

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

EVALUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DE
LAS VERRUGAS VULGARES CON SULFATO DE ZINC VS
NITRÓGENO LÍQUIDO

TRABAJO DE INVESTIGACION
ESTUDIO COMPARATIVO

PRESENTADO POR: DR. ALEJANDRO VIDAL FLORES
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

DIRECTORA DE TESIS: DRA. VIRGINIA MARTINEZ

MEXICO

2005

0349499



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Evaluación terapéutica en el tratamiento de las verrugas
vulgares con Sulfato de Zinc vs Nitrógeno líquido**

Dr. Alejandra Vidal Flores

Vo. Bo.

Dra. Obdulia Rodríguez R.
**Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación



Vo. Bo.

Dra. Virginia Martínez
Médico adscrito al CDP

Vo. Bo.

Dr. Virgilio Santamaría G.
Jefe de Investigación

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

SIN SU AYUDA ESTO NO HUBIERA SIDO POSIBLE

A MIS PADRES;

ARMANDO Y SANDRA, A QUIEN LES DEBO TODO

A MIS HERMANAS, SANDRA Y ANGELICA

A LA DRA OBDULIA RODRIGUEZ Y AL DR FERMIN JURADO

QUE HICIERON POSIBLE MI ESTANCIA EN ESTE CENTRO

EN ESPECIAL, ***A LA DRA VIRGINIA MARTINEZ Y MYRNA RODRIGUEZ***

POR BRINDARME SU AMISTAD Y POR SUS ENSEÑANZAS

A MIS MAESTRAS;

A LA DRA SONIA TORRES

MARI CARMEN PADILLA

JOSEFA NOVALES

ANGELICA BEIRANA

GISELA NAVARRETE

LOURDES ALONSO

A TODO EL PERSONAL DE CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA,

A MIS COMPAÑEROS

LES DESEO EXITO

A TODOS LOS PACIENTES

DE QUIENES TODOS LOS DIAS SE APRENDE

INDICE

Antecedentes.....	3
Agente etiológico	3
Patogénesis	6
Inmunología	7
Epidemiología	9
Cuadro clínico	10
Diagnóstico.....	13
Tratamiento.....	17
Crioterapia.....	17
Sulfato de Zinc.....	20
Láser.....	25
Cantaridina.....	26
Bleomicina.....	27
Inmunoterapia.....	28
Candidina.....	28
Difenilciclopropenona.....	29
Dinitroclorobenceno.....	30
Ácido Dibutilesterescuárico.....	30
Imiquimod.....	31
5-Fluorouracilo.....	32
Cimetidina.....	33
Levamisol.....	33
Ácido salicílico.....	33

Ácido retinoico.....	34
Ácido tricloroacético.....	35
Placebo.....	35
Protocolo de estudio.....	36
Planteamiento del problema.....	36
Objetivos.....	37
Material y método.....	37
Criterios Inclusión, exclusión, eliminación.....	39
Método de realización.....	40
Variables.....	42
Resultados.....	45
Grupos en estudio.....	45
Características clínicas.....	46
Respuesta terapéutica.....	51
Evaluación estadística.....	54
Conclusiones y comentarios.....	55
Iconografía.....	58
Anexos.....	67
Bibliografía.....	69

ANTECEDENTES

Las verrugas virales son producto de una infección causada por el virus del papiloma humano (VPH), la cual es frecuente en nuestro medio, abarcando un porcentaje importante en la consulta dermatológica. Está considerada dentro de las diez dermatosis más frecuentes en la infancia.

El VPH característicamente infecta las células de la epidermis, otro sitio común es la infección de mucosas (genitales), con menos frecuencia puede comprometer lengua, laringe, traquea y conjuntiva.

La remisión espontánea puede ocurrir, pero generalmente toma tiempo, (hasta 2 años), sin embargo ya que estas lesiones pueden ser dolorosas, causar deformación o incapacidad y son contagiosas, su tratamiento por lo general es necesario.

AGENTE ETIOLOGICO

El VPH pertenece a la familia Papovaviridae, es un virus DNA de doble cadena, con 7900 pares de bases, no contiene envoltura, son de forma icosaédrica, la cápside con 72 unidades, lleva 2 proteínas, un polipéptido de 59 Kd que constituye mas del 80% del peso viral y otro polipéptido de 70 Kd acoplados por medio de histonas de origen celular.^{1 2} (Fig. 1)

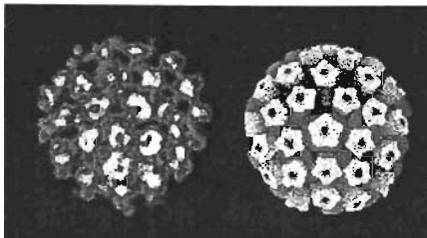


Fig. 1) Virus del papiloma humano, imagen de microscopía electrónica coloreada por medio de computadora, donde se muestran los 72 pentámeros de la proteína estructural mayor.

Su genoma codifica para 9 proteínas, que clásicamente se han dividido en 2 grupos: "E" del inglés early (tempranas) y "L" del inglés late, (tardías), entre estas dos regiones existe una región reguladora (LCR), la cual no codifica proteínas, contiene promotores y elementos implicados en la replicación y transcripción del DNA. (Fig. 2) Los genes "E" codifican proteínas involucradas en la replicación viral del DNA, control de la transcripción y transformación celular, los genes tardíos codifican las proteínas estructurales que forman la cápside. EL VPH no codifica para polimerasa o timidincinasa de DNA y por lo tanto no son susceptibles al aciclovir. ²

Genes "tempranos"

Los genes tempranos incluyen E1, E2, E4, E5, E6 y E7.

Los genes E1 y E2 coordinan la replicación y la expresión del genoma viral, la función de estas dos proteínas es importante para permitir la infección y multiplicación del virus, la proteína E2 reprime la transcripción de E6 y E7 al unirse al sitio promotor (LCR), la proteína codificada por E1 facilita esta unión. En caso de transformación celular maligna cuando el virus se integra al cromosoma de la célula la relación normal entre E1/E2 se altera, y la supresión de la transcripción por E6 y E7 se pierde. E4 codifica una proteína que puede estar involucrada en la liberación del virus desde la estructura de queratina de la célula, E6, E7 y E5 representan genes transformadores. Las proteínas E6 y E7 promueven la síntesis de DNA por la célula huésped.

Genes "tardíos"

Estos incluyen genes L1 y L2, codifican las proteínas de la cápside mayor y menor respectivamente. Estas son las proteínas estructurales del virión, algunos autores piensan que E4 es en realidad un gen tardío, ya que se expresa en las fases finales del ciclo de replicación viral, también actúa rompiendo el citoesqueleto de la célula huésped con lo que facilita el ensamblaje y la maduración del virus. ^{2 3}

Se han encontrado más de 100 tipos de VPH empleando técnicas de PCR ya que detecta y tipifica el DNA de estos virus. Para ser considerado un tipo nuevo debe de mostrar menos del 90% de homología con la proteína L1, E6 y LCR, si la homología es del 90-98% se considera un subtipo y si tiene mas del 98% se considera una variante. Otras técnicas de clasificación son por medio de hibridación o comparación directa de secuencias, las cuales son mas específicas, pero tiene la desventaja que se necesitan por lo menos 10 000 copias del VPH, en comparación con 10 copias que se necesitan con la PCR (mayor sensibilidad). Nuevos tipos de HPV son descubiertos continuamente alrededor del mundo, ningún virus DNA conocido que cause infección en humanos tiene tanta diversidad como el VPH.^{1 2}

Todos los virus del papiloma tienen una gran especificidad por el huésped, lo que significa que los virus papiloma de una especie no inducen verrugas en especies heterólogas.

Entre los virus relacionados con la familia Papovaviridae esta el virus simiano 40 y el virus del polioma de los cuales se han aislado dos, BK y JC.

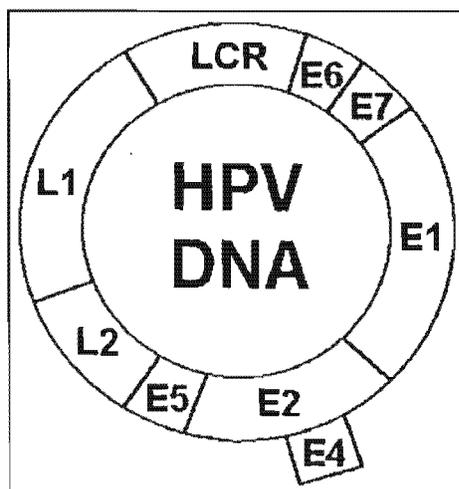


Fig. 2) Esquema circular de virus papiloma humano (VPH), E y L representan las regiones codificadoras de proteínas. LCR (long control región)

PATOGENESIS

El virus del papiloma humano (VPH) característicamente infecta las células de epitelios (piel y mucosas). La piel es el sitio mas frecuente de infección, seguido de mucosas genitales y boca, menos frecuente es la infección de esófago, laringe, tráquea y conjuntiva. ³ (Fig. 3)

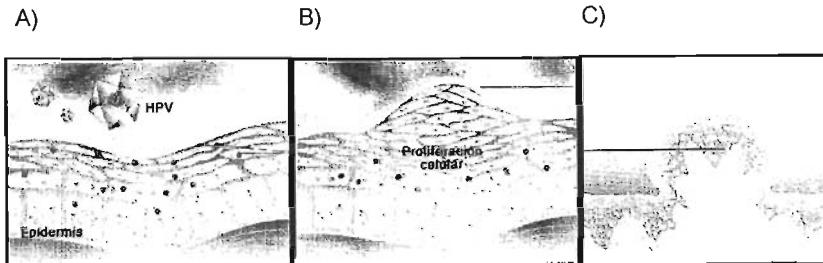


Fig. 3 A) El VPH infecta la piel, introduce su material genético a los queratinocitos basales, B) lo que estimula su proliferación lo que da lugar a una C) hiperplasia epidérmica (infección permisiva o temporal)

La infección de la célula huésped puede resultar en infección temporal o permisiva y persistente. La primera sigue el ciclo viral clásico; absorción, penetración, transcripción, translación, replicación de DNA, maduración y lisis de la célula, al igual que otros virus DNA pequeños, el VPH debe usar la maquinaria de la célula huésped para su replicación. El VPH infecta las células basales del epitelio y se multiplica dentro de los núcleos del estrato espinoso y por último, los viriones infectantes se liberan en los queratinocitos muertos de la capa córnea. Mediante técnicas de hibridación se ha demostrado que la replicación ocurre en el núcleo de la célula, este tipo de infección por lo general es benigna, sin embargo algunos tipos de VPH están asociados con malignidad, cuando el desarrollo del virus es detenido en ciertas fases del ciclo de replicación, ocurre la infección persistente, la cual ha sido estudiada ampliamente en la evolución del cáncer cervicouterino, en el cual la primera fase es la neoplasia intraepitelial cervical (NIC I) la cual tiene una conducta muy similar a la infección temporal en piel, con la expresión de todos los genes tempranos y tardíos en las células. En la NIC II y III la transcripción viral es muy

diferente debido a que la expresión de los genes tempranos se incrementa y la de los genes tardíos disminuye o esta ausente lo que da como resultado la integración del virus al cromosoma del huésped. Se ha descrito la interacción de la proteína E6 con la p53 la cual es una proteína supresora de tumores de gran importancia en la regulación de la proliferación celular y la apoptosis, las células normales tiene poca cantidad de p53, pero los niveles se incrementan cuando el DNA es dañado, la proteína supresora p53 es una activadora de la p51 la cual regula negativamente a los genes de ciclina y de la DNA polimerasa con lo que detendría el ciclo celular en G1 dando oportunidad a la reparación del DNA dañado antes de progresar a la fase S. Solo la proteína E6 de los VPH de alto riesgo (16 ,18) tiene la habilidad de unirse a la p53 causando su rápida degradación.

La carcinogénesis esta asociada a la infección del VPH en ciertos grupos de riesgo, como los pacientes con transplante de órganos y en enfermedades como la Epidermodisplasia verruciforme (EV). Hasta el 90% de pacientes con transplante renal desarrolla verrugas vulgares, predominantemente en sitios fotoexpuestos y el 40% de los pacientes de piel blanca desarrollará cáncer de piel no melanoma dentro de los primeros 5 años del transplante. ¹

INMUNOLOGIA

El sistema inmunológico es esencial para mantener la epidermis libre de infección del VPH, lo cual es evidente en pacientes inmunocomprometidos por transplante renal y en pacientes con SIDA, ya que el 45 al 90% desarrolla verrugas virales en un tiempo dado.

La respuesta inmune ante el VPH es multifactorial e incluye: **1)** disminución de las células de Langerhans en epidermis y su aumento en la dermis, **2)** aparición del antígeno leucocitario humano (HLA-DR) en los queratinocitos **3)** aumento de las moléculas de adhesión (ICAM-1) y **4)** reclutamiento de linfocitos.

En la dermis se encuentra un infiltrado de linfocitos CD4 y CD8, lo que apunta a una respuesta inmune mediada por células.

En respuesta a la infección por el VPH los queratinocitos expresarían HLA DR el cual se correlaciona directamente con la expresión de ICAM 1 y con el antígeno asociado a la función de linfocitos 1 el cual es un ligando natural del ICAM 1 que dirige linfocitos a la epidermis en la infección por VPH, esta infiltración linfocítica podría resultar en el reconocimiento de antígenos y resolución de la infección.

En la infección del VPH se han visto diferentes respuestas dependiendo del tipo de virus, en el caso del VPH 6-11 se encuentran niveles bajos del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y el factor transformador de crecimiento β 1 (TGF β 1) en contraste con los niveles incrementados en la Epidermodisplasia verruciforme (EV), lo que indica un defecto en las células T de estos pacientes con EV así como una deficiencia de receptores de citosina.

Otras citosinas que se creen están involucradas son el INF β , factor estimulante de colonias granulocito-macrófago e IL 1, ya que todas actúan en la expresión del CMH I y II y la presentación de antígenos. La curación depende de la inmunidad mediada por células, la expresión de moléculas de CMH puede ser disminuida indirectamente por proteínas producidas por los genes E5 y E7 las cuales parecen interactuar con el sistema de procesamiento de antígenos.

