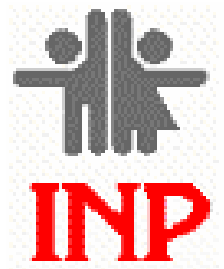




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



**ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE BCG
TÓPICA COMO TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES Y PLANAS
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS
PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A
DRA. EDNA MORÁN VILLASEÑOR**

**TUTOR DE TESIS
DRA. MARÍA DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS**

**COTUTOR METODOLÓGICO
M. EN C. LUISA DÍAZ GARCÍA**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

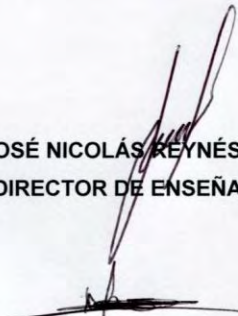
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

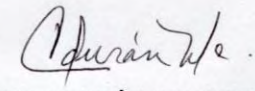
**ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE BCG
TÓPICA COMO TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES Y PLANAS**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

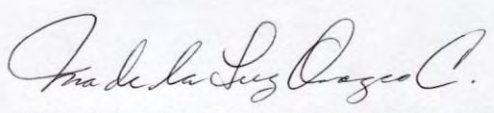


**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

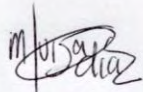
**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. CAROLA DURÁN MCKINSTER
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. MARÍA DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS
TUTOR DE TESIS**



**M. EN C. LUISA DÍAZ GARCÍA
COTUTOR METODOLÓGICO**

INDICE

RESUMEN	1
MARCO TEÓRICO	2
Antecedentes	2
Justificación	4
Planteamiento del problema	5
Objetivo	6
Hipótesis	6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
Diseño del estudio	7
Población	7
Criterios de selección	8
Variables	9
Tamaño de la muestra	9
Procedimientos del estudio	10
Análisis estadístico	13
Consideraciones éticas	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS	31
ANEXOS	35

RESUMEN

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE BCG TÓPICA COMO TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES Y PLANAS

Morán Villaseñor E, * Orozco-Covarrubias ML, ** Días García L, ***

*Residente de Dermatología Pediátrica

**Tutor de Tesis

***Cotutor de Tesis

Introducción: Las verrugas virales (vulgares, planas, genitales y plantares) son causadas por el virus del papiloma humano (VPH), del que se han identificado más de 100 tipos, algunos con potencial maligno. La prevalencia en niños varía del 3 al 24%, afecta a ambos géneros en todas las razas y aumenta en la edad escolar alcanzando su pico máximo en la adolescencia. Las verrugas virales son contagiosas pueden ser dolorosas y constituyen un problema de salud que afecta la calidad de vida por lo que son un motivo frecuente de consulta en búsqueda de tratamiento.

Objetivo: Conocer la eficacia y seguridad de la BCG tópica en el tratamiento de verrugas vulgares y planas en comparación con ácido salicílico y placebo en población pediátrica.

Material y métodos: Se trata de un estudio clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, prospectivo, comparativo y longitudinal en el que se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con BCG tópica en comparación con ácido salicílico y placebo de verrugas vulgares y planas en población pediátrica. El estudio se realizó en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Resultados: Se incluyeron 108 pacientes, 59 (55%) de género femenino y 49 (45%) del género masculino. La mediana de edad es 9.95 años (3.75 a 17.4 años). Una vez corroborados los criterios de inclusión se aleatorizaron en 3 grupos: Grupo A, 36 pacientes; Grupo B, 36 pacientes y Grupo C, 36 pacientes. El 54% (58/108) de los pacientes recibió tratamiento previo. El 70% (75 pacientes) son verrugas vulgares. La distribución es en 1 segmento corporal en 76 pacientes (70%). La localización más frecuente es manos (62%). El 56% de los pacientes (60) tienen entre 1 y 5 lesiones. El tamaño de las lesiones es de 1 a 70 mm (mediana 4.5mm). El tiempo de evolución de las lesiones es de 7 días a 48 meses (mediana 12 meses). El 26% de los pacientes (28) refirió algún síntoma al momento de su inclusión.

Conclusiones: El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la BCG tópica en el tratamiento de verrugas vulgares y planas en comparación con ácido salicílico y glicerina. Los resultados en nuestro estudio de los pacientes incluidos en el análisis estadístico no demostraron la efectividad en términos de respuesta completa a la BCG ni la ausencia de efectos secundarios referidos en la literatura. Es importante considerar que Encontramos respuesta al tratamiento en los 3 grupos, el ácido salicílico fue el más efectivo. En conclusión, este estudio demuestra la eficacia y seguridad de los dos compuestos activos, ácido salicílico y BCG, así como del placebo en el tratamiento tópico de las verrugas virales en niños.

