos utilizaremos diferentes medios (agarosa, poliacrilamida) a distintas concentraciones (Fig. 3).



Figura 3.

La posterior visualización se puede realizar con bromuro de estudio (lámpara de luz UV), tinción de plata, fluorescencia, radioactividad (Fig 4). El resultado se analiza comparando el resultado de la prueba a partir de Ladders o pesos conocidos, con los cuales se compara. Si esta primera ronda de PCR es dudosa, es posible realizar una segunda ronda de PCR, la cual recibe el nombre de PCR nested. Esta segunda ronda, tiene en mismo objetivo que la primera ronda. En este caso el fragmento de ADN que se replica el obtenido de la PCR anterior, lo que permite obtener todavía fragmentos más pequeños de mismo ADN, lo que representa una mejora significativa. Esta mejora ha sido publicada en varios estudios.

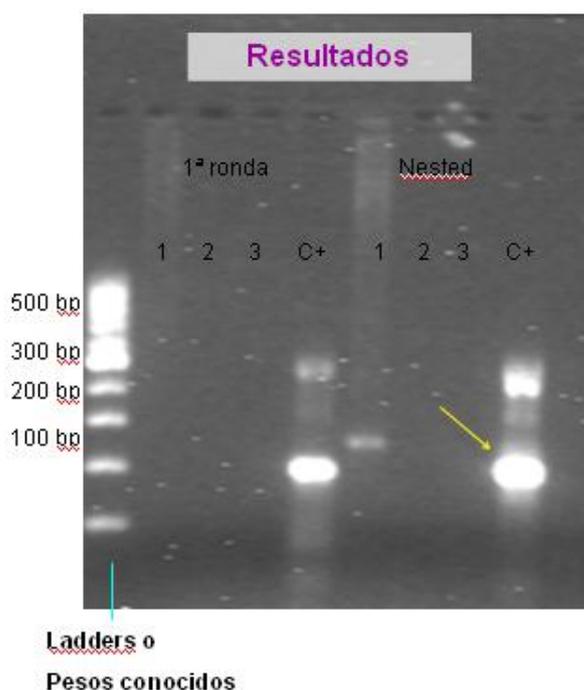


Figura 4.

Tras Una vez, analizada esta prueba, siendo el diagnóstico posible positivo, se realizan métodos par determinar el genotipo de VPH.

Métodos de laboratorio empleados para determinar genotipos de VPH

La PCR es la puerta de acceso a todos los métodos para detección de genotipos. Una vez que se logra un consensado de iniciadores con PCR, la detección de genotipos individuales puede ser realizada por varios métodos, incluida RFLP (una prueba de hibridación reversa) o secuenciamiento de ciclos y asignación de genotipos por comparación de secuencias. Una alternativa es el uso de iniciadores de PCR genotipo-específicos, utilizados para identificar tipos individuales de HPV basándose en los polimorfismos E6 o E7⁽⁹⁻¹¹⁾.

Se han desarrollado pruebas PCR generales o consensuadas mediadas por iniciador para rastrear un amplio espectro de tipos de HPV en especímenes clínicos, utilizando una única reacción de PCR⁽⁹⁾.

Ventajas e inconvenientes

VENTAJAS	INCONVENIENTES
De muestra pequeña de ADN obtenemos cantidad considerable para el estudio Se puede utilizar para clonar, secuenciar y análisis. Se puede amplificar ADN de cualquier organismo vivo o muerto. Aplicaciones son múltiples: medicina forense, diagnósticos, análisis prenatales, etc.	Reproduce solamente partes del genoma con una mínima secuencia de 20 – 40 pb. Se necesitan “primers” específicos complementarios al fragmento que se desea sintetizar. La polimerización puede tener errores al sintetizar el ADN Puede contaminarse con otro ADN (puede ser del mismo investigador o de cualquier otro).

Especificidad y sensibilidad

La técnica de la PCR ha sido en numerosas ocasiones clasificada como una técnica de alta sensibilidad, aunque menor especificidad, con respecto a otras técnicas basadas en la detección viral. Sin embargo, no puedo determinar una que grado de sensibilidad presenta esta prueba ya que no he encontrado bibliografía que determinase las misma⁽⁸⁾.