En cuanto a los mecanismos protectores el FNT α juega un papel importante, los queratinocitos infectados lo producen durante la respuesta inmune activa, esta citosina inhibe la replicación viral y atrae linfocitos T vía la expresión de ICAM 1

Los interferones son otras citosinas importantes contra la actividad del VPH, el INF α es producido por macrófagos y linfocitos B, el INF β lo producen fibroblastos, células epiteliales y macrófagos y por último el INF γ producido por linfocitos T, aunque el mecanismo de acción no es completamente entendido el primer paso en el proceso es la inducción de proteínas antivirales por el INF, las cuales incluyen una F-2a proteincinasa que interviene en la translación de proteínas virales y el (2-5) oligoadenilato sintetasa que inhibe la transcripción. Otras actividades del interferón incluyen la expresión de moléculas del CMH. ^{1 3}

El imiquimod, una amina heterocíclica imidazoquinolona actúa incrementando los niveles de INF α , IL 1-2-6-8. FNT α .⁴

EPIDEMIOLOGIA

Está entre las 10 dermatosis mas frecuentes en niños, predomina en escolares y adolescentes. En Alemania se ha encontrado en el 7.2 % de los escolares, en Inglaterra en el 4.9 % y en algunas zonas rurales con prevalencia hasta del 20%.^{5 6 7}

Las verrugas se contagian de persona a persona, es poco probable que los fómites jueguen un papel en la transmisión del virus. Los traumatismos pueden ser importantes como en el caso de los tablajeros. Los condilomas se transmiten por contacto sexual. El periodo de incubación es de 3-4 meses con un rango de 6 semanas a dos años posterior a la inoculación.³

La papilomatosis del recién nacido se adquiere al pasar por el canal vaginal.⁵

Afecta por igual a ambos sexos, el riesgo en pacientes atópicos es el mismo que para la población general. Pacientes inmunocomprometidos por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por medicamentos inmunosupresores tienen un mayor riesgo de presentar esta infección.

Las formas clínicas en piel más frecuentes son: las verrugas vulgares (71%), le siguen las plantares (34%) y las variedades planas (4%). La población con mayor riesgo la comprenden los empacadores y manejadores de carnes y pescados.⁸

Los condilomas acuminados y las verrugas anogenitales son extremadamente frecuentes. En estados unidos en 1984 hubo 1,150 000 casos. La afección por el virus VPH de alto riesgo a nivel cervical, predispone a la evolución de cáncer cervicouterino, siendo este último uno de los cánceres mas frecuentes en México, y da lugar a la muerte en mujeres en una etapa joven de su vida. Para detectar infecciones subclínicas en la pareja sexual de estas pacientes se utiliza el ácido acético, el cual produce un efecto de blanqueamiento en la piel infectada por el virus⁹

CUADRO CLINICO

Se describen cuatro tipos de lesiones clásicas causadas por el virus del papiloma humano (VPH)

1. **Verrugas vulgares.** Predominan en cara y extremidades superiores, principalmente dorso de mano y dedos, aunque se pueden localizar en cualquier sitio de la piel (Fig.4). Se caracterizan por neoformaciones múltiples o aisladas, hemisféricas o filiformes, bien delimitadas, de tamaño variable, superficie verrugosa, áspera y seca, del color de la piel o grisácea, son asintomáticas aunque en ocasiones según la localización pueden ser dolorosas (periungueales) (Fig.5). Al principio son del tamaño de la cabeza de un alfiler con el tiempo pueden alcanzar tamaños variables sobre todo cuando confluyen. Las lesiones periungueales suelen causar deformación ungueal, con infección secundaria y mal olor. El diagnóstico diferencial incluye a las queratosis seborreicas, nevos y carcinoma espinocelular.

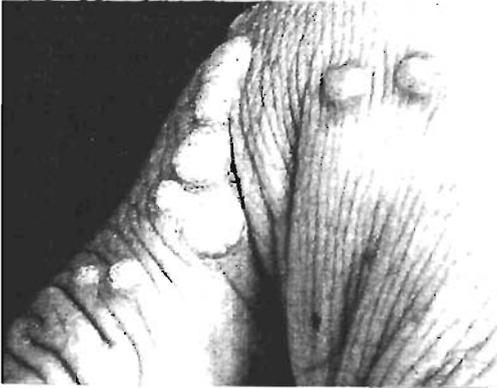


Fig. 4 Verrugas vulgares sobre el dorso de la mano y pulgar. Fig. 5 Verruga vulgar periungueal

2. **Verrugas planas (Juveniles)** Son neoformaciones pequeñas que miden de 1 a 4 mm. redondas o poligonales, eritematosas o pigmentadas, lisas

y ligeramente levantadas de la piel, a primera vista parecen manchas. Predominan en la cara o dorso de manos, pero pueden aparecer en cuello y rodillas, son asintomáticas (Fig.6). Las verrugas suelen propagarse por auto inoculación durante el afeitado de la cara o axilas. En ocasiones se agrupan con un trayecto lineal lo que se conoce como fenómeno de Koebner. El diagnóstico diferencial incluye el liquen plano, este último presenta las estrías de Wickham y sintomáticamente prurito, otro diagnóstico diferencial es el acné comedónico.



Fig. 6. Múltiples verrugas planas en paciente de 13^a.

- 3. Verrugas plantares.** Vulgarmente llamadas "ojo de pescado", se localizan en plantas o entre los dedos de los pies, son neoformaciones de 0.5 a 1 cm. de diámetro incrustadas en la piel, pueden ser únicas o múltiples (aspecto de mosaico) son de color blanco amarillento, el centro de las neoformaciones es blando y pulposo, lo rodea un anillo córneo sobre la superficie y se observan pequeños puntos rojos o negros. Son dolorosas a la presión ya que actúan como cuerpo extraño en las plantas. (Fig.7) El diagnóstico diferencial es con la tilosis, en este caso el centro de la lesión es duro, no ocasiona dolor y los dermatoglifos de la piel no se interrumpen.

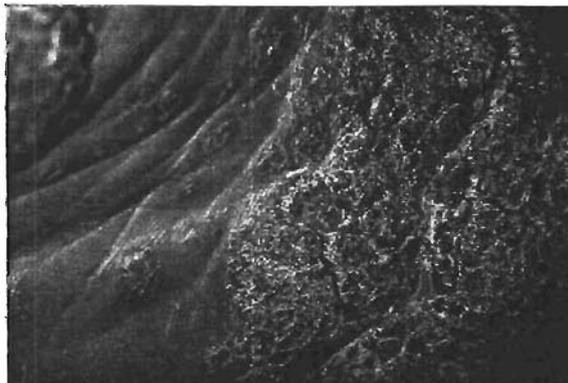


Fig. 7. Verrugas plantares con aspecto de mosaico

- 4. Condilomas acuminados.** Se localizan en mucosas y alrededor de los orificios naturales, casi siempre son de transmisión sexual. En los hombres aparecen en el surco balanoprepucial y frenillo, en las mujeres en el periné y vulva, aunque pueden presentarse en zonas húmedas de la piel como son los pliegues sobre todo en pacientes inmunocomprometidos (Fig.8), pueden exacerbarse durante el embarazo. Tienen el aspecto de coliflor, de color amarillo-pardo o rosáceo y al acumularse secreción purulenta en sus hendiduras estas neoformaciones se tornan mal olientes. ^{10 11}



Fig. 8. Paciente obesa, con diabetes mellitus 2 con múltiples condilomas en región genital así como en pliegues inguinales y abdominales

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se hace basado en las características clínicas. Existe un método estandarizado (Gelstat), sin embargo tiene menor especificidad que el diagnóstico intuitivo y no se utiliza.¹² (Tabla 1)

CRITERIO DIAGNOSTICO	SENSIBILIDAD %	ESPECIFICIDAD %
Color de la piel	90	63
Hiperqueratosis	76	63
Localización: manos Codos, rodillas	95	88
Margen definido	100	25
Puntos negros	24	92
Superficie verrugosa	29	79

Tabla 1 Criterios diagnósticos estandarizado de verruga vulgar. Método Gelstat

El estudio histopatológico muestra una epidermis con acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis con columnas de paraqueratosis. Los queratinocitos infectados tienen núcleo elipsoidal excéntrico rodeado por un halo, son grandes y de forma poligonal (coilocito). La biopsia rara vez es necesaria, sin embargo existen lesiones atípicas en la que es necesario el estudio histológico. (Fig. 9, 10,11, 12)

La Tipificación del VPH es realizada en laboratorios especiales y con un alto costo, puede ser útil en niños en los que se sospecha abuso sexual (verrugas perianales), el conocimiento del genotipo del VPH en verrugas vulgares benignas no influye en la toma de decisión terapéutica.

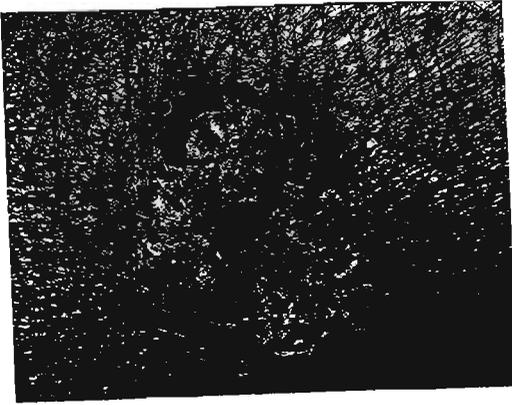


Fig. 9 Neoformación verrugosa con base eritematosa



Fig. 10 Lesión esférica, superficie lisa con puntos negros.

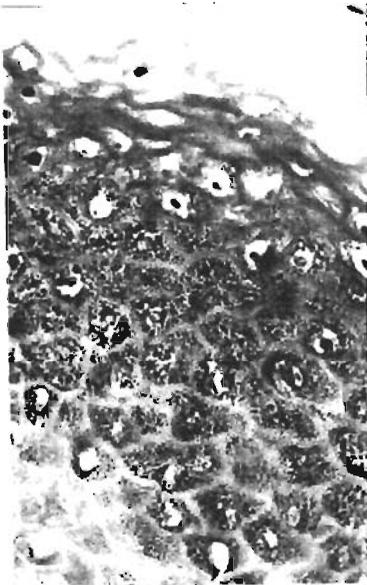


Fig. 11 Microfotografía H/E 40x. Células grandes con núcleo prominente rodeado por un halo (coilocito) entremezclado con células de la granulosa.

Biopsia de la Fig. 9

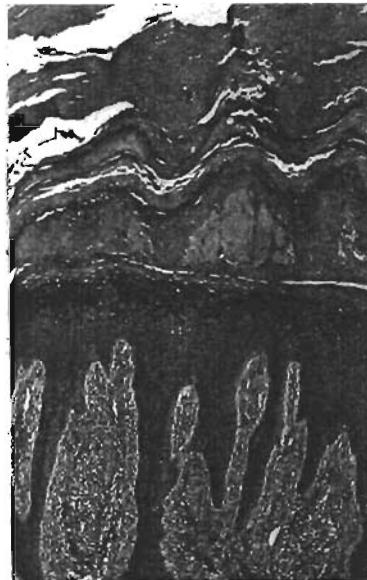


Fig. 12 Microfotografía H/E 10x. Hiperqueratosis compacta con paraqueratosis, hipergranulosis y acantosis irregular.

Biopsia de la Fig. 10

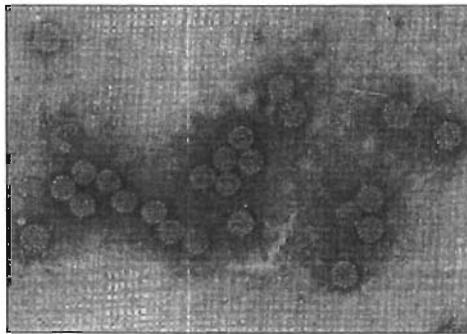
Los diferentes tipos de VPH, con frecuencia se asocian con diferentes sitios anatómicos y conducta, de acuerdo con esto, se dividen en varias categorías, los tipos cutáneos (HPV 1, 2, 3, 4, 10, 28,29) tipos genitales mucosos (6, 11, 16,18), aislados en Epidermodisplasia verruciforme (5,8) etc. (Tabla 2)

MANIFESTACION CLINICA	TIPO VPH
Verrugas Plantares	1, 2
Verrugas Vulgares (comunes)	1,2,4,29,41,57,65,7
Verrugas planas	3,10,28,49
Epidermodisplasia verruciforme	2,3,5,8,9,10,12,14,15,17,19-20-25
Condilomas, v. laringeas	6,11
Verrugas del carnicero	7, 2
Hiperplasia epitelial focal (E. Heck)	13,32
Displasia y carcinomas genitales	16,18,26,27,30,31,33-35,39,40,42-45,51-59,61,62,64,66,69,71,74
Carcinoma espinocelular (PT)	38,41,48
Papilomas orales	57
Tumor de Buschke Löwenstein	6,11
Papulosis Bowenoide	16,18,33,39
Verruga pigmentada	65
Papiloma vulvar	70
Papilomas orales (HIV+)	72,73
Verrugas vulgares (PT)	75-77

Tabla 2; Tipos diferentes de VPH y su manifestación clínica (PT) paciente trasplante renal

El cultivo del virus del papiloma humano es difícil, ya que es específico de especie y su replicación es lenta.

La microscopía electrónica se utiliza para estudios de investigación y no es necesaria para el diagnóstico, requiere una gran cantidad de partículas infectantes y no da información acerca de serotipos específicos de virus dentro de la familia. ^{1 7} (Fig.13)



**Fig.13) Microscopía electrónica de virus papiloma humano
(Tinción negativa)**

TRATAMIENTO

Existen varias modalidades de tratamiento, algunas de las cuales son destructivas y pueden dejar cicatriz, las recidivas con estas terapéuticas usualmente es alta, dependiendo del tiempo de evolución y modalidad terapéutica estas varían del 30 al 60% dentro del primer año de haber concluido el tratamiento.⁷

Se ha utilizado con resultados variables: criocirugía, curetaje, escisión quirúrgica, láser CO₂, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tricloroacético, retinoides tópicos, cantaridina, dinitroclorobenceno, cimetidina, interferón, imiquimod entre otros. Cada modalidad de tratamiento esta limitada por su respuesta, constancia en su aplicación, eficacia, costo y dolor en su aplicación, este último punto es de gran interés cuando es utilizado en niños.^{13 14}

CRIOTERAPIA

La terapia con nitrógeno líquido (LN₂) o crioterapia es uno de los tratamientos mejor establecidos para verrugas vulgares y de los más ampliamente usados por dermatólogos. El primero en usar crioterapia para tratamiento de enfermedades de la piel fue White en 1899, quien usando un aplicador con punta de algodón trato exitosamente verrugas vulgares, nevos y lesiones precancerosas.¹⁵

Los refrigerantes más usados en crioterapia son el óxido nitroso (N₂O) y el nitrógeno líquido. La congelación que es la base de la crioterapia representa la conversión de agua en hielo en un proceso de cristalización a través de la deshidratación. El tamaño de los cristales y el sitio donde se forman (intracelular o extracelular) dependen de la temperatura del congelante (-196°C para N₂L) y de la velocidad de la congelación. Entre más rápido se congele habrá mayor tendencia a la formación de microcristales, los cuales son más destructivos que los cristales grandes. De igual manera el tiempo de

descongelación influye en la necrosis, entre mas lenta sea la descongelación, mayor daño se producirá.¹⁶

La forma de la lesión producida por la congelación es hemisférica. La profundidad de la congelación es aproximadamente equivalente al radio del círculo de congelación en la superficie, dependiendo de la extensión que la lesión va alcanzando (horizontal y vertical) se encuentran diferentes gradientes de temperatura, cuanto mas cercano a la fuente criogénica la temperatura será mas baja.¹⁵ (Fig. 14)

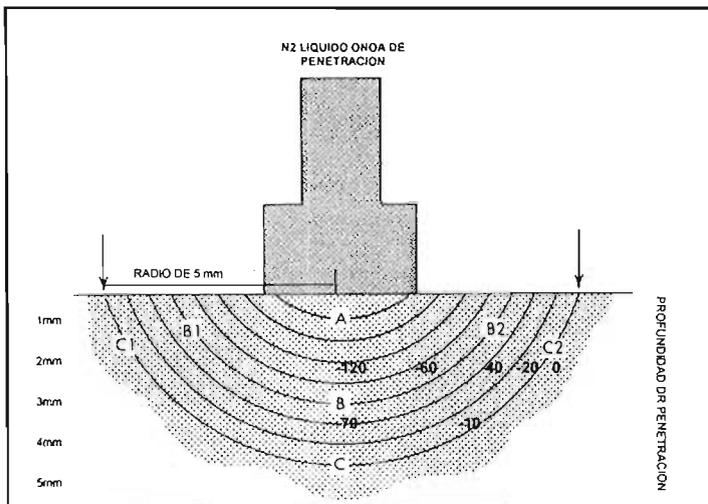


Fig. 7 Onda de congelación donde se muestran las temperaturas alcanzadas dependiendo de la zona. La profundidad es proporcional al radio de la superficie.

El avance de la onda de congelación y la lesión del tejido depende de los siguientes factores:

- 1.- La conductividad térmica del tejido
- 2.- El calor del tejido por congelar

3.- La tasa de perfusión sanguínea del tejido.

Los cambios documentados que las células sufren al ser congeladas son los siguientes:

- 1.- Formación extracelular de hielo
- 2.- Formación intracelular de hielo
- 3.- Concentración anormal de electrolitos dentro de la célula
- 4.- Cristalización de los electrolitos
- 5.- Deshidratación y cambios picnóticos
- 6.- Shock térmico y desnaturalización de lipoproteínas

Algunas células son mas resistentes a la congelación que otras, por ejemplo los melanocitos son muy sensibles (destrucción a -4°C) en contraste con los queratinocitos (-20°C). Esto explica por que es difícil la repigmentación de lesiones tratadas con crioterapia. Los fibroblastos y los condrocitos son mas resistentes (-30 a -35°C). La temperatura optima para la destrucción de células tumorales es de -50°C .^{15 16}

Respuesta Vascular a la congelación

Además del daño directo causado por la congelación directa, esta también ejerce un efecto importante a nivel de la microcirculación capilar, ya que aproximadamente un 63% cesa con temperaturas de 11 a 3°C , con lo cual hay anoxia en el tejido resultando en una necrosis por isquemia. La respuesta inmediata en la microcirculación es la vasoconstricción, aproximadamente a los 30 min. hay una vasodilatación con formación de trombos y eritema.¹⁵

El mecanismo de acción en las verrugas vulgares se cree que es debido a la destrucción de los queratinocitos infectados con el VPH y a la inducción de una respuesta inmune mediada por células debido a la inflamación local. Las técnicas varían en tiempos de congelación, modo de aplicación e intervalo entre tratamientos.¹⁷

Técnica de congelación

Hay dos formas de aplicar el nitrógeno, la primera se utiliza una pistola y la segunda es con un aplicador hecho de lana-algodón, el cual es colocado en la verruga, tiene la ventaja de poder aplicarse cerca de parpados con mayor seguridad, se prefiere en niños ya que evita la aplicación en piel sana en caso de movimiento brusco, además es mas económico. No se encontró diferencia significativa entre estas dos modalidades de aplicación en un estudio hecho por Amhed y cols. en verrugas vulgares de difícil localización (cerca de mucosas).¹⁶

La técnica de congelación recomendada tradicionalmente es la aplicación de nitrógeno líquido en la lesión hasta la formación de hielo con un halo de 2 mm. Connolly y cols. promueven un tiempo de aplicación mas prolongado, 10 segundos después de la formación del halo, en su estudio compara la aplicación tradicional con una aplicación mas prolongada encontrando esta última mas efectiva (64% vs. 39%).¹⁷ En caso de usar la pistola se recomienda disparar a una distancia de 1-2 cm. Solo en la verrugas plantares o palmares se recomienda un segundo disparo después de la descongelación.

Los intervalos óptimos entre cada aplicación son de 2 a 3 semanas. Berth-Jones y Hutchinson han demostrado que no tiene caso continuar si no hay respuesta al tratamiento en tres meses con intervalos de aplicación de 3 semanas (un máximo de 4 aplicaciones).^{16 18} Las tasas de curación varían de 44 a 69 % a los 3 meses, dependiendo del tipo de verruga y su localización, así como la evolución, las lesiones de menos de 6 meses tienen una curación más alta. Los efectos adversos son formación de ampollas hemorrágicas, ulceración, dolor, hipopigmentación o hiperpigmentación, cicatrices, destrucción de nervios superficiales con la aparición de neuralgias, lo cual ocurre en dedos. En caso de verrugas periungueales puede causar onicodistrofia permanente por destrucción de la matriz ungueal.

ZINC

El zinc es un metal traza esencial para el organismo humano. Actúa como cofactor de metaloenzimas involucradas en varios procesos celulares como la replicación del DNA, transcripción y síntesis de proteínas.

Se presenta principalmente como dos sales, sulfato de zinc y gluconato de zinc, este último mejor tolerado.

La cantidad de zinc elemental varía según su presentación;

100 mg de gluconato de zinc contienen 15 mg de zinc elemental, mientras que 100 mg de sulfato de zinc contiene 22.5 mg de zinc elemental.

Su efecto anti inflamatorio, que es la base de su uso terapéutico no es bien conocido. *In vitro* el zinc tiene efecto modulador sobre el FNT alfa e IL 6 e inhibe la expresión de ciertas integrinas como el ICAM 1 y LFA 1 causando una inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y polimorfonucleares.^{19 20}

También tiene actividad antioxidante, la superóxido dismutasa, enzima antioxidante es dependiente del zinc.²¹

El efecto del Zinc sobre el sistema inmune es conocido, su deficiencia causa linfopenia y reduce la respuesta inmune, por lo que es considerado un inmunomodulador y se ha utilizado para tratamiento de algunas enfermedades de la piel con respuesta inmune alterada.²²

La adición de zinc a cultivos de linfocitos causa activación policlonal.

En estudios *in vitro* el zinc tiene actividad antiandrógena, al inhibir la expresión y la actividad de la 5 alfa reductasa y por lo tanto disminuyendo la producción de dihidrotestosterona. Sin embargo estas observaciones no se han demostrado *in vivo*.^{21 23}

Toxicología

El Zinc no es tóxico en comparación con otros elementos, no se acumula en los tejidos y la proporción absorbida es proporcional a la cantidad ingerida.

Dosis de reemplazo de 1 mg/kg día de zinc elemental no muestra efectos tóxicos.¹⁹

Las dosis farmacológicas de zinc elemental entre los 4-12 mg/kg por día, en forma crónica, pueden ocasionar gastroenteritis, sangrado intestinal,

hipocupremia (disminución del cobre), microcitosis y neutropenia, los cuales vuelven a su normalidad al suspender el zinc.²¹

La intoxicación aguda puede ocurrir al administrarse en forma IV o por ingestión oral. Se comunicó una intoxicación aguda en un paciente que ingirió 85 tabletas (4 g de gluconato de zinc) lo que equivale a 570 mg de zinc elemental, presentó náusea y vómitos sin presentar complicaciones mayores. Otro caso publicado de un paciente que ingirió 12 g de zinc elemental en 2 horas, presentó náusea, ataxia, problemas en el equilibrio y cefalea. Por lo tanto existe un margen de seguridad importante ya que la dosis letal de zinc oral es de 2,497 mg / kg.¹⁹

Los efectos adversos agudos habituales al ingerir cantidades de zinc superiores a las dosis de reemplazo son: náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea las cuales pueden presentarse 30 minutos después de la ingesta.

Estos efectos adversos disminuyen con el tiempo y por lo general desaparecen, ya que el organismo parece adaptarse.

El sulfato de zinc es mejor tolerado cuando se diluye en agua (500 cc de agua destilada en 7 gr. sulfato de zinc) se administra una cucharada después de los alimentos.

El cloruro de zinc puede causar hematemesis por erosionar la mucosa digestiva, por lo que su uso no se recomienda.

En cuanto a la administración crónica los principales órganos afectados son el sistema eritropoyético y el páncreas exócrino.

Se ha observado anemia sideroblástica, neutropenia e hipocupremia con dosis de 300 a 850 mg diarios por 7 a 10 meses durante terapias para acné.

El zinc induce una hipocupremia por el bloqueo de la absorción del cobre, por lo que se utiliza como tratamiento en la enfermedad de Wilson.²¹

Tratamiento por quelación

El calcio disódico etilén-diamino-tetra-acético (ca-n2EDTA) es el mejor antídoto para normalizar las concentraciones plasmáticas de zinc. Otros quelantes que

se pueden utilizar son: el ácido dietileno-triamino penta acético (DTPA) o el ácido ciclohexanodiamino tetra acético (CDTA).^{19 21}

Teratogenicidad

No es teratogénico y puede utilizarse durante el embarazo.

Estudios en animales con dosis de 100 a 200 mg/kg/día produjeron anomalías fetales debido a su efecto sobre el cobre, entre estas se encontraron anemia y alopecia.

En otro estudio se evaluó una dieta con zinc (30 mg/día) a partir de la 12 semana de gestación, no encontrándose efectos adversos.²¹

Farmacocinética

Absorción

Aproximadamente el 40% de zinc proveniente de los alimentos es absorbido en el tubo digestivo, el mismo porcentaje lo es en el caso de zinc suplementario. La mayor parte se absorbe al final del duodeno, ello depende de una proteína (hZTLI) de 523 aminoácidos localizada en la membrana apical de los enterocitos.

El calcio y la D penicilamina son ligandos fisiológicos del zinc en la luz intestinal y disminuyen su absorción, al igual que los fitatos de la dieta (germen de soya y granos de maíz)

Distribución

La máxima concentración sanguínea se obtiene entre la segunda y tercera hora posteriores a su ingesta.

Un adulto de 70 kg tiene en su organismo entre 1.4 y 2.3 g de zinc. El zinc plasmático representa el 2% del total, la mayor parte está unida a la albúmina, alfa 2 macroglobulina, transferrina y ceruloplasmina. El 3% del zinc se encuentra en los aminoácidos.

Los músculos son el mayor reservorio de zinc con un 63% del total, la próstata contiene cantidades relativamente elevadas de zinc, probablemente debido a la enzima fosfatasa ácida, la cual es dependiente de zinc. La concentración en la piel es variable, encontrándose el mayor porcentaje en la capa granulosa.

Excreción

La mayor parte de zinc es eliminado por el tubo digestivo (75%) y el resto por la orina.^{21 24}

Tratamiento en dermatología

El sulfato de Zinc se utiliza para tratamiento de Acrodermatitis enteropática desde 1973 a dosis de 50-150 mg de zinc elemental, hay estudios de zinc en el tratamiento de úlcera de pierna ya que es importante en la cicatrización de heridas,²⁵ se encontró efectivo en el tratamiento de Leshmaniasis cutánea,²⁶ otro estudio comunica la utilidad como inmunomodulador en la disminución de la frecuencia, intensidad y duración de las reacciones de eritema nudoso leproso después de tratamiento con sulfato de zinc.²⁷

El sulfato de zinc se puede utilizar como tratamiento de perifoliculitis capitis abscedens.²⁸

Se ha utilizado en el tratamiento de acné con resultados variables, sobre todo en lesiones inflamatorias. Las dosis varían de 30 a 150 mg diarios de zinc elemental, estudios comparados con derivados de tetraciclinas muestran mejores resultados de éstas, pero el zinc podría ser una alternativa cuando los derivados de las ciclinas estén contraindicados.

Guriari y cols. realizaron un ensayo clínico controlado, comparando el uso de sulfato de zinc con placebo en tratamiento de verrugas virales recalcitrantes. Se basa en los antecedentes de la utilización de sulfato de zinc en enfermedades de la piel con alteraciones inmunológicas, incluyó 80 pacientes pero solo la mitad terminó el estudio, lo cual es esperado, ya que esto es muy común en la región donde se realizó el estudio (Irak), los pacientes que no

terminaron el estudio fue similar en ambos grupos. Se comunicaron signos y síntomas que se relacionaron con la regresión de la verruga, estos incluyeron: prurito, eritema, aumento de número y tamaño, con la posterior desaparición al mes de tratamiento, eventos que no ocurren con el placebo.

En este ensayo, los pacientes no conocieron el tipo de tratamiento, no así el observador. Todos los pacientes eran menores de 50 años. Los dos grupos eran similares en cuanto a edad, sexo, tipo de verruga, localización y evolución de la enfermedad. Concluyó que el sulfato de zinc a dosis de 10 mg por Kg. de peso fue efectivo para el tratamiento de verrugas vulgares comparado con placebo, ya que 20 de 23 pacientes presentaron resolución de las verrugas.²⁹

No comenta que tratamientos previos se utilizaron ni los parámetros para evaluar la respuesta al tratamiento. Empleo dosis hasta de 600 mg. de sulfato de zinc, por lo que el 100% de pacientes presentó efectos adversos sobre todo gastrointestinales. Aunque los resultados son alentadores se necesitan más estudios para comprobar estos resultados

LASER

Varios investigadores han demostrado la eficacia del láser de CO₂ y de luz pulsada en el tratamiento de verrugas vulgares, el mecanismo de acción de este último no está claro, pero puede deberse a la destrucción por fototermólisis de vasos sanguíneos en la dermis con el daño colateral de los queratinocitos infectados, ya que en biopsias de pacientes tratados se observa trombosis con aglutinación de eritrocitos por debajo de la lesión, evitando la nutrición lo que lleva a la necrosis de la epidermis. Los estudios retrospectivos varían ampliamente en las tasas de curación completa desde 21 a 95%, en 1993, Tan, Hurwitz y Stanford comunicaron una tasa de curación de 72%, en 1995 Kauvar y Mc Daniel encontraron una curación completa de 95% en verrugas vulgares y de 78% en verrugas plantares, sin embargo comunicaciones recientes reportan resultados más modestos como el de Ross con tasas de curación de 21% y 45% de Jacobsen. Todos estos estudios

varían en la intensidad del láser, número de verrugas tratadas, localización y tamaño, tiempo de tratamiento, número de sesiones e intervalo entre estas.

Estudios prospectivos y comparativos como el de Robson reportan tasas de curación completa (desaparición de la lesión y presencia de dermatoglifos) de 66% comparado con 70% del Nitrógeno líquido.

Los efectos adversos con este tipo de terapia son mínimos e incluyen: dolor leve y formación de ampollas.

La recurrencia de las lesiones es variable desde 30% comunicado por Robson y de 5% por Hurwitz.

El tratamiento con Láser de luz pulsado no ha demostrado ser mejor opción de tratamiento que el nitrógeno líquido.^{30 31 32}

CANTARIDINA

La cantaridina (C₁₀H₁₂O₄) es la lactosa del ácido cantarídico y el constituyente activo de los cantáridos o moscas españolas.

La popular "Spanish fly", mosca española o cantárida, es en realidad un escarabajo con el nombre científico de *Lytta vesicatoria*.

Este coleóptero se da en casi todo el planeta, aunque de modo especial en Estados Unidos y África. La cantaridina y el insecto se machacan y maceran en su propio jugo, luego se venden como un remedio para provocar y mantener la erección masculina, que suele llegar al público en pequeños recipientes de cristal con el rótulo de "Spanish fly afrodisiac".

La cantaridina ha sido usada por dermatólogos desde 1950 para tratamiento de molusco contagioso y verrugas vulgares en concentraciones de 0.7 – 0.9%. La cantaridina penetra la capa de lípidos de la epidermis, provocando la activación y secreción de proteínas serasas lo cual causa degeneración de los puentes celulares o desmosomas y separación de los tonofilamentos lo que lleva a la formación de una ampolla acantolítica.

La aplicación tópica de cantaridina causa una ampolla en un tiempo de 24 a 48 hrs., la cual dura 4-7 días, para el tratamiento de verrugas vulgares se recomienda la aplicación de cantaridina sobre la lesión y en un margen de 1 mm de piel normal, en forma oclusiva por 4 horas, se puede repetir el tratamiento con intervalos de 1 a 2 semanas.

La cantaridina debe ser aplicada por un dermatólogo y nunca por el paciente para evitar el riesgo de intoxicación accidental. Nunca debe ser aplicado cerca de parpado.

Las complicaciones son extremadamente raras, incluyen eritema y dolor leve o prurito, hipopigmentación o hiperpigmentación, pueden aparecer nuevas verrugas satélites en al margen de la aplicación de la cantaridina, en el caso de verrugas plantares hay un mayor riesgo de complicaciones significativas que incluyen linfangitis y celulitis.

No se han comunicado casos de intoxicación con el uso tópico de cantaridina, estas han ocurrido cuando se ingiere utilizado como un afrodisíaco, la dosis fatal se estima en 10 a 65 mg / kg de peso.³³

BLEOMICINA

Es un glucopéptido citotóxico con un peso molecular de 1500 kd. La bleomicina pertenece al grupo de antibióticos dentro de los agentes quimioterapéuticos (citostático) es producido por *Streptomyces verticillus*, y es utilizada en el tratamiento inicial de linfomas, tumores testiculares y carcinoma de células escamosas.

La bleomicina tiene un efecto sobre el ion Fe^{++} que se une al DNA. La unión del complejo bleomicina - Fe^{++} reduce el O_2 del medio ambiente. Se crean radicales superóxido y radicales libres de O_2 y daño al DNA.

Se ha utilizado intralesionalmente en verrugas vulgares resistentes a otros tipos de tratamiento, causando microtrombosis en dermis, resultando en necrosis hemorrágica lo cual es seguido por el desprendimiento de la verruga.

Se utilizan concentraciones de 250-1000 U/ml (0.25-1 U/ml unidades antiguas) aplicadas en la lesión, puede ser necesaria una segunda o tercera aplicación con intervalo de 4 semanas. Las tasas de curación varían de 31 a 92%. Bremer comunica una curación de 63% en 25 pacientes sin efectos adversos, Cordero trató 36 pacientes con diferentes tipos de verrugas con una curación de 75%, Munn en un estudio no controlado trató 62 pacientes con una curación del 92% con aplicaciones mensuales, durante 4 meses.

El dolor durante y después de la aplicación, puede ser una limitante, en ocasiones requiere la aplicación tópica o intradérmica de un anestésico, otros efectos adversos incluyen cicatrices, cambios pigmentarios y cuando se aplica en verrugas periungueales puede causar onicodistrofia permanente. No debe ser utilizada en mujeres embarazadas.³⁴

INMUNOTERAPIA (sensibilizadores de contacto)

Consiste en la manipulación del sistema inmune para inducir una respuesta celular específica contra el virus del papiloma humano (VPH) por medio de antígenos. Fue descrita hace 28 años cuando encontraron que la aplicación de dinitroclorobenceno en pacientes previamente sensibilizados resultó en la desaparición de las lesiones, teóricamente sería el tratamiento ideal ya que controlaría la replicación viral y con esto la diseminación del virus, lo cual no sucede en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o en pacientes transplantados en los cuales son comunes las verrugas vulgares diseminadas. Se cree que al aplicar el antígeno provoca una respuesta directa contra el VPH creando una reacción de hipersensibilidad celular retardada.^{35 36}

Candidina

Se ha encontrado efectiva la aplicación intralesional de antígenos de *Candida* en pacientes inmunocompetentes los cuales tienen una respuesta positiva a la aplicación intradérmica del antígeno. Harada en Japón, fue el primero en usar la candidina como tratamiento de verrugas virales. La candidina o levurina es

un extracto de *Cándida albicans* para valorar la respuesta de hipersensibilidad tardía. Se aplican diluciones de 0.1 a 0.3 ml. en la lesión con intervalos de 3 semanas hasta la desaparición de la lesión o 3-4 aplicaciones, además han observado resolución de verrugas vulgares en sitios anatómicos distantes donde no se aplicó el tratamiento.^{37 38 39}

Bonilla y cols. realizaron un estudio en el hospital Central Militar con 30 pacientes, en 13 pacientes las lesiones desaparecieron y en 11 mejoraron.⁴⁰

Los efectos adversos observados son; dolor, eritema e induración, los cuales generalmente son bien tolerados por el paciente.³⁷

Difeniliciclopropenona (DCP)

LA DCP es un derivado del ácido esquárico, el cual es un contactante universal, al igual que con los antígenos de la cándida y sarampión los pacientes son sensibilizados con la aplicación de la (DCP) con un algodón en la parte superior del brazo en un diámetro de un centímetro, bajo oclusión, se revisa en 14 días, la aplicación se repite hasta por tres ocasiones hasta observar eritema o ampollas. Posteriormente se aplica DCP a todas la verrugas utilizando un aplicador con algodón, se deja secar y se ocluye por 48 hrs., la concentración inicial es 0.1 % para verrugas vulgares y de 0.2 % para verrugas plantares, variando de acuerdo a la respuesta y tolerabilidad del paciente (0.05 a 0.6%) se recomiendan por lo menos 6 aplicaciones. Se obtienen mejores resultados con la aplicación entre los tratamientos de queratolíticos. Las tasas de curación varían según los diferentes estudios de 44% a 88 %, lo cual depende del número total de aplicaciones y concentración utilizada y tipo de verruga tratada. La DCP es degradada por la luz ultravioleta por lo que debe ser almacenada en botellas opacas, debe usarse antes de 3 meses de su preparación debe evitarse durante el embarazo.

Los efectos adversos incluyen urticaria por contacto la cual es frecuente y limita su uso, ampollas dolorosas cerca de la aplicación, eritema multiforme like,

síntomas parecidos a la influenza, discromía en confeti, y linfadenopatía regional la cual es rara.^{41 42 43}

Dinitroclorobenceno (DNCB)

La inmunoterapia con dinitroclorobenceno se describió por primera vez en 1973. El DNCB es un sensibilizante potente cuyo mecanismo de acción preciso se desconoce, pero aparentemente induciría una respuesta inmune mediada por células (hipersensibilidad tipo IV).

Se aplica al 2% para sensibilizar al paciente, ocurriendo en la mayoría de los casos en la segunda aplicación, posteriormente se aplica sobre las verrugas en una concentración del 1%, todos los pacientes presentan eritema y edema en el sitio de la aplicación, en ocasiones pueden presentar ampollas. Los estudios con este compuesto muestran un 80 % de curación (comparado con 35% de placebo) La inmunoterapia tópica con DNCB tiene una de las tasas mas altas de curación sin embargo son pocos los estudios y están limitados por el numero bajo de pacientes, sin embargo parece ser una terapéutica prometedora en el tratamiento de verrugas recalcitrantes.⁴⁴

Ditbutil ester del ácido esquarico (SADBE)

Se ha utilizado el SADBE en el tratamiento de verrugas vulgares, con buenos resultados, se cree que actúa como inmunoterapia por contacto. Micali y cols encontraron una efectividad del 86% en 443 pacientes. Se utiliza en vehículo con acetona al 2-3% para la primera sensibilización, (Fig.15) subsecuentemente se emplean diluciones de 0.03 a 3% dos veces por semana, durante 10 semanas. Algunos autores utilizan aplicaciones tópicas de ácido salicílico en vaselina bajo oclusión por 3 días para reducir la hiperqueratosis y facilitar la penetración del medicamento.

Los efectos secundarios son bien tolerados e incluyen eritema, descamación, ligero edema, prurito y ardor.^{45 46 47}

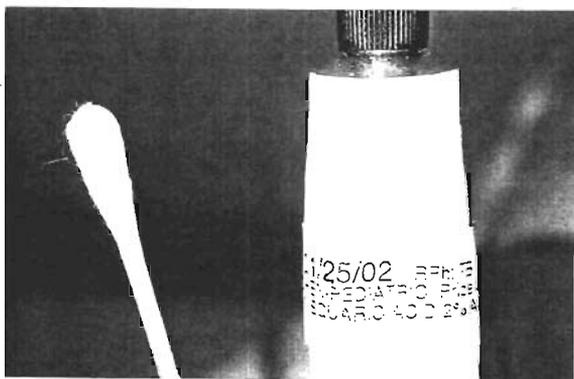


Fig. 15) Ácido dibutilesterescuarico

IMIQUIMOD

El imiquimod, una amina heterocíclica imidazoquinolona la cual es un modificador de la respuesta inmune tópico, ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de verrugas anogenitales, estudios han valorado la eficacia en verrugas extragenitales resistentes a otros tipos de tratamientos con curaciones del 30% de los pacientes y reducción del tamaño en un 26% adicional. Su mecanismo de acción no es completamente claro, varios estudios sugieren que estimula el sistema inmune celular por medio de la producción de citosinas por macrófagos y monocitos, las principales son el interferón alfa y el factor de necrosis tumoral alfa otras son IL 1 y 6. El interferón alfa incrementa la expresión de moléculas HLA I y con esto mejora la presentación de antígenos, que junto con la interleucina 1 promueve una respuesta tipo TH 1, el factor de necrosis tumoral, la IL 1 y 6 contribuyen al incrementar el tráfico de células T a la epidermis, activando células NK y estimulando la proliferación de células B.

Se recomienda la aplicación de imiquimod 5% crema sobre las verrugas 5 días consecutivos por semana, por la noche y lavándolo por la mañana. Los efectos adversos comunes incluyen eritema, erosiones, prurito, son raras las cicatrices, fiebre o manchas residuales.