Palabras clave: Verrugas virales, BCG, ácido salicílico, glicerina, niños.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

Las verrugas virales (vulgares, planas, genitales y plantares) son causadas por el virus del papiloma humano (VPH). El VPH es un virus ADN del que se han identificado más de 100 tipos, infecta epitelios estratificados queratinizados y no (piel y mucosas). Algunos tipos tienden a causar enfermedad en un sitio en particular, sin embargo, cualquier tipo puede estar en cualquier sitio. Los tipos 6, 11, 16, 18, 31 y 35 se han relacionado con transformación maligna (1-3).

La prevalencia de las verrugas virales en la población general se calcula alrededor del 7-10% (4). En niños varía del 3 al 24% en estudios publicados lo cual se explica por factores relacionados con las muestras, poblaciones, diseño de los estudios, etc. En general se acepta que afectan a ambos géneros en todas las razas y que la prevalencia aumenta en la edad escolar alcanzando su pico máximo en la adolescencia para disminuir en etapas posteriores de la vida (5-7). En el servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría las verrugas virales ocupan el lugar número 6 en pre escolares (139/ 2895, 5%), el número 1 en escolares (480/ 3684, 13%) y el número 2 en adolescentes (190/ 1533, 12%) dentro de las diez dermatosis más frecuentes (8).

Las verrugas vulgares son neoformaciones rugosas, hiperqueratósicas, de unos milímetros a 1 centímetro o más, aisladas o confluentes, una o múltiples. Predominan en dorso de manos, pero pueden estar en cualquier

zona. Generalmente son asintomáticas excepto en aparato ungueal que suelen causar dolor y causar distrofia. Las verrugas planas son neoformaciones lisas de diferentes formas y color variable, de 1 a 5 milímetros, unas cuantas hasta cientos. Predominan en cara. Presentan característicamente el fenómeno de Koebner. En ambos casos el diagnóstico es clínico y rara vez se confunden con otras dermatosis (9).

Las verrugas virales pueden resolverse espontáneamente sin dejar huella en semanas o meses, sin embargo, pueden persistir por años (10). Si bien el grado de contagiosidad es menor en verrugas vulgares y plantares, aunque no se ha establecido del todo pueden ser dolorosas y constituyen un problema estético que afecta la calidad de vida al interferir en las relaciones interpersonales (9,11) razones por las cuales son un motivo frecuente de consulta en búsqueda de tratamiento.

La terapéutica de las verrugas virales implica la destrucción física de las mismas buscando la respuesta inmune del huésped que elimine el VPH. Ninguno de los tratamientos empleados hasta ahora es específicamente antiviral (9). Las modalidades terapéuticas (12) se pueden dividir en:

- 1.- Métodos destructivos físicos o químicos, dentro de los que se encuentra el ácido salicílico que es la terapia mejor probada en niños y adultos con tasas de curación de 75% vs 48% en controles (7).

- 2.- Fototerapia, diferentes modalidades de destrucción térmica no selectiva.

- 3.- Inmunoterapia, modalidad terapéutica que incluye el uso de BCG y que plantea la ventaja de la eliminación de las verrugas virales distantes a las tratadas (12-14). La BCG se ha usado en forma intralesional en verrugas virales con respuesta completa del 39.7% (14), su uso tópico ha sido

fundamentalmente en verrugas genitales (condiloma acuminado) con resolución completa entre 20 y 80% (15-17). Salem et al (18) en 2013 encontró resolución completa en 65% de verrugas vulgares y 45% en verrugas planas (grupo de 37 niños 19 y 18 respectivamente) vs 0% en el grupo control (placebo 34 niños), sin efectos adversos. Sus resultados plantean una modalidad inmunoterapéutica inocua para verrugas virales en niños sin embargo debe ser validada la efectividad de la BCG por si misma ya que dichos autores utilizaron una mezcla con ácido salicílico que si bien no afecta la viabilidad de la BCG (16) si pone en duda su efectividad dada la efectividad probada del ácido salicílico en verrugas virales (19).

4.- Antimitóticos, agentes que interfieren en la síntesis de DNA o RNA en las células infectadas.

5.- Otros, dentro de los que se encuentran sustancias inactivas (placebo) con resolución completa entre 5 y 73% vs 12 y 65% para el resto de los tratamientos (19).

Justificación

En el servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría las verrugas virales están dentro de las primeras 10 causas de consulta: ocupan el lugar número 6 en pre escolares (139/ 2895, 5%), el número 1 en escolares (480/ 3684, 13%) y el número 2 en adolescentes (190/ 1533, 12%) dentro de las diez dermatosis más frecuentes (8).

Hasta el momento no existe un tratamiento definitivo para verrugas virales, ninguna terapia cura todas las verrugas lo que explica la diversidad de modalidades terapéuticas para esta enfermedad. El tratamiento ideal debe ser seguro, indoloro y no aumentar la morbilidad. Teniendo en cuenta lo anterior consideramos de interés realizar el presente estudio para corroborar la efectividad de BCG tópica en verrugas vulgares y planