



Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado

META-ANÁLISIS DEL USO DE LA INOSINA PRANOBEX PARA EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS ANOGENITALES.

Tesis sometida a la consideración de la comisión del programa de posgrado en Ginecología y Obstetricia para optar por el grado y título de la especialidad médica en Ginecología y Obstetricia.

Médicos Residentes:

Dr. Jose Luis Rodríguez Chavarría
Dra. María Fernanda Báez Vázquez

Tutor:

Rafael Montero Ramírez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

DEDICATORIA

A nuestros padres, por tanto apoyo durante toda la carrera.

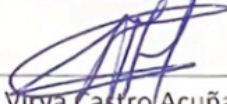
AGRADECIMIENTO

A nuestros tutores por el apoyo y la ayuda durante la formación académica.

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado **Ginecología y Obstetricia**"



Dr. Rafael Montero Ramírez
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Tutor/Profesor Guía



Dra. Virya Castro Acuña
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Lector 1

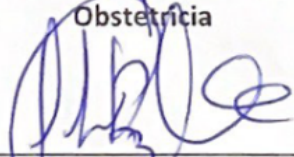


Dra. Rita Peralta Rivera
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Lector 2

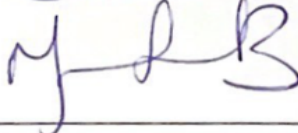


Dr. Jorge Mora Sandí

Director (a) Coordinador (a) Programa de Posgrado en la Especialidad en Ginecología y Obstetricia



Dr. Jose Luis Rodríguez Chavarría
Sustentante 1



Dra. María Fernanda Báez Vásquez
Sustentante 2

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO	3
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
LISTA DE TABLAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
INTRODUCCIÓN	11
JUSTIFICACIÓN.....	13
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	14
METODOLOGÍA	15
RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	17
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES DE ESTA REVISIÓN.....	29
REFERENCIAS	31

RESUMEN

El virus de papiloma humano (VPH), primero fue descrito como “*virus de verrugas humanas*”, implicado en la patogénesis de verrugas genitales. El VPH puede ser considerado la infección de transmisión sexual (ITS) más común en la población general. Más de 100 subtipos de VPH han sido identificados; de los cuales, 40 infectan el área anogenital. Se dividen en tipos de alto y bajo riesgo, los de bajo riesgo son mayormente asociados con verrugas anogenitales y otras enfermedades benignas. Existe amplia evidencia que apoya la hipótesis de que el estado inmunológico del huésped y los cambios inmunológicos inducidos por VPH son responsables de la infección persistente. El sistema inmune reconoce y elimina el virus mediante inmunidad celular y humoral, los cuales son vitales para el aclaramiento de la infección por VPH. La inmunoterapia es una modalidad de tratamiento esencial para infecciones microbianas, malignidades y otras patologías. La inosina pranobex, un agente inmunomodulador, se ha utilizado para el tratamiento de los estados de deficiencia inmunológica relacionados con diversas infecciones virales. Su mecanismo de acción se relaciona con la capacidad de agilizar acciones inmunitarias lentas, aumentar los efectos citotóxicos de los linfocitos T y las células asesinas naturales. El objetivo de este metaanálisis es evaluar la efectividad del Isoprinosine (inosina pranobex) en el tratamiento de pacientes con verrugas genitales.

Métodos: Búsquedas electrónicas en la Biblioteca Cochrane, MEDLINE, EMBASE y LILACS, para ensayos controlados aleatorizados (ECA) donde se compara el Isoprinosine con otros tratamientos o con placebo. **Resultados:** Se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 1.15 intervalo de confianza (IC) 95% (0.66 - 2.00) a las 12 semanas, no mostrando diferencia entre los grupos para la eliminación total de las verrugas. Encontramos un RR de 1.37 IC 95% (0.98 - 1.92) a las 12 semanas, no mostrando diferencia entre los grupos en la respuesta parcial de verrugas a las 12 semanas de seguimiento. **Conclusión:** Es justificable realizar ensayos grandes y con diseños dirigidos a minimizar los riesgos de sesgo en los resultados, debido a que en la actualidad el uso de inosina pranobex está ampliamente generalizado en la región sin un soporte científico concluyente.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV), first described as "human wart virus", is implicated in the pathogenesis of genital warts. HPV can be considered the most common sexually transmitted infection (STI) in the general population. More than 100 HPV subtypes have been identified; of which, 40 infect the anogenital area. They are divided into high-risk and low-risk types, with low-risk ones being mostly associated with anogenital warts and other benign diseases.

There is evidence supporting the hypothesis that the immunological status of the host and HPV-induced immunological changes are responsible for persistent infection. The immune system recognizes and eliminates the virus through cellular and humoral immunity, both of which are vital for the clearance of HPV infection.