El imiquimod tiene la ventaja de poder aplicarse en casa, lo cual no es posible con la mayoría de los tratamientos excepto con ácido salicílico, la desventaja es su alto costo ya que la duración del tratamiento usualmente es largo de hasta 16 semanas (media 9.5 semanas), en verrugas planas hay casos aislados de curación en dos semanas.^{48 49}

FLUOROURACILO 5%

El 5 fluorouracilo (5-FU) es un análogo de la pirimidina que interfiere con la síntesis de DNA y RNA, bloqueando la conversión del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico. Su propiedad de interferir con la síntesis de DNA puede limitar la replicación viral directa o indirectamente suprimiendo la proliferación de las células epidérmicas infectadas. El 5-FU tiene una vida media rápida, la eliminación ocurre en 8-14 minutos y aproximadamente 2% del fármaco es absorbido. Después de 3 décadas de uso solo, 7 casos de absorción sistémica se han comunicado, por lo que se debe tenerse cuidado cuando se aplica en superficies grandes de piel. El 5-FU está aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) inicialmente para tratamiento de queratosis actínicas pero se ha usado por varios años como tratamiento de verrugas vulgares. La eficacia y seguridad fueron evaluados recientemente en un estudio hecho por Cunningham y col. en el cual incluyó 40 pacientes, los cuales tenían al menos 2 verrugas vulgares, en un tercio de ellos eran recalcitrantes y llevaban al menos un año de tratamiento, solo incluyó verrugas localizadas en manos excluyendo a las periungueales, se les aplicó 5-FU oclusivo diariamente durante un periodo de 6 semanas. El 40% de los pacientes presentó resolución total y un 88% tuvo mejoría, porcentajes similares a otros tratamientos, pero sin dolor, cambios pigmentarios o cicatrices que pueden ocurrir con terapias agresivas. Los efectos adversos observados son eritema, hiperpigmentación y descamación, puede ocasionar distrofia ungueal. La ausencia de dolor lo hace una buena elección en el tratamiento de pacientes pediátricos.^{50 51}

CIMETIDINA

La cimetidina es un derivado del imidazol, actúa como antagonista del receptor H2 de histamina, usado para la inhibición de la secreción de ácido gástrico.

Se le ha atribuido como un agente inmunomodulador, inhibiendo las células T supresoras e incrementando la proliferación de linfocitos y por lo tanto mejorando la respuesta inmune celular. Utilizándose dosis altas de 40 mg /kg de peso con duración de 2 a 3 meses. Tiene una mejor respuesta en pacientes jóvenes.⁵²

Las tasas de curación varían de acuerdo a diseño del protocolo; 3 estudios abiertos comunican tasas de curación de 81, 82 y 67 %, contrariamente 3 estudios comparativos, controlados, doble ciego comunican tasas de respuesta muy inferior variando de 10 al 37%, todos estos estudios tienen variables muy diferentes haciéndolos difíciles de comparar.^{53 54 55}

LEVAMISOL

El clorhidrato de levamisol es un antihelmíntico, que se ha utilizado para el tratamiento de verrugas vulgares recalcitrantes, ya que actúa como un inmunomodulador, hay pocos estudios controlados y el número de pacientes es limitado. Se utiliza a dosis de 150 mg diarios dos días de la semana por periodos de hasta 7 meses. Puede causar aplasia medular por lo que es importante contar con controles de laboratorio.^{56 57 58}

ACIDO SALICILICO

El ácido salicílico se obtiene de la corteza del árbol salix alba aunque también se puede obtener de manera sintética. Su uso es solo por vía tópica, se cree que el mecanismo de acción es a nivel de la disminución de la cohesión de los queratinocitos resultando en descamación. La absorción sistémica es amplia, sobre todo en piel eritodérmica, donde se puede detectar en orina de 24 hrs. La absorción mejora cuando se agrega a un ungüento hidrofílico o con oclusión.

La toxicidad sistémica por ácido salicílico es extremadamente rara, pero se han comunicado casos con afección a sistema nervioso central manifestados como náusea, vómito, confusión, mareo, delirio, psicosis con estupor y coma. Uno de los síntomas mas comunes es el tinitus, como resultado de la vasoconstricción de la microvasculatura auditiva, los salicilatos también actúan a nivel del centro de la respiración causando hiperventilación y con ello una alcalosis respiratoria. Hay más riesgo de toxicidad por salicilatos cuando se tratan superficies corporales grandes, sobre todo arriba del 40 % pero puede ocurrir toxicidad con concentraciones tan bajas como del 3%, generalmente los síntomas empiezan a los pocos días de iniciar el tratamiento

El ácido salicílico se encuentra en muchas preparaciones comerciales para el tratamiento de verrugas vulgares, solo o en combinación, con concentraciones que varían desde el 3 al 50% dependiendo del tipo y localización de las verrugas.⁵⁹

En un estudio realizado por Paredes y cols. en el Hospital Central Militar se aplico ácido salicílico al 70% en base de linaza en 46 pacientes, alcanzando una curación del 100% en tres aplicaciones, sin efectos adversos importantes.⁶⁰

ACIDO RETINOICO

Se aplica una vez al día, se prefieren concentración al 0.025% en crema, es poco eficaz en verrugas vulgares, no así en las verrugas planas localizadas en cara. Debe intercalarse con periodos de descanso para evitar irritación excesiva.

Se cree que su mecanismo de acción sea como queratolítico causando una disminución de la cohesión de los queratinocitos.⁶¹

ACIDO TRICLOROACETICO

El ácido tricloroacético en concentraciones arriba del 80% aplicado en forma tópica ingresa a la piel provocando necrosis de la epidermis con formación de ampollas. Los vendajes oclusivos aumentan la eficacia de este agente. Se requiere repetir la aplicación de este agente cada 7-15 días hasta la remisión completa de las verrugas.⁶²

PLACEBO

Se considera placebo cualquier sustancia que sin actividad farmacológica produce los efectos deseados.

La tasa de curación atribuida a los placebos es de 30%, es decir uno de cada tres enfermos curara independientemente del tratamiento utilizado.

Se utiliza glucosa, magnesia calcinada con lactato de calcio a dosis de 0.25 gr diarios, también se a utilizado la hipnosis, luz de Word, incluso se mandan a terapia con rayos X, naturalmente sin encender la maquina.^{1 13 14}

En verrugas plantares se obtienen excelentes resultados con la pomada Bop, llamada así por el médico que la preparo, consiste en urea 40 gr, cera de abeja 10 gr, vaselina 25 gr. y lanolina 25 gr. Debe ser aplicada bajo oclusión, repitiéndose cada tercer día.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La infección viral conocida como verrugas vulgares es muy frecuente, la regresión espontánea de estas lesiones es por lo general larga debido a su replicación intracelular y compromiso en el sistema inmunológico del huésped. Tiene repercusiones sociales y psicológicas para el paciente, sobre todo cuando se trata de infecciones diseminadas.

El sulfato de zinc tiene efectos sobre el sistema inmune, su deficiencia causa linfopenia y una respuesta inmune reducida en personas afectadas. Por estas razones se le considera al zinc como un inmunomodulador.

Hay solo un ensayo clínico controlado en la literatura que reporta efectividad del sulfato de zinc (86%), en este estudio hay un alto índice de abandono y se compara con placebo, por lo tanto será de utilidad establecer si:

¿El tratamiento con sulfato de zinc es más efectivo que el Nitrógeno líquido para las verrugas vulgares?

JUSTIFICACION

El tratamiento de las verrugas vulgares suele ser difícil. Las modalidades terapéuticas son variadas, lo que indica que no existe un tratamiento efectivo. El nitrógeno líquido es de los más empleados, reportándose tasas de curación hasta del 60%, tiene el inconveniente de ser un tratamiento doloroso, debe ser aplicado por el personal de salud en un consultorio y puede dejar secuelas como pigmentación y cicatrices, además es difícil su utilización en casos de verrugas vulgares diseminadas.

El sulfato de zinc es un tratamiento de fácil apego por el paciente y no tiene secuelas, por lo que puede ser considerado una opción terapéutica en el tratamiento de verrugas vulgares.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el tratamiento de verrugas vulgares con sulfato de zinc y nitrógeno líquido en pacientes con diagnóstico de verrugas vulgares de primera vez y subsecuentes, en el Centro Dermatológico Pascua durante el periodo comprendido entre agosto 2003 y Octubre 2003

OBJETIVOS ESPECÍFICO:

- Determinar las características demográficas (sexo, edad) de los casos estudiados.
- Identificar el número y localización de lesiones en cada paciente.
- Evaluar la respuesta terapéutica del sulfato de zinc en relación al nitrógeno líquido al final del tratamiento
- Determinar los efectos secundarios durante el tratamiento
- Comparar la efectividad de ambos tratamientos.

HIPOTESIS GENERAL

El sulfato de Zinc es más efectivo que el nitrógeno líquido para el tratamiento de verrugas vulgares.

MATERIAL Y METODOS

RECURSOS:

CRY – AC 3, Cryogun Brymill Cryogenics Systems, Ellington, USA (Fig. 8)

Contenedor de nitrógeno líquido

Nitrógeno Líquido (Centro Dermatológico Pascua)

Sulfato de Zinc, Tabletas. PQRODA, Laboratorios. Durango Méx. (Distribuidor)
(Fig. 9)

Consultorio médico Centro Dermatológico Pascua

Equipo de computo, Software estadístico SPSS versión 11.0

Cámara Digital MCD300.

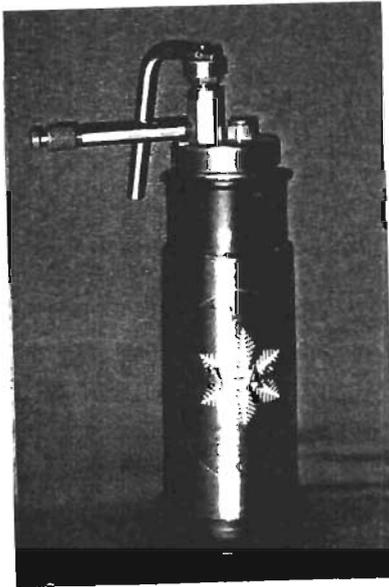


Fig. 16 Aplicador NL2



Fig. 17 Sulfato de zinc

DISEÑO:

Ensayo clínico controlado aleatorizado

MUESTREO:

No probabilístico, aleatorizado

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes del sexo masculino y femenino
- Pacientes con diagnóstico clínico de verruga vulgar
- Pacientes mayores de 8 años
- Pacientes sin tratamiento previo o resistente a otros tratamientos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Enfermedades crónicas degenerativas concomitantes como cardiopatías, diabetes, cáncer, etc.
- Utilización de medicamentos inmunosupresores (esteroides, metrotexato, colchicina).
- Verrugas con localización en mucosas (condilomas acuminados) y verrugas en cara
- Embarazo o estados inmunopresivos (pacientes transplantados, HIV +)
- Fenómeno de Raynaud, acrocianosis, urticaria al frío.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que presenten intolerancia al sulfato de zinc
- Pacientes que presenten intolerancia al frío
- Pacientes que no cumplan con las citas o con la ingesta del medicamento
- Deseo de abandonar el tratamiento

TIPO DE MUESTRA:

A partir de la incidencia de esta patología de 15 casos por cada 1000 pacientes atendidos de primera vez en el centro Dermatológico Pascua, calculamos el tamaño de la muestra con una confianza del 95%, determinando un total de 90 pacientes divididos en dos grupos

METODO DE REALIZACION (Diseño operacional)

Se informara al paciente los beneficios y posibles efectos indeseables debido al tratamiento (intolerancia al medicamento en el caso de sulfato de zinc y de cicatrices y manchas en el caso de nitrógeno líquido)

Se procede a incluir al paciente después de su consentimiento informado por escrito y firmado, en caso de ser menor de edad es autorizado por su padre o tutor.

Posteriormente se realiza su valoración clínica y se registran sus datos clínicos y epidemiológicos (anexo 1) y se asigna el tratamiento en forma aleatorizada

A todos los pacientes tratados con sulfato de zinc se administra una dosis oral de 5 mg/kg peso por día, dividida en 3 dosis, durante 8 semanas, la presentación es envase de 25 y 50 mg. Las indicaciones se le dan por escrito al paciente en cuanto al número de tabletas que deberá ingerir diariamente. En cuanto al seguimiento del paciente se evaluó en 3 ocasiones más, a la semana 3, 6 y 9.

A los pacientes tratados con nitrógeno líquido, previo aseo de la región con torunda, se aplica el nitrógeno líquido con la pistola CRY AC (Brymill Cryogenics Systems) sobre la verruga a una distancia entre 1-2 cm, hasta la formación de un halo de 2 mm por fuera de la verruga, siempre manteniendo apoyo para tener control del disparo. (Fig. 18) La esprea varia según el tamaño de la verruga utilizándose de la A a la D. En caso de localizarse en plantas o palmas, después del procedimiento se esperara la descongelación e inmediatamente se repite el ciclo (total de 2), Cada tres semanas se evaluó al paciente, (0,3,6,9 y 12) repitiendo la aplicación en caso de ser necesario, hasta un máximo de 4 sesiones. En el caso de presentar más de 10 verrugas solo se tratarán un máximo de 5, citándose para sesiones posteriores a la semana.

Los pacientes que presenten secuelas se les darán tratamiento, para disminuir la intensidad de estas (analgésico en el caso de dolor provocado por ampollas o ulceraciones, así como fomentos y pasta al agua que faciliten la curación)

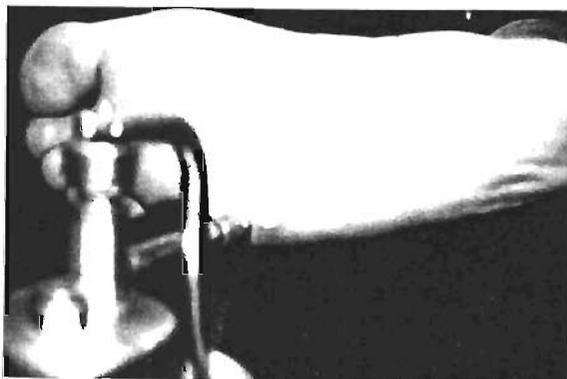


Fig. 18 Aplicación de Nitrógeno líquido a una distancia de 2 cm, con formación de un halo de hielo

Se les explicara que las secuelas son permanentes sobre todo en el caso de presentar cicatrices o manchas hipocrómicas.