Estudios como realizado por Harword en noviembre de 1999 mostró que PCR needed fue capaz de detectar el ADN de VPH del 100% de 71 verrugas virales analizadas. Lo que catalogaron de sensible y discriminativa para amplia gama de VPH.

TRATAMIENTO

Existen múltiples métodos descritos para el tratamiento de las verrugas plantares químicos, medicamentosos, antiviales, e inmunomoduladores, quirúrgicos, y terapias alternativas entre otros. Está descrito que algunas verrugas tienden a curar de forma espontánea a los dos años en un 65% de los pacientes sanos, la cual está atribuida al sistema inmunitario.

La decisión de iniciar el tratamiento de la verruga plantar debe tener en consideración diversos factores, ya que algunos autores opinan que el tratamiento rutinario de todas las verrugas es necesario.

El protocolo de tratamiento que propone el Comité de Protocolos de la American Academy of Dermatology, propone como indicaciones generales el tratamiento de los siguientes casos:

- Deseo, por parte del paciente, de que la lesión sea tratada.
- Dolor, sangrado, desinfección o incapacidad debida de la lesión.
- Gran número de lesiones, o larga evolución de las mismas.
- Cuando quiera prevenirse la extensión de la lesión o el contagio de otras personas.
- Verruga en pacientes inmunodeprimidos.

No obstante la elección de uno u otro tratamiento dependerá de de la edad del paciente y de las características de la verruga plantar.

CONCLUSIONES

El primer diagnóstico se basa generalmente en los descubrimientos encontrados en la inspección y los hallazgos clínicos.

Existen multitud de prueba diagnósticas antes de llegar a la biopsia (gold standard).

La PCR es la técnica diagnóstica de detección viral más sensible aunque no alta especificidad. Puede utilizarse para detección, cuantificación de carga viral, determinación de secuencias de ADN y análisis de mutación. Se aconseja el uso de esta técnica cuando el diagnóstico clínico sea dudoso, o cuando ciertas lesiones no curen tras un largo tratamiento o recidiven.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palomo López P. Infecciones por papilomavirus. Papilomas plantares. Posibles tratamientos. Rev Esp Podología. 2000;1(11);24-32.
2. Rigo MV, Martínez-Campillo F, Verdú M, Cidelluero S, Roda J. Factores de riesgo asociados a la transmisión de papilomavirus en el ámbito escolar. Atenc Primaria. 2003;31(3);415-20.
3. Lorente Fernandez I, Gordo Armijo I, Ayala Velasco R. Papilomas. El Peu. 2003;22;4-11.

4. Arrias Plaza MP, Ropa Romero JM, Gonzalez Diaz JC, Pascual J. Lesiones por el virus del papiloma humano (VPH) en el pie. *Rev Esp Podología*. 2000; XI(3): 143-223.
5. C Zhu W, Blauvelt A, Goldstein BA. Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated in vitro with liquid nitrogen, trichloroacetic acid and podophyllin. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 710–714.
6. Li H, Zhu W, Xia M. Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated with CO2 laser and microwave. *Int J Dermatol*. 1995;34:209–211.
7. Shampo MA, Kyle RA, Kary B. Mullis-Nobel Laureate for Procedure to Replicate DNA. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:606.
8. Harwood CA, SpinK PJ, Suretheran T, Leigh IM, Villiers E, Mcgregor JM, et al. Degenerate and Nested PCR: a Highly Sensitive and Specific Method for Detection of Human Papillomavirus Infection in Cutaneous Warts. *J Clin Microbiol*. 1999;37(11):3545–3555.
9. Schiffman MH, Bauer HM, Lorincz AT, Manos MM, Byrne JC, Glass AG, et al. Comparison of southern blot hybridization and polymerase chain reaction methods for the detection of human papillomavirus DNA. *J Clin Microbiol*. 1991;29(3);573-577.
10. Sterling JC, Handfielf-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *BJ Dermatol*. 2001;144:4-11.
11. Nindl I, Khöler A, Gottschling M, Forschner T, Lehmann M. Extension of the typing in a general-primer-PCR reverse-line-blotting system to detect 1125 cutaneous beta human papillomaviruses. *Journal of Virology Methods*. 2007;146; 1–4.

Recibido: 9 mayo 2011.

Aceptado: 15 mayo 2012.