Immunotherapy is an essential treatment modality for microbial infections, malignancies, and other pathologies. Inosine pranobex, an immunomodulating agent, has been used for the treatment of immune deficiency states associated with various viral infections. Its mechanism of action is related to the ability to speed up slow immune actions, increase the cytotoxic effects of T lymphocytes and NK natural killer cells. The objective of this meta-analysis is to evaluate the effectiveness of Isoprinosine (inosine pranobex) in the treatment of patients with genital warts. **Methods:** electronic searches in the Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE and LILACS, for randomized controlled trials (RCTs) comparing Isoprinosine with other treatments or with placebo. **Results:** A RR of 1.15 CI 95% (0.66 - 2.00) was obtained at 12 weeks, showing no difference between the groups for healing, total elimination of warts. We found a RR of 1.37 95% CI (0.98 - 1.92) at 12 weeks, showing no difference between groups in wart partial response at 12-week followup. **Conclusion:** It is justifiable to carry out large trials with designs aimed at minimizing the risks of bias in the results, since the use of inosine pranobex is currently very widespread in the region without conclusive scientific support.

Palabras clave: Isoprinosine, verrugas, virus de papiloma humano.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características del estudio: <i>“Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study.”</i>	18
Tabla 2. Riesgo de sesgo del estudio: <i>“Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study.”</i> Clasificación GRADE.....	19
Tabla 3. Características del estudio: <i>“Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study.”</i>	20
Tabla 4. Riesgo de sesgo del estudio: <i>“Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study.”</i> Clasificación GRADE	21
Tabla 5. Características del estudio: <i>“Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial.”</i>	22
Tabla 6. Riesgo de sesgo del estudio: <i>“Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial.”</i> Clasificación GRADE..	23
Tabla 7. Razones de exclusión del estudio: <i>“Treatment of cervical and vulvar condylomata by carbon dioxide laser and an immunostimulant.”</i>	24
Tabla 8. Razones de exclusión del estudio: <i>“Antiviral effect of isoprinosine in HPV associated diseases”</i>	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de selección de estudios.....	17
Figura 2. Meta-análisis. Eliminación de verrugas, seguimiento 12 semanas.	26
Figura 3. Meta-análisis. Respuesta parcial de verrugas, seguimiento 12 semanas.	26
Figura 4. Meta-análisis. Fallo terapéutico al final del seguimiento.	27
Figura 5. Meta-análisis. Recidivas durante el seguimiento completo.	27

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxiribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

CMV: citomegalovirus

ECA: ensayos controlados aleatorios

IC: intervalo de confianza

IP: isoprinosine

ITS: infección de transmisión sexual

NIC: neoplasia intraepitelial cervical

RR: riesgo relativo

VHS : virus de herpes simple

VPH: Virus de papiloma humano

INTRODUCCIÓN

Descripción de la condición

La infección por el VPH se encuentra entre las ITS más comunes, con una incidencia de 38,4 infecciones de VPH genital por cada 1000 meses-persona.¹ Asimismo, las formas manifestadas de infección por VPH anogenital, es decir, las verrugas anogenitales (condiloma acuminata) y la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), son frecuentes²⁻⁶ y generan costos considerables al sistema sanitario.⁷⁻¹²

La infección genital por el VPH representa un importante problema médico y social por su alta incidencia y prevalencia, la ausencia de tratamiento curativo y lo más importante, debido a su asociación con el cáncer de cuello uterino, la segunda neoplasia maligna más común en las mujeres a nivel mundial.¹³⁻¹⁴

Existen múltiples tratamientos para el manejo de pacientes con verrugas genitales, entre ellos: podofilina tópica, crioterapia, electrocauterización o láser de dióxido de carbono. Sin embargo, ninguno de estos métodos de tratamiento tiene un éxito uniforme.¹⁵⁻¹⁶ La persistencia de las verrugas genitales puede estar asociada con una respuesta inmunitaria defectuosa¹⁶, por lo que se han evaluado agentes inmunomoduladores en pacientes con verrugas genitales. Varios estudios han demostrado que el Isoprinosine (IP) es eficaz en pacientes con infección por el virus del papiloma humano en el área genital.¹⁵⁻¹⁷

Descripción de la intervención

El IP pertenece a los inmunomoduladores con actividad antiviral. Inhibe la replicación del ácido desoxiribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) viral al unirse a los ribosomas celulares y cambiar su estructura estereoquímica.¹⁸

Resultados de numerosos estudios desde los años 70 y 80 demostraron efectos beneficiosos del tratamiento con IP en varias enfermedades e infecciones, entre las que se encontraban infecciones por herpes, verrugas genitales, influenza, etc.¹⁹ Hasta la

fecha, se admite uniformemente que IP es un medicamento que es bien tolerado y libre de efectos secundarios graves.²⁰⁻²³ Este hecho está respaldado por el pequeño número de reacciones adversas en la información disponible de pacientes tratados con IP.¹⁹

Cómo podría funcionar la intervención

La actividad antiviral y antitumoral del IP se ha demostrado tanto in vitro como in vivo, y se consideran secundarias a un efecto inmunomodulador; sin embargo, el mecanismo de acción exacto aún no está claramente definido. La aparición de cepas virales resistentes a los medicamentos antivirales tradicionales recalca la necesidad de estudiar aún más las propiedades del IP, con el fin de ampliar el arsenal terapéutico existente contra las enfermedades virales.²⁴

El IP ha sido un fármaco ampliamente utilizado por sus propiedades inmunomoduladoras y antivirales. Varios mecanismos de acción han sido postulados en un esfuerzo por explicar estas propiedades. Los estudios han demostrado que el IP puede impactar tanto en los aspectos humorales como en los mediados por células del sistema inmunitario, de tal manera que mejora las respuestas inmunitarias del huésped y también puede exhibir efectos antivirales secundarios a esta inmuno potenciación.²⁴⁻²⁵

Se ha postulado que la administración del IP induce una respuesta de tipo celular Th1, evidenciada por un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias.²⁴⁻²⁷

El efecto antiviral de IP ha sido ampliamente revisado por Campoli-Richards et al.,²⁴ y se encontró que era leve e inconsistente en muestras de cultivos estandarizados. IP tuvo éxito inhibiendo la replicación de varios ARN y ADN virales, entre los que se encuentran el virus de herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV), adenovirus, virus de la poliomielitis, influenza tipo A y virus B, etc.²⁴

JUSTIFICACIÓN

Por qué es importante hacer esta revisión:

Todos los estudios publicados hasta la fecha pueden ser criticados por su diseño, ya que ninguno fue doble ciego o incorporó un grupo de control con placebo y terapia convencional. Presentamos aquí una revisión sistemática realizada para evaluar si el IP mejora la eficacia del tratamiento de pacientes con verrugas genitales.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Pregunta de estudio

¿Es la inosina pranobex (Isoprinosine) eficaz para la eliminación de verrugas anogenitales asociadas a VPH?

Objetivo Principal o General

Evaluar la eficacia de la inosina pranobex (Isoprinosine) para la eliminación de verrugas anogenitales asociadas a VPH.

Objetivo Secundario

Determinar si la inosina pranobex (Isoprinosine) mejora la eficacia del tratamiento convencional de pacientes con verrugas anogenitales.

METODOLOGÍA

i. Fuentes de información y búsqueda:

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, y LILACS sin restricción de fecha. También se revisaron las bibliografías de los artículos recuperados. Criterios utilizados de búsqueda: isoprinosine, genital warts, vph, inosina pranobex.

La farmacéutica que distribuye el IP en la región también facilitó la evidencia que ellos consideraron relevante y de respaldo para el uso del fármaco.

ii. Tipos de estudios

El diseño del estudio a incluir se restringió a ECA debido a que son los diseños adecuados para medir efecto de una intervención. Los resúmenes o abstracts se incluyeron si en ellos se podía extraer suficiente información; el idioma no fue restringido.

iii. Criterios de inclusión

Pacientes con verrugas anogenitales que dieron su consentimiento para tratarse con IP en los ensayos clínicos respectivos.

iv. Criterios de exclusión

Estudios que no cumplen la característica de ser ensayos controlados aleatorios.

v. Tipos de intervenciones

Se incluyó el IP dirigido a la eliminación o reducción de las verrugas anogenitales asociadas al VPH. Cualquiera de las intervenciones incluidas, preparaciones de placebo, vehículo o ningún tratamiento podría servir como comparador.

vi. Resultado clínico principal de interés

- Eliminación completa a las 12 semanas de seguimiento.
- Respuesta clínica parcial (mejoría o mucha mejoría definida por cada estudio) a las 12 semanas de seguimiento.
- Recidiva a las 12 semanas de seguimiento.

vii. Resultados secundarios

Se consideraron los siguientes resultados, si estaban disponibles:

- Efectos adversos locales
- Dolor
- Calidad de vida
- Recurrencia de lesiones en un periodo de 12 meses.

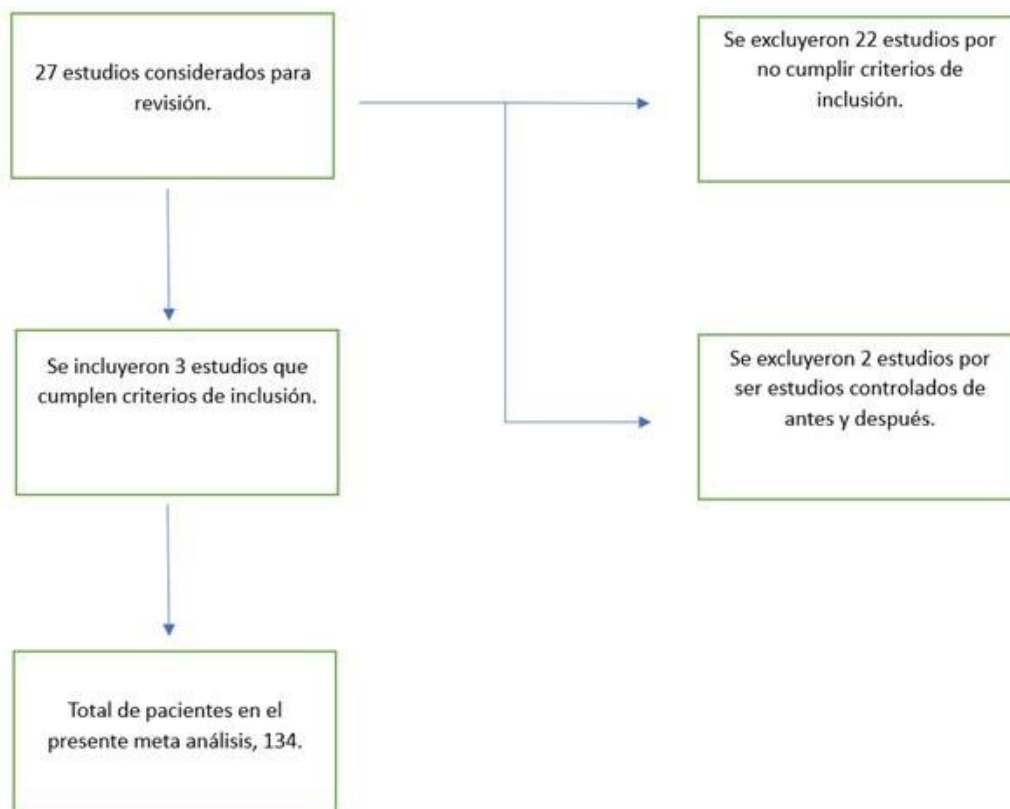
viii. Obtención y análisis de los datos

Dos autores (Báez y Rodríguez) de forma independiente, extrajeron los datos y evaluaron la calidad de los ensayos. Los datos se analizaron mediante los RR para los datos dicotómicos y las diferencias de medias ponderadas para las variables continuas, con IC del 95%. El metaanálisis fue realizado con el software Review Manager v.5.1 (Cochrane Community, EEUU). La heterogeneidad entre estudios fue evaluada mediante prueba de Chi cuadrado y determinación de I^2 . Los resultados se expresaron gráficamente como figuras forest plot.

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

De la búsqueda se seleccionaron 27 artículos posibles y se excluyeron 22 por no cumplir con los criterios de inclusión y 2 por ser estudios controlados de antes y después cuando se analizó su diseño (ver estudios excluidos). Se incluyó un total de tres estudios²⁰⁻²² en el meta-análisis, para un total de 134 pacientes (ver sección de características de estudios incluidos), y se analizó la calidad metodológica de los estudios incluidos bajo la metodología GRADE.

Figura 1. Algoritmo de selección de estudios



Características de los estudios incluidos

Tabla 1. Características del estudio: “*Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study.*”

Métodos	Tras la aprobación ética, un grupo de 80 mujeres entraron al estudio prospectivo. Los pacientes fueron evaluados a las seis y ocho semanas, y a partir de entonces cada cuatro semanas, hasta 24 semanas.
Participantes	Mujeres no embarazadas mayores de 16 años, con al menos tres verrugas genitales.
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamiento convencional:</i> Podofilina al 25% aplicada tópicamente dos veces por semana durante cuatro semanas. • <i>Inosina pranobex:</i> Un gramo tres veces al día por vía oral durante cuatro semanas. • <i>Tratamiento convencional más inosina pranobex:</i> Podofilina, crioterapia o electrocauterio, asociado a un gramo de inosina pranobex tres veces al día durante cuatro semanas.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • La curación clínica se definió como la desaparición de las verrugas y el retorno de la textura de la piel a la normalidad. • La recaída se definió como una respuesta clínica inicial, pero recurrencia de las lesiones durante el seguimiento. • Los autores reportaron no efectos adversos en el grupo de isoprinosine.

Tabla 2. Riesgo de sesgo del estudio: “*Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study.*” Clasificación GRADE

Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK OF BIAS	Los autores declaran que es un ensayo aleatorizado pero no mencionan cómo se realizó.
Allocation concealment (selection bias)	HIGH RISK OF BIAS	No se realizó.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK OF BIAS	Los autores declaran que es un ensayo abierto.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	HIGH RISK OF BIAS	Los autores declaran que es un ensayo abierto.
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK OF BIAS	Es un estudio pequeño con pérdida de información.
Selective reporting (reporting bias)	UNCLEAR RISK OF BIAS	No se declara por los autores.

Tabla 3. Características del estudio: “*Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study.*”

Métodos	Estudio multicéntrico, 5 centros en el Reino Unido, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo.
Participantes	<ul style="list-style-type: none"> • 55 pacientes que ingresaron al estudio. 10 mujeres en el grupo intervención y 10 mujeres en grupo tratamiento convencional. Los demás participantes fueron hombres que también tenían verrugas genitales. • Verrugas anogenitales e historia de verrugas genitales durante al menos un año.
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención: curso de cuatro semanas de inosina pranobex: tres gramos al día. • Control: tratamiento convencional (principalmente podofilina o ácido tricloroacético).
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • La respuesta al tratamiento (número de verrugas y la extensión de las lesiones), se clasificó como: franca mejoría, mejoría, sin cambios o deterioro en cada valoración. • También se observó el número de nuevas lesiones que surgieron durante y después del tratamiento con inosina pranobex o el control. • Solo dos participantes presentaron vómitos en cada grupo.

Tabla 4. Riesgo de sesgo del estudio: “*Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study.*”

Clasificación GRADE

Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK OF BIAS	Los autores no citan cómo se realizó la aleatorización.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK OF BIAS	El código de las listas de aleatorización fue descifrado centralmente por cada centro.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK OF BIAS	Los autores no citan como se realizó.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK OF BIAS	Los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir un curso de 28 días de inosina pranobex 1 gramo, tres veces al día; o un medicamento de placebo indistinguible (lactosa).
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK OF BIAS	El seguimiento deficiente fue una característica importante del estudio. Solo 27 participantes atendieron todas las visitas de seguimiento.
Selective reporting (reporting bias)	HIGH RISK OF BIAS	Estudio pequeño con problemas de seguimiento.

Tabla 5. Características del estudio: “*Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial.*”

Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Los criterios de elegibilidad incluyeron: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico confirmado por cito-histología de verrugas genitales con una duración de al menos 3 meses. - Lesiones refractarias a la terapia convencional. • El punto final primario para la evaluación de la eficacia fue en 12 semanas. • Hubo dos participantes en el grupo IP con náuseas.
Participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor de 18 años. • Serología VIH negativa. • Mujeres sanas y sin contraindicaciones para la administración de inosina pranobex. • 38 participantes fueron enrolados.
Intervenciones	<p>La dosis de inosina pranobex fue de 50 mg/kg diarios durante 12 semanas frente a placebo.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • El criterio principal de valoración para la evaluación de la eficacia fue a las 12 semanas. • Respuesta completa: se definió como la eliminación total de las lesiones cervicales. • Respuesta parcial: reducción del área afectada igual o superior al 50%. • Sin respuesta: se consideró como una reducción del tamaño inferior al 50%.

Tabla 6. Riesgo de sesgo del estudio: “*Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial.*” Clasificación GRADE

Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK OF BIAS	Las mujeres se asignaron a dos grupos de tratamiento mediante asignación al azar simple a partir de una tabla de números aleatorios.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK OF BIAS	Se utilizó un teléfono central para implementar la secuencia de asignación aleatoria. La secuencia se ocultó hasta que se asignaron las intervenciones.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK OF BIAS	Los participantes fueron reclutados y asignados a sus grupos por el investigador principal. <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1: sujetos con los números de tabla 0–4 fueron asignados para recibir inosina pranobex oral. • Grupo 2: sujetos con los números de tabla 5–9 fueron asignados para recibir placebo.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK OF BIAS	La evaluación clínica se cegó a la asignación de grupos.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK OF BIAS	Autores declaran que se realizó un análisis por intención de tratar pero no se pudo constatar en el reporte.
Selective reporting (reporting bias)	HIGH RISK OF BIAS	Estudio pequeño con pérdidas al seguimiento.

Características de estudios excluidos

Tabla 7. Razones de exclusión del estudio: “*Treatment of cervical and vulvar condylomata by carbon dioxide laser and an immunostimulant.*”

RAZONES EXCLUSIÓN	DE
	<p>Se revisa el resumen y no cumple con los criterios de inclusión de esta revisión por no ser un ECA.</p> <p>Es un estudio <i>antes y después</i> inadecuado por su alta posibilidad de sesgo para medir eficacia de una terapia o intervención.</p> <p>Farmacéutica declara en este estudio: al comparar la eficacia de la Isoprinosine con los tratamientos convencionales (podofilina, crioterapia, electrocauterización, láser de CO2 y cirugía), se descubrió que un uso combinado de Isoprinosine oral más el tratamiento no quirúrgico convencional de las verrugas genitales produce tasas de curación más elevadas que cuando se utiliza el tratamiento solo.</p>