Los pacientes que no respondan al tratamiento al terminar el estudio se les plantearan otras modalidades terapéuticas, ya sea la de mayor efectividad en el presente estudio o combinaciones de otros medicamentos.

ETICA:

Se informara al paciente el protocolo del estudio, con sus posibles efectos indeseables debido al tratamiento (intolerancia al medicamento, en el caso de sulfato de zinc y de cicatrices, úlceras, dolor y manchas en el caso de tratamiento con nitrógeno líquido)

Se proporcionara hoja de consentimiento informado por escrito.

Los pacientes que presenten secuelas se les propondrán tratamiento posterior a la conclusión del estudio, solo para disminuir la intensidad de estas. Se explicara previamente que las secuelas usualmente son permanentes sobre todo en el caso de cicatrices y manchas hipocrómicas.

DEFINICION DE VARIABLES

Variable dependiente:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
**Verrugas Vulgares	Disminución del número de lesiones o resolución de las mismas en un periodo de dos meses	observación, con la presencia de dermatoglifos	Ordinales	1.-No respuesta 2.-Respuesta parcial * 4.-Resolución completa

*(Mejoría de más del 50 % de las lesiones en número y tamaño)

Verrugas vulgares, plantares, planas

Variable independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
Sulfato de Zinc	Elemento traza, esencial. Activa enzimas y al sistema inmune	Dosis vía oral	De razón	5 mg /kg peso por día durante 8 semanas
Crioterapia con nitrógeno líquido	Congelación del tejido a temperatura de menos 196°	Aplicación a una distancia de 1-2 cm hasta la formación de un halo	Intervalo	4 dosis hasta la formación de halo perilesional de 2mm, con intervalo de 3 semanas

Variables concursantes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional.	Escala	Unidad de medida
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Edad en años en el momento del estudio	Continua-proporcional	Años
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra con base al sexo de asignación social	Nominal	Femenino Masculino
Topografía	Sitio anatómico referido del cuerpo	Sitio anatómico en el que se manifiestan las verrugas	Nominal	Extremidades Superiores e inferiores
Evolución	Tiempo desde el momento de aparición de las verrugas	Meses transcurridos desde inicio de verrugas al momento del estudio	Nominal	Meses

Plan de análisis

Análisis descriptivo

Los datos obtenidos de las diversas variables involucradas en los grupos en estudio se analizaron a través de medidas de tendencia central y medidas de dispersión para establecer su homogeneidad o algún sesgo que modifique la valoración de la eficacia de los tratamientos aplicados y sus resultados fueron presentados por medio de proporciones o porcentajes, tablas y gráficas de barra y pastel.

Análisis estadístico

Como las observaciones del estudio corresponden a dos grupos independientes, clínicamente homogéneos, donde las mediciones se realizaron en escala nominal, entre dos períodos consecutivos, la prueba de elección para comprobar las hipótesis establecidas es la χ^2 (chi cuadrada), según las siguientes consideraciones:

1.- (Ha) El sulfato de Zinc es más efectivo que el nitrógeno líquido para el tratamiento de verrugas vulgares.

(Ho) No hay diferencia en la eficacia de ambos tratamientos

2.- Los resultados se clasificaron en curación completa y falla terapéutica, agrupando las frecuencias observadas en una tabla de 2x2

Eficacia terapéutica	Sulfato de Zinc	Nitrógeno líquido	Total
CC (curación completa)	a	b	a+b
FT (falla terapéutica)	c	d	c+d
Total	a+c	B+d	gt

3.- A partir de las frecuencias observadas determinamos las frecuencias teóricas correspondientes y calculamos el estadístico de prueba χ^2

4.- Calculamos los grados de libertad (renglones-1) (columnas -1)

5.- Determinar el porcentaje correspondiente de χ^2 de acuerdo a los grados de libertad y el nivel de significancia menor a 0.05

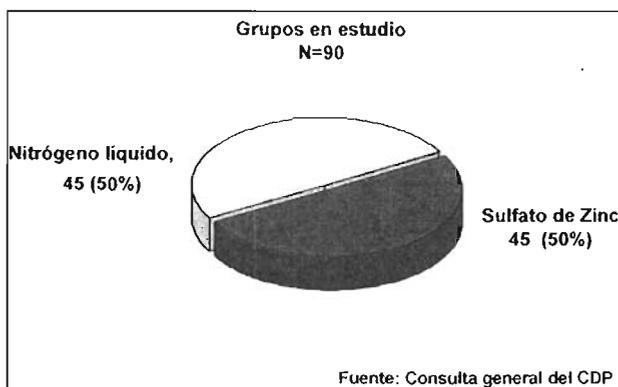
6.- Compararlo con los valores críticos de χ^2

7.- Se determina si se acepta o se rechaza la hipótesis establecida

8. Se interpreta clínicamente los resultados

RESULTADOS

Se estudiaron 90 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión provenientes de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua durante el periodo comprendido de agosto a Octubre del 200, los cuales se distribuyeron en dos grupos de 45 pacientes en forma aleatoria para evaluar su efectividad en el tratamiento de las verrugas vulgares tratados con sulfato de zinc y con nitrógeno líquido



Gráfica 1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EPIDEMIOLÓGICAS

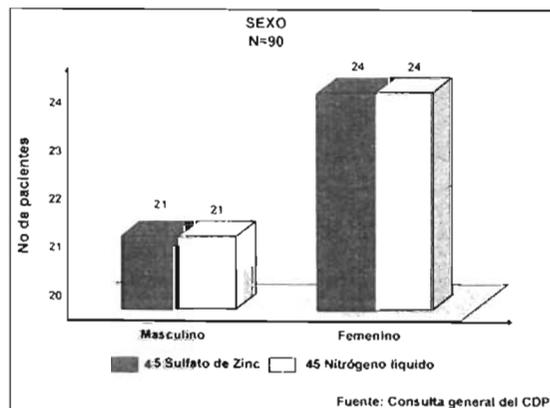
Sexo

Los grupos no presentaron diferencias entre pacientes masculinos (21) y femeninos (24).

Tabla 1 Distribución por sexo

Sexo	Sulfato de Zinc	Nitrógeno líquido	Total
Masculino	21	21	42
Femenino	24	24	48
Total	45	45	90

Fuente consulta general del CDP



Gráfica 2

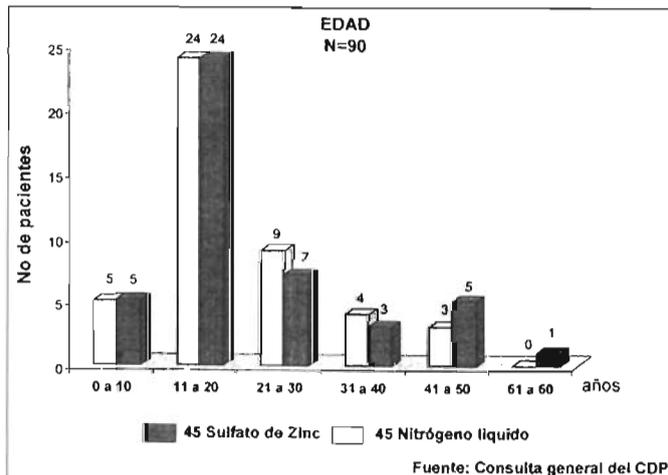
Edad

Los grupos fueron muy homogéneos a su distribución por edad con un rango de 8 a 49 y un promedio de 20 años en el grupo de sulfato de zinc y de 8 a 55 con un promedio de 21.6 años en el grupo tratado con nitrógeno líquido.

Tabla 2 Distribución por grupos de edad.

Grupos de edad	Sulfato de Zinc	Nitrógeno líquido	Total
0 a 10	5	5	10
11 a 20	24	24	48
21 a 30	9	7	16
31 a 40	4	3	7
41 a 50	3	5	8
51 a 60	0	1	1
	45	45	90

Fuentè consulta general del CDP



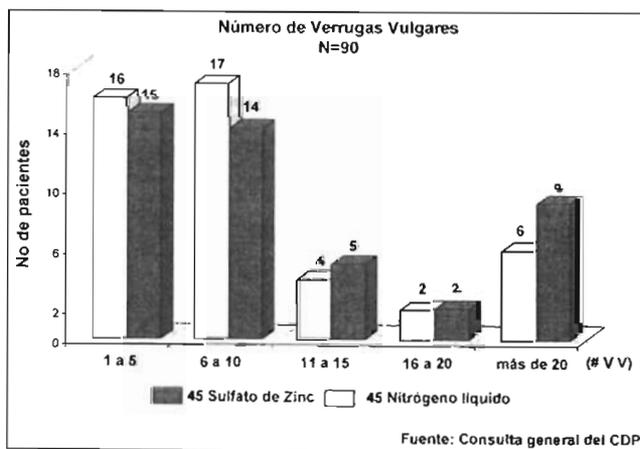
Gráfica 3

Número de verrugas vulgares

El número de verrugas observadas en ambos grupos también fue muy semejante encontrando en los pacientes tratados con sulfato de zinc desde 1 hasta 48 con un promedio de 10 y el grupo tratado con nitrógeno líquido desde 1 hasta 50 con un promedio de 11.

Tabla 3

Número V V	Sulfato de Zinc	Nitrógeno líquido	Total
1 a 5	16	15	31
6 a 10	17	14	31
11 a 15	4	5	9
16 a 20	2	2	4
más de 20	6	9	15
	45	45	90



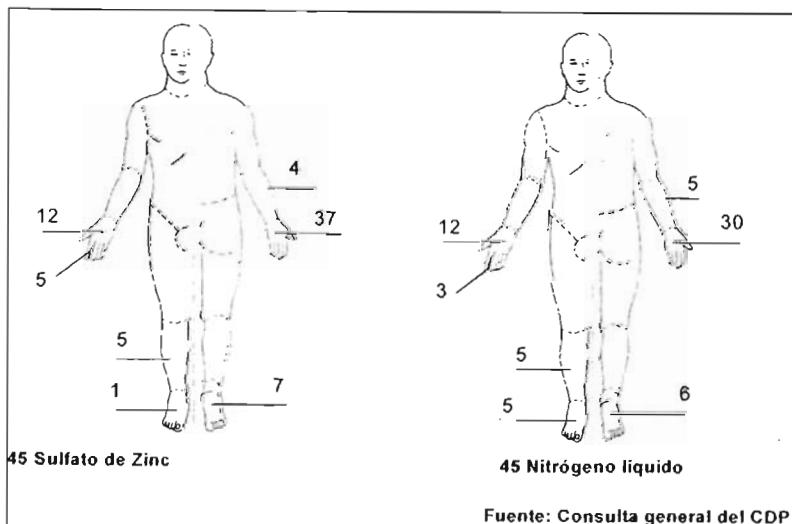
Gráfica 4

Topografía

En cuanto a la localización, ambos grupos fueron semejantes, excepto en dorso de pie, donde el grupo con sulfato de zinc presento un paciente y el de nitrógeno líquido 5. El área mas afectada fue dorso de manos con 67 pacientes, seguido de palmas con 24 y plantas con 13.

Tabla 4

Topografía	Sulfato de Zinc	Nitrógeno líquido	Total
Dorso de mano	37	30	67
Palma	12	12	24
Periungueal	5	3	8
Planta	7	6	13
Antebrazo	4	5	9
Pierna	5	5	10
Dorso de pie	1	5	6



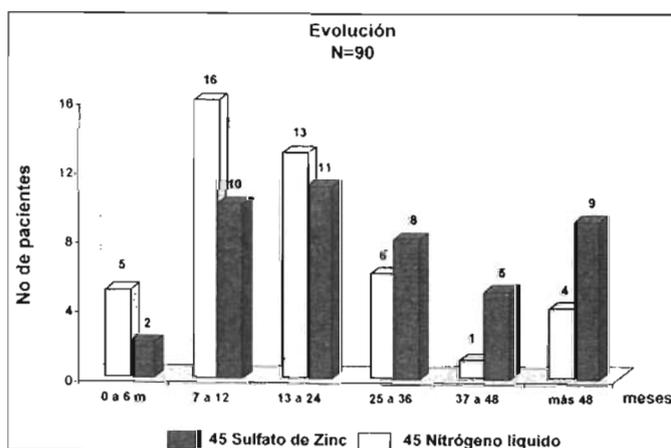
Grafica 5

Tiempo de evolución

En el grupo tratado con sulfato zinc encontramos un periodo de evolución entre 1 mes y 7 años con un promedio de 2 años, mientras que en el grupo tratado con nitrógeno líquido observamos un periodo de 4 meses a 14 años con un promedio de 3 años.

Tabla 5

Evolución	Sulfato de Zinc	Nitrógeno líquido	Total
0 a 6 m	5	2	7
7 a 12 m	16	10	26
13 a 24 m	13	11	24
25 a 36 m	6	8	14
37 a 48 m	1	5	6
más 48 m	4	9	13
	45	45	



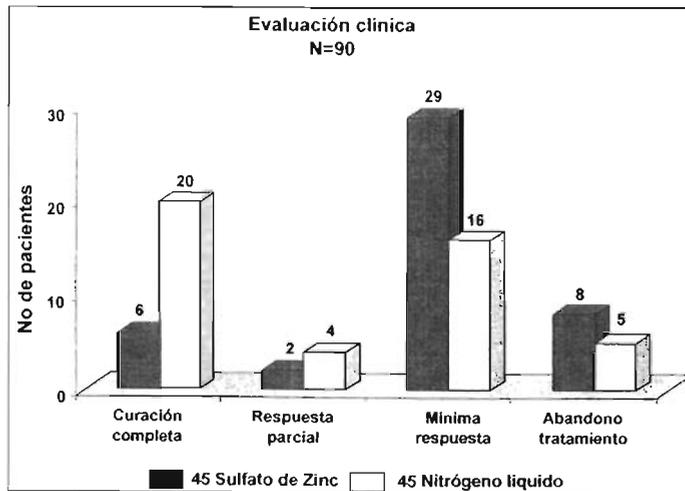
Gráfica 6

Respuesta terapéutica

Se obtuvo una efectividad del 50% (20/40) en el tratamiento de la verrugas vulgares con el manejo de nitrógeno líquido y solamente de un 16.2% (6/37) con la administración vía oral de una dosis de 5 mg /kg peso con el sulfato de Zinc, en una relación de 3:1

Tabla 6

Evaluación clínica	Sulfato de Zinc	Nitrógeno líquido	Total
Curación completa	6 (16.2%)	20(50%)	26
Respuesta parcial	2	4	6
Mínima respuesta	29	16	45
Abandono tratamiento	8	5	13
Total	45	45	90



Grafica 7

Efectos adversos

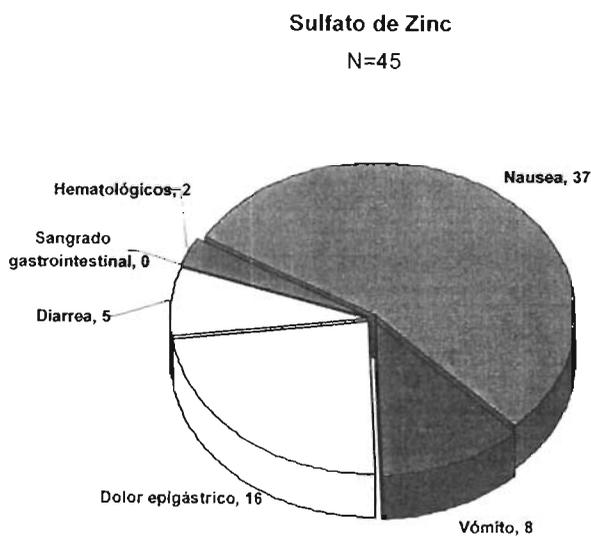
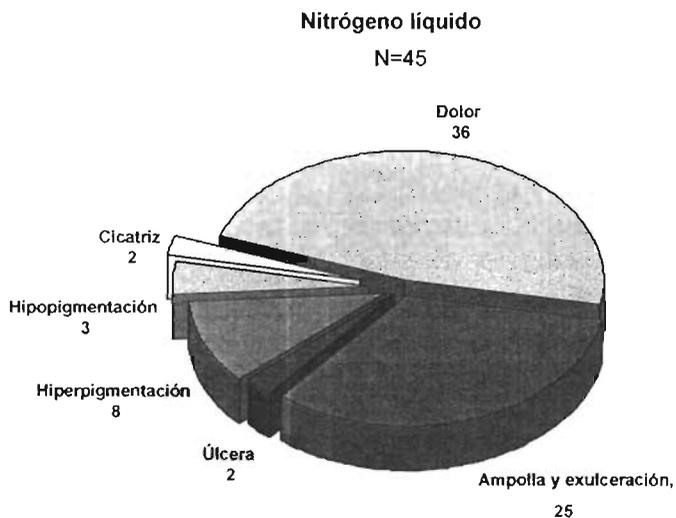
La mayoría de los pacientes presento efectos adversos en ambos grupos, para el grupo de nitrógeno líquido el dolor fue el mas frecuente (36 pacientes), seguido de ampolla y exulceración. (25 pac.)

En cuanto a secuelas 3 pacientes presentaron hipopigmentación y 2 cicatrices, ningún paciente presento onicodistrofia por aplicación de nitrógeno líquido.

En el grupo tratado con sulfato de zinc el efecto adverso mas frecuente fue náusea con 37 pacientes, seguido de dolor epigástrico en 16. Ningún paciente presento sangrado intestinal

Tabla 7

Nitrógeno Líquido		Sulfato de Zinc	
Dolor	36	Nausea	37
Ampolla y exulceración	25	Vómito	8
Úlcera	2	Dolor epigástrico	16
Hiperpigmentación	8	Diarrea	5
Hipopigmentación	3	Sangrado gastrointestinal	0
Cicatriz	2	Hematológicos	2



Grafica 8

Evaluación estadística

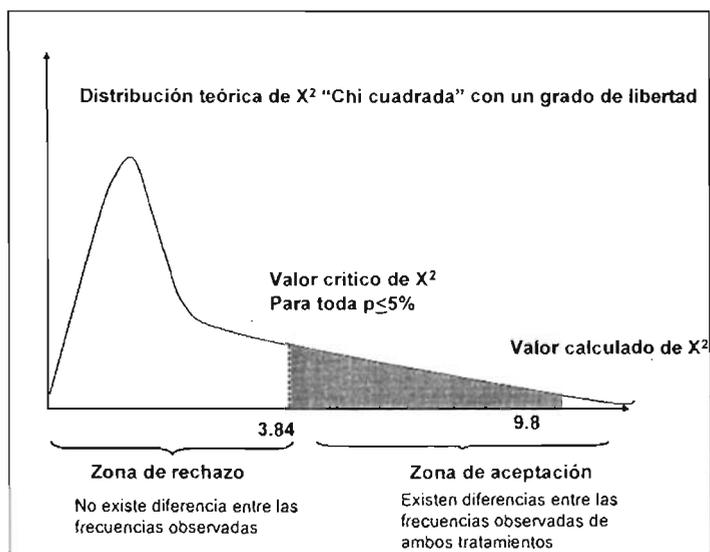
Se agruparon las frecuencias observadas en una tabla de 2x2 para determinar si los resultados con sulfato de Zinc son diferentes al nitrógeno líquido para el tratamiento de verrugas vulgares, mediante el cálculo de un estadístico de prueba χ^2 que se compara con el valor crítico de χ^2 con una probabilidad de error de 5%

Evaluación clínica	Sulfato de Zinc	Nitrógeno líquido	Total
Curación	6	20	26
Falla terapéutica	31	20	51
Total	37	40	77

Valor calculado de $\chi^2=9.8$

Grados de libertad 1

El valor crítico correspondiente entre las zonas de rechazo y aceptación es 3.84



Conclusiones y comentarios

Conclusiones

Hasta el momento no hay un tratamiento con una efectividad mayor a 60% para el manejo de las verrugas vulgares, de los dos que manejamos en este estudio, la crioterapia fue más efectiva que el Sulfato de zinc en relación de 3:1 (50% a 16%), a un menor costo, mejor control en la aplicación, de fácil adquisición y además los efectos adversos son tolerados,

Se observó poca efectividad del sulfato de zinc vía oral para aumentar su efecto inmunomodulador y por lo tanto mejorar la respuesta inmune.

En ambos grupos se obtuvo una mejor respuesta en los que presentaban pocas verrugas y un tiempo de evolución más corto.

En relación al abandono del tratamiento, fue muy semejante siendo en un número total de 8 para los que tomaron sulfato de zinc y de 5 pacientes en los que se aplicó nitrógeno líquido

Para el sulfato de zinc, el principal efecto secundario fue dolor epigástrico refiriéndose de moderada y muy pocos con una severa intensidad, lo cual obligó a fraccionar la dosis, otros presentaron vómito posterior a la ingesta, no se encontraron cambios en piel como los descritos en estudios previos aun en los que presentaron curación, todos estos efectos secundarios mejoraron al espaciar la dosis de administración.

COMENTARIOS

Sigue siendo difícil encontrar un tratamiento que sea realmente efectivo y por lo tanto de curación rápida y a bajo costo.

La administración del sulfato de zinc vía oral y con ello el incremento esperado de la actividad del sistema inmune no fue satisfactoria, probablemente debido a que la dosis administrada en nuestros pacientes no fue la suficiente en cantidad, ya que un estudio anterior utilizaba el doble de la dosis, sin embargo con estos resultados probablemente se puede descartar que una dieta deficiente en zinc sea el problema principal ante una infección por verrugas vulgares, ya que se administraron dosis muy por arriba de las recomendadas, pero para comprobar esto lo ideal hubiera sido medir los niveles séricos de zinc antes y después del tratamiento, lo cual no se realizó debido a que no es una prueba accesible.

Otro punto es que no fue posible comprobar que el paciente haya completado la dosis total del medicamento.

Dosis elevadas definitivamente son difíciles de tolerar, siendo este uno de los motivos por lo que se decidió la dosis de 5 mg/ kg de peso.

Además hay publicaciones en los que se dan tratamientos desde 2.5 a 5 mg kg peso, como en leishmaniasis cutánea con buenos resultados., otro punto es el costo del medicamento.

Los efectos adversos fueron los esperados, en el caso de los hematológicos no fueron valorados objetivamente debido a que no se tomaron controles de biometría hemática antes y después del tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas de anemia.

Es difícil obtener el sulfato de zinc ya que no hay gran demanda del mismo, y comercialmente es más utilizado en su forma de gluconato de zinc, por ser mejor tolerado. Así mismo el tratamiento durante dos meses a dosis de 5 mg x kg peso en un hombre de 70 Kg. tiene un costo aproximado de 470 pesos.

El nitrógeno líquido fue más fácil su obtención y tiene menor costo, (excluyendo el equipo, la pistola tiene un costo de aproximado de 600 dls. y el contenedor de

600-800 dls.), La pistola Cry AC tiene un costo aproximado de carga de nitrógeno líquido (350 ml) de 30 pesos, con lo cual se puede tratar a más de 5 pacientes con múltiples verrugas, contribuye a mejor dosificación del mismo, por lo que se corrobora que el paciente si llevó a cabo el tratamiento especificado en el protocolo.

En este estudio los pacientes que abandonaron el tratamiento esta relacionado;

A) En el grupo de sulfato de zinc por los efectos secundarios ya mencionados y por no observar mejoría de las lesiones.

B) En el grupo de nitrógeno líquido debido al dolor a la aplicación, observándose que fueron niños en su mayoría y por lo tanto rechazando una segunda aplicación en otro caso el paciente cambió de ciudad.

Los efectos adversos observados por nuestros pacientes fueron manejados de la siguiente forma;

Sulfato de zinc.- Fraccionamos la dosis de administración y se administraron antiácidos.

Nitrógeno Líquido.- fue variable dependiendo de las lesiones secundarias; incluyéndose la aplicación de despigmentantes tópicos (hidroquinona 2%) así como lubricantes y fotoprotección solar tópica, en el caso de manchas. Para la presencia de úlceras se utilizaron pastas y fomentos. Si el dolor era importante se prescribieron analgésicos no esteroideos a dosis ajustada a edad y peso.

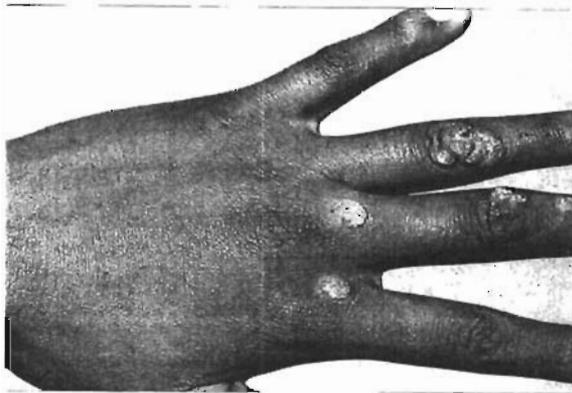
Los pacientes que no respondieron a los tratamientos anteriores, continuamos su manejo de acuerdo a edad y topografía de las neoformaciones que variaron desde la aplicación de queratolíticos (ácido salicílico), retinoides tópicos y en algunos casos aplicación de nitrógeno líquido.

ICONOGRAFIA

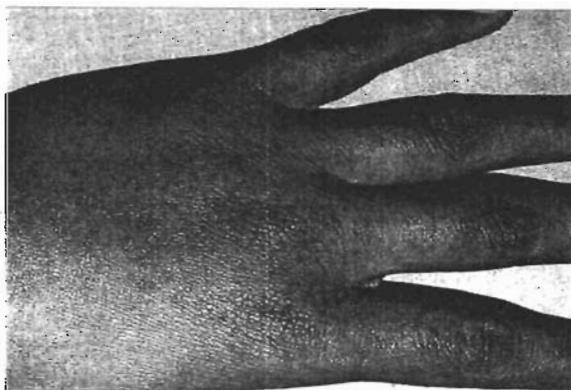
PACIENTES TRATADOS CON SULFATO DE ZINC

Caso 1

Paciente tratado con zinc durante 8 semanas. Nótese la desaparición completa de las lesiones sin dejar secuelas.



Inicio de tratamiento



Final de tratamiento

Caso 2

Paciente del grupo de tratamiento con zinc, durante 8 semanas, sin respuesta.



Início de tratamento

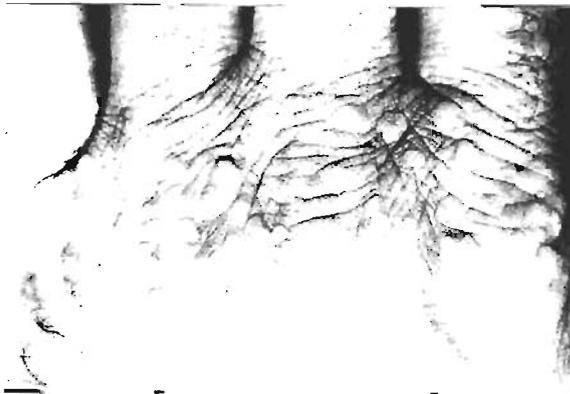


Final de tratamento

PACIENTES TRATADOS CON NITRÓGENO LÍQUIDO

Caso 1

Paciente masculino de 55 años de edad con múltiples lesiones en dorso de mano, las cuales curaron sin dejar secuelas. Control fotográfico a las 12 semanas de tratamiento



Inicio de tratamiento



Final de tratamiento

Caso 2

Paciente tratado con nitrógeno líquido



Inicio de tratamiento



Final de tratamiento

Caso 3

Paciente femenino con verruga vulgar en el dorso del pie, después de la aplicación de nitrógeno líquido se observa eritema residual. (12 semanas tratamiento)



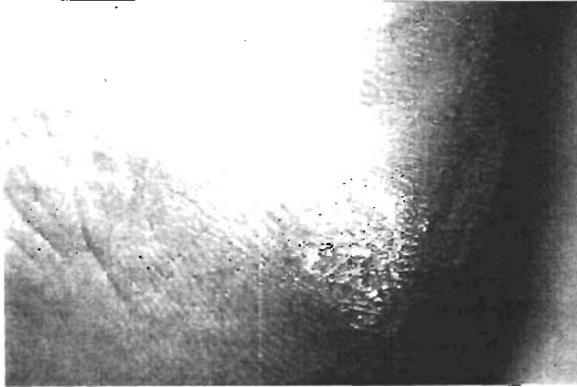
Inicio de tratamiento



Final de tratamiento

Caso 4

Paciente con lesión en el talón, después de la aplicación de nitrógeno líquido 3 sesiones, mejoría inicial sin embargo la lesión reapareció y aumentó de tamaño.