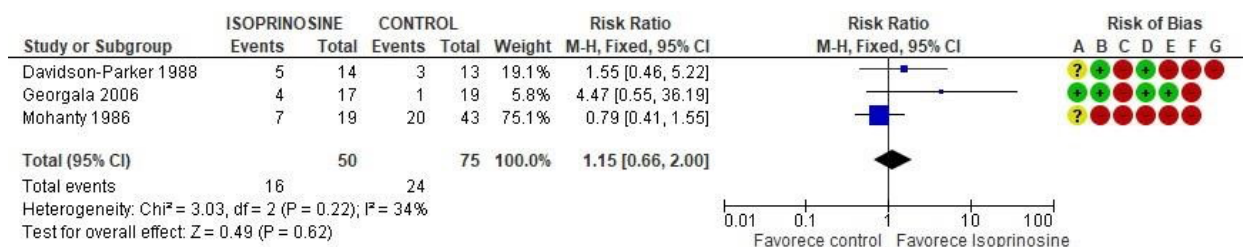
Tabla 8. Razones de exclusión del estudio: “*Antiviral effect of isoprinosine in HPV associated diseases*”

<p>RAZONES EXCLUSION</p>	<p>DE</p> <p>Las pacientes se encuentran informadas sobre el tratamiento con IP que van a recibir, están al tanto de los resultados positivos y los posibles efectos secundarios que pueden ser provocados por el medicamento. La dosis de IP fue calculada en 50 mg/kg de acuerdo al peso de la paciente durante 10 días en la modalidad de mono- terapia (IP – mono) o en la modalidad de terapia combinada con el tratamiento convencional de fondo (IP – combo)</p> <p>Es un estudio antes y después inadecuado por su alta posibilidad de sesgo para medir eficacia de una terapia o intervención.</p> <p>Los autores declaran que la asignación aleatoria se realizó de esta manera: a la primera paciente se le asignaba terapia combinada, a la segunda monoterapia, o al revés. Es una aleatorización inadecuada.</p>
-------------------------------------	---

RESULTADOS

Comparación: Isoprinosine vs Control

Figura 2. Meta-análisis. Eliminación de verrugas, seguimiento 12 semanas.

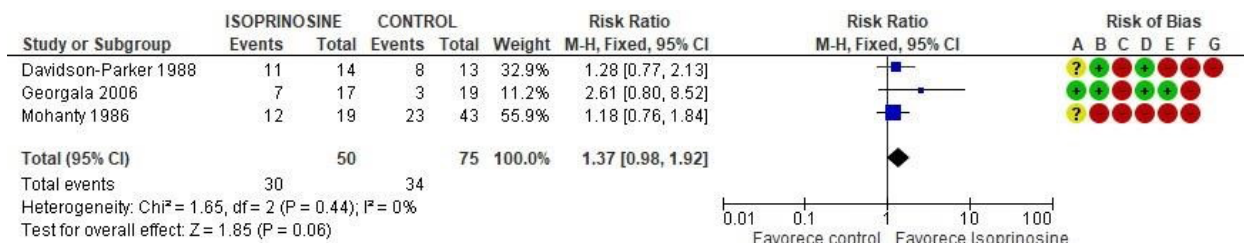


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Encontramos un RR de 1.15 IC 95% (0.66 - 2.00) a las 12 semanas, no mostrando diferencia entre los grupos.

Figura 3. Meta-análisis. Respuesta parcial de verrugas, seguimiento 12 semanas.

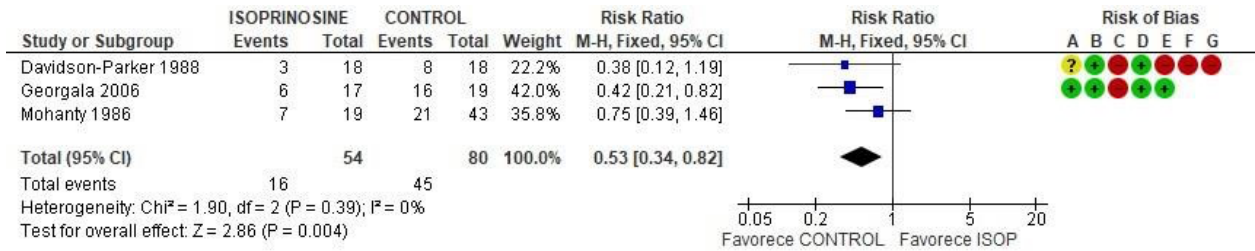


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Encontramos un RR de 1.37 IC 95% (0.98 - 1.92) a las 12 semanas, no mostrando diferencia entre los grupos.

Figura 4. Meta-análisis. Fallo terapéutico al final del seguimiento.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Presencia de verrugas que se considera fallo terapéutico (definido por autor de cada estudio) al final del seguimiento. El IP tiene una protección del 53%.

Figura 5. Meta-análisis. Recidivas durante el seguimiento completo.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

No hay diferencia entre los grupos en las recidivas, RR 1.30 IC 95% (0.79, 2.14).

DISCUSIÓN

Encontramos en la comparación de Isoprinosine vs control un RR de 1.15 IC 95% (0.66 - 2.00) para la eliminación de verrugas en seguimiento de 12 semanas, no mostrando diferencia entre los grupos. Para la respuesta parcial se demostró un RR de 1.37 IC 95% (0.98 - 1.92) a las 12 semanas, no mostrando diferencia entre los grupos.