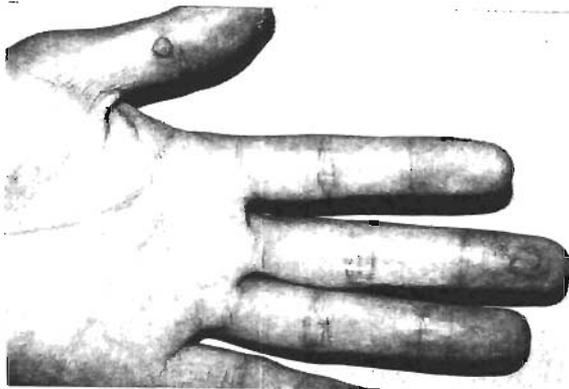
Inicio de tratamiento



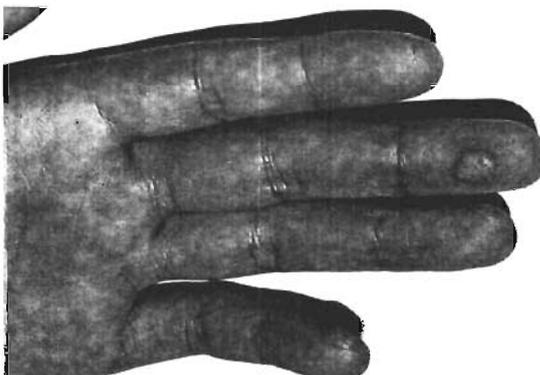
Final de tratamiento

Caso 5

Tras la aplicación de nitrógeno líquido se observa una base eritematosa en la lesión sin destrucción de tejido, no se formó ampolla, el paciente no presentó mejoría.



Inicio de tratamiento



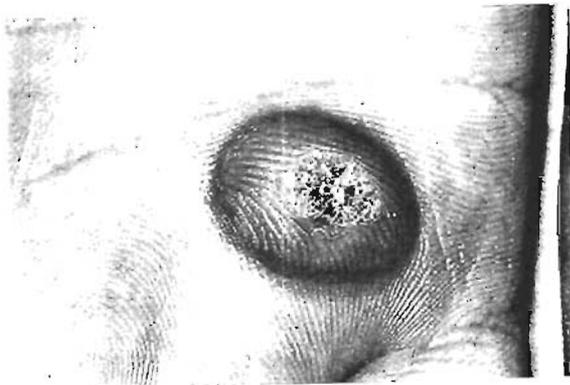
Final de tratamiento

Efectos indeseables

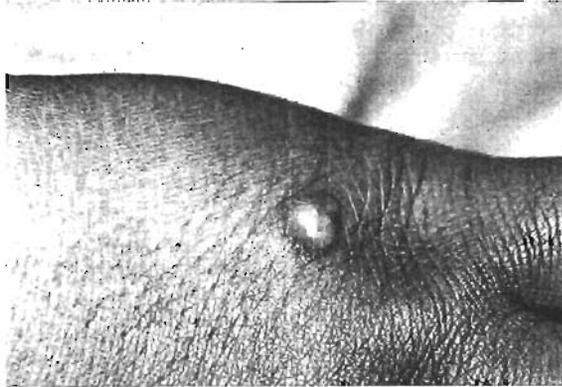
Gran exulceración dolorosa posterior a la aplicación de nitrógeno líquido, se trato con fomentos y pasta al agua, la verruga desapareció quedando una cicatriz.



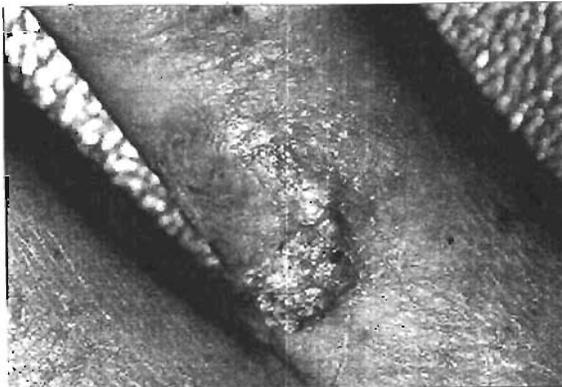
Ampolla hemorrágica en palma de mano, la cual era dolorosa, fue puncionada y drenada.



Halo hipercrómico y centro hipocrómico y atrófico posterior a la aplicación de nitrógeno líquido.



Formación de un anillo posterior a la aplicación de nitrógeno líquido, esto es consecuencia de una aplicación mayor en el centro.



Anexo 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Expediente: _____

Sexo: _____

Edad: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____

Ocupación: _____

Cuestionario:

1.- Numero de verrugas virales _____

2.-Localización de verrugas virales _____

3.-Tiempo de Evolución de las verrugas virales _____

4.-Tratamientos previos _____

EVOLUCION

1.- Numero de verrugas virales - _____

2.-Localización de verrugas virales _____

3.- Efectos adversos

Evaluación clínica

6 SEMANAS DE TRATAMIENTO

1.- Numero de verrugas virales _____

2.-Localización de verrugas virales _____

3.- Efectos adversos - _____

RESULTADOS.- CURACION COMPLETA,

BIBLIOGRAFIA

1. Carrada T. Papilomavirus humanos; epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Dermatología Rev Mex* 2003;47:301-309
2. S. Tyring Human papillomavirus infections: Epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:s18-23
3. Fitzpatrick TB Freedberg. *Dermatología en medicina general* 5 ed, panamericana 1994; p609-616
4. D. saunder, Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *Am J Dermatol* 2000; 43: 6-11
5. Hurtwitz S. *Clinical pediatric dermatology* 2 ed. Saunders Company 1981- p328-333
6. Williams H. Portier A. The descriptive epidemiology of warts in British school children. *Br J Dermatol* 1993;128:504-511
7. J. Sterling, S. Handfield Jones Guidelines for the management of cutaneous warts *Br J Dermatol* 2001;144:4-11
8. Keefe M. Al Ghamdi A. Cutaneous warts in butchers. *Br J dermatol* 1994;130:9-14
9. Secretaria de salud. Principales causas de mortalidad en mujeres. 2001. *Salud Pública Méx.* 2002;44:572
10. R. Arenas *Dermatología Atlas diagnóstico y tratamiento* 2 ed. Mc Graw Hill Interamericana 1987 560- 568
11. Saul A. *Lecciones de dermatología* 14 ed. México. Méndez Ed, 2001;220-228
12. R. Young, D. Jolley. Comparison of the use of standardized diagnostic criteria and intuitive clinical diagnosis in diagnosis of common viral warts (verrucae vulgaris) *Arch dermatol* 1998;134:1586-89
13. Torrelo A. Whats new in the treatment of viral warts in children. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:191-199

14. Drake L, Ceilley R. Guidelines of care for warts; Human papillomavirus, Committee of guidelines of care. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:98-103
15. A. Zaccarian Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders 1 ed. Mosby Company 1985 1-30
16. I Amhed, S Agarwal et col. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryo-spray vs Cotton wool bud *Br J Dermatol* 2001;144:1006- 09
17. M. Connolly, K. Bazmy et cols Cryotherapy of viral warts: a sustained 10-s freeze is more effective than the traditional method *Br J Dermatol* 2001;145:554-557
18. Bigbay M. At what rate do commonly used local treatment lead to complete disappearance of the treated wart. *Arch Dermatol* 2003;139:801-802
19. Shankar A, Prasad A. Zinc and immune function. *J. Clin Nutr* 1998;68:447s-463s
20. Kinlaw WB, Levine A. Abnormal zinc metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;75:273-277
21. Stephan F, Reveuz J. Sels de zinc en dermatologie *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:455-60
22. Mahia M, Lima B. Efecto de sulfato de cinc sobre inmunidad celular en diabéticos *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* 2001;2:91-96
23. Wirth J, Fraker P. Zinc Requirement for macrophage function; effect of zinc deficiency on uptake and killing of a protozoa parasites. *Immunology* 1989;68:114-119
24. Black M, Seymour C. *Metabolic and nutritional disorders* 6 ed oxford, Blackwell science 1998:59:2579- 673
25. Ewan A, Hawck I. Does oral zinc aid the healing of chronic leg ulcer *Arch dermatol* 1998;134:1554-1560
26. Sharquie K, Al asawi K. intralesional administered zinc sulphate, hypertonic sodium chloride against acute cutaneous leishmaniasis. *Clin exper dermatol* 1997;22:169-173

27. Mahahan P. Jadhav V. Oral zinc therapy in recurrent erythema nodosum leprosum: a clinical study. *J. leprology* 1994;66:51-57
28. Bern B, Venge P Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens, complete healing associated with oral zinc therapy. *Arch dermatol* 1985;121:1028-1030
29. F.T. Gurairi M. Waiz. Oral zinc in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo – controlled clinical trial *Br J Dermatol* 2002;146:423-431
30. K. Robson, Cunningham N. Pulsed Dye Laser versus conventional therapy in the treatment of warts: A prospective randomized trial *J Am Acad Dermatol* 2000;43:275-80
31. P. hughs, A. Hugs. Absence of human papillomavirus in the plum of erbium yag laser treated warts *J Am Acad Dermatol* 1998;38:426-428
32. E. Tanzi, J. Lupton. Lasers in dermatology, four decades of progress. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49;1-31
33. L. Moed, A. Shwayder. Cantharidin revisited. A Blistering defense of an ancient medicine. *Arch Dermatol* 2001;137:1357-1360
34. R. Miller Nail dystrophy following intralesional injections of bleomycin for a periungueal wart *Arch dermatol* 1984;120:963-64
35. E. Benton Treatment of warts with immune response modifiers *Br J Dermatol* 2000;143:919-22
36. M Naylor KH Nelder, Contact immunotherapy of Resistant warts *J Am Acad Dermatol* 1988;19:679-83
37. Phillip Rc Terry S. Copp R. Treatment of warts with candida antigen injection. *Arch Dermatol* 2000;136:1274-1275
38. Johnson S, Robertson P, Intralesional injection of Mumps or Candida Skin test antigen. *Arch dermatol* 2001;137:451-453
39. S. Ritter, J. Meffert Successful Treatment of Flat Warts Using Intralesional Candida Antigen *Arch Dermatol*, 2003; 139: 541 - 542.
40. Bonilla L. Vera A. Candidina intralesional en el tratamiento de verrugas viricas recalcitrantes *Dermatología Rev Mex.* 2004;48:307-309

41. R. Dearman, I. Kimber Urticaria as a side-effect of diphencyprone therapy for resistant viral warts *Br J of Dermatol* 2005; 152: 583
42. PR Lane Diphencyprone. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:364-5
43. D. A. Buckley. F.M. Keane Recalcitrant viral warts treated by diphencyprone immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999;141:292-296
44. R. Cancino, R. Ruiz Maldonado Treatment of multiple and stubborn warts in children with 1-chloro-2,4, dinitrobenzene (DNCB) and placebo. *Dermatol Rev Mex* 1989;33:245-52
45. S. Gibss Topical immunotherapy with contact sensitizers for viral warts *Br J Dermatol*. 2002;146:705
46. G. Micali Treatment of cutaneous warts with Squaric Acid Dibutylester: a decade of experience. *Arch Dermatol* 2000: 136; 557-58
47. A. Lee S. Mallory Contact immunotherapy ith squaric acid dibutylester for the treatment of recalcitrant warts *J Am Acad Dermatol* 1999;41:55-599
48. U.R. Hengge S. Esser Self administer topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and *Mollusco contagiosum* *Br J Dermatol* 2000;143:1026-31
49. Khan , U Jappe Successful treatment of facial plane warts with imiquimod *Br J Dermatol* 2002;147:1018
50. Cunningham B. Warts in children; treatment with 5 fluoracil 5% cream and other painless alternatives *Cosmetic dermatology*. 2004;17:9-12
51. H. Tanenbaun. Onycoditrophy after topical applied fluorouracil for warts. *Arch Dermatol* 1971;103:225-226
52. Olow S. Paller A. Cimetidine therapy for multiple viral warts in children. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:794-796
53. C. Rogers M. Gibney Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults: is it any better than placebo? *J Am Acad Dermatol* 1999;41;123-127
54. Karabulut A. Sahin S. Is cimetidina effective for nongenital warts; a double blind placebo- controlled study *J Am Acad Dermatol*. 1997;133:533-544
55. Yilmaz E. Alpsyoy E. Cimetidine therapy for warts; a placebo controlled db study *Am Acad Dermatol*.1996;34:1005-1007

56. Saul A. Sanz R. Treatment of multiple warts with levamisole. *Int J Dermatol.* 1980;19:342-343
57. Parsad D Panhi R. Cimetidine and levamisole versus cimetidine alone for recalcitrant warts in children *Pediatr Dermatol.* 2001;18:349-352
58. J. Sutton Report on levamisole hydrochloride for warts *Arch Dermatol* 1977;113:521
59. Andrew N. Lin MD. Salicylic acid revisited. *Int J Dermatol* 1998;38:335-42
60. Paredes L Navarrete L. Uso de ácido salicílico oclusivo al 70% en pacientes con verrugas vulgares recalcitrantes *Dermatología Rev Mex* 2003;47:281-291
61. Gibbs S, Harvey I. Local treatment for systematic warts, systematic review *BMJ* 2002;325:461-464
62. Garate M. Tratamiento de las verrugas vulgares y los papilomas. *Piel* 1990;5:179-183