Para el fallo terapéutico (presencia de verrugas al final del seguimiento), el Isoprinosine mostró una protección del 53% RR: 0.53 IC 95% (0.34 – 0.82).

La heterogeneidad I^2 de estos resultados (ver gráficos) demuestran una uniformidad entre estudios. Solo para el resultado de recidivas la heterogeneidad es alta.

Nuestros resultados respaldan la tesis expuesta por otros autores ^{15-18,20} que presentan la necesidad de realizar estudios aleatorizados de calidad metodológica alta, ya que el uso clínico del Isoprinosine es muy amplio y su eficacia no se puede comprobar con el cuerpo de evidencia existente.

Considerando el potencial de resolución espontánea de las verrugas genitales de hasta un 20% de los casos ²¹, no se puede descartar que algunas de las respuestas positivas sean en realidad remisiones espontáneas. La historia natural de las verrugas genitales es impredecible y muchos pacientes muestran regresión espontánea. ²¹

Varios estudios publicados previamente han encontrado que la inosina pranobex es efectiva en pacientes con verrugas genitales ²²⁻²⁸, ya sea en monoterapia o como complemento a otros métodos de tratamiento.²⁹ Nuestra revisión encuentra ensayos pequeños que no muestran un efecto favorable en dos resultados clínicos de interés para el Isoprinosine. No obstante, está muy bien descrito que en los metaanálisis con estudios pequeños y las revisiones que incluyen estos estudios, el riesgo de sesgo es más elevado.³⁰ Los estudios pequeños tienden a dar más resultados falsos positivos que los estudios grandes y bien diseñados.³¹ Además, el sesgo de reporte o publicación es menor en ensayos grandes y las estimaciones de efecto son más precisas. Está descrito también que los metaanálisis de ensayos pequeños discrepan hasta en un 20% de los

resultados de estudios grandes.³¹ Sin embargo, Egger et al³² ofrece varios ejemplos de metaanálisis de investigaciones pequeñas que mostraban un efecto más positivo que subsecuentes ensayos metodológicamente mejores y con gran cantidad de participantes. Teniendo en cuenta la naturaleza multifocal de la infección por VPH, su predilección por la zona anogenital, y que los efectos adversos observados fueron menores, podemos concluir que el tratamiento sistémico con Isoprinosine orienta a ser una alternativa terapéutica interesante. Sin embargo, hasta que no se realicen estudios robustos mejor diseñados, la evidencia actual es débil y probablemente con resultados ampliados positivos por las características metodológicas de los mismos.³²

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES DE ESTA REVISIÓN

Encontramos que no hay diferencias en la comparación de Isoprinosine vs control para la eliminación de verrugas o la respuesta parcial (definido por los autores de cada ensayo) en el seguimiento de 12 semanas.

Para el fallo terapéutico (presencia de verrugas al final del seguimiento), el Isoprinosine sí mostró una protección del 53% RR: 0.53 IC 95% (0.34 – 0.82).

Implicaciones para la práctica clínica

Dos aspectos podemos concluir al revisar la evidencia hasta la fecha sobre esta intervención: primero, llama la atención lo ampliamente que es usado en la práctica clínica la molécula de inosina pranobex sin tener un respaldo robusto de la evidencia científica. ¿Estrategia del marketing? Es todo un tema de investigación futura. Segundo, la mayoría de ECA sobre el tema son pequeños y con más de 15 años de haber sido realizados. ¿Se puede concluir que ya no hay interés de investigar más sobre este tema? ¿Quién tiene el interés si se usa? Existen ensayos grandes y hechos con la mayor calidad científica posible sin duda por sus autores, pero que no son el diseño adecuado para medir eficacia de alguna intervención.¹⁹

Implicaciones para la Investigación médica

Es justificable realizar ensayos más robustos y con diseños dirigidos a minimizar los riesgos de sesgo en los resultados, ya que en la actualidad el uso de inosina pranobex está ampliamente generalizado en la región sin un soporte científico concluyente.

REFERENCIAS

1. Brockmeyer NH, Poffhoff A, Bader A, et al. Treatment of condylomata acuminata with pegylated interferon alfa-2b in HIV-infected patients. *Eur J Med Res* 2006;11:27–32.
2. Matteelli A, Beltrame A, Graifemberghi S, et al. Efficacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIV-infected persons. *Sex Transm Dis* 2001;28:343–6.
3. Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, et al. Combined surgery and cidofovir is an effective treatment for genital warts in HIV-infected patients. *AIDS* 2002;16:447–50.
4. Palefsky JM, Berry JM, Jay N, et al. A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat highgrade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS* 2006;20:1151–5
5. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, et al. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIVpositive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:346–53.
6. Semprini AE, Stillo A, Marcozzi S, et al. Treatment with interferon for genital HPV in HIV-positive and HIV-negative women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:135–
7. Viazis N, Vlachogiannakos J, Vasiliadis K, et al. Earlier eradication of intra-anal warts with argon plasma coagulator combined with imiquimod cream compared with argon plasma coagulator alone: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2173–9.
7. Rosen T, Nelson A, Ault K. Imiquimod cream 2.5% and 3.75% applied once daily to treat external genital warts in men. *Cutis* 2015;96:277–82.
8. Beutner KR, Conant MA, Friedman-Kien AE, et al. Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. *Lancet* 1989;1:831–4.
9. Kirby P, Dunne A, King DH, et al. Double-blind randomized clinical trial of self administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* 1990;88:465–9.

10. Krogh G, Szpak E, Andersson M, et al. Self-treatment using 0.25%-0.50% podophyllotoxin-ethanol solutions against penile condylomata acuminata: a placebo-controlled comparative study. *Genitourin Med* 1994;70:105–9.
11. Gross G, Meyer KG, Pres H, et al. A randomized, double-blind, four-arm parallel group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1404–12.
12. Garland SM. Human papillomavirus update with a particular focus on cervical disease. *Pathology* 2002;34:213–24.
13. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and metaanalysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex Transm Infect.* 2017 Dec;93(8):543-550. doi: 10.1136/sextrans2016-053035. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28637906.
14. Malgouyat J. A new approach to the treatment of genital condyloma in women. *Gynaecologie* 1983;34:415-7.
15. Beuret, TH. Treatment of cervical and vulvar condylomata by carbon dioxide laser and an immunostimulant. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1984;79:681-4.
16. Bilhaut JP, Dusard L-F. Colposcopic study of uterine neck condyloma latum and treatment with Isoprinosine. *Gynaecologie* 1986; 37:91-7.
17. Breusov AA, Kulchavenya EV, Brizhatyukl EV, Filimonov PN. [Optimal approach to combined treatment of patients with urogenital papillomatosis]. *Urologiia.* 2015 Sep-Oct;(5):118-20, 122-3. Russian. PMID: 26859953.
18. Sliva J, Pantzartzi CN, Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther.* 2019 Aug;36(8):1878-1905. doi: 10.1007/s12325-019-00995-6. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31168764; PMCID: PMC6822865.
19. Eliseeva M.Yu et al. Antiviral effect of isoprinosine in HPV-associated diseases. *Scientific and practical Journal Obstet and Gynecol (vol 2)* 2012.
20. Davidson-Parker J, Dinsmore W, Khan MH, Hicks DA, Morris CA, Morris DF. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment:

- double blind placebo controlled study.1988 Dec;64(6):383-6.. Genitourin Med 1988;Dec;64(6):383-6..
21. Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Georgala C, Rigopoulos D.. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial. BJOGSep;113(9):1088-91.
 22. Mohanty KC, Scott CS. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. Genitourin Med. 1986;Oct;62(5):352-5..
 23. Sadoul G, Beuret T. 1984 : French. PMID: 6085416.. Traitement des condylomes cervicaux et vulvaires par laser CO2 associé à un immunostimulant [Treatment of cervical and vulvar condylomata by co2 laser also with a immunostimulant]. Rev Fr Gynecol Obstet 1984;Nov;79(11):681-4.
 24. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. Drugs. 1986;32(5):383–424. 32.
 25. Simon LN, Glasky AJ. Isoprinosine: an overview. Cancer Treat Rep. 1978;62(11):1963–9.
 26. Tsang PH, Sei Y, Bekesi JG. Isoprinosine-induced modulation of T-helper-cell subsets and antigenpresenting monocytes resulted in improvement of T- and Blymphocyte functions, in vitro in ARC and AIDS patients. Clin Immunol Immunopathol. 1987;45(2):166–76.
 27. Pompidou A, Delsaux M, Telvi L, Mace B, Coutance F, Falkenrodt A, et al. Isoprinosine and imuthiol, two potentially active compounds in patients with AIDSrelated complex symptoms. Cancer Res. 1985;45(9 Supplement):4671s–3s
 28. Cillari E, Dieli M, Lo Campo P, Sireci G, Caffarelli A, Maltese E, et al. Protective effect of isoprinosine in genetically susceptible BALB/c mice infected with Leishmania major. Immunology. 1991;74(1):25–30.
 29. Malgouyat J. A new approach to the treatment of genital condyloma in women. Gynaecologie 1983; 34:415-7.
 30. Begg, C. B., & Berlin, J. A. (1988). Publication Bias: A Problem in Interpreting Medical Data. Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society), 151(3), 419. doi:10.2307/2982993

31. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005 Aug;2(8): e124
32. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997 Sep 13;315(7109):629-34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629. PMID: 9310563; PMCID: PMC2127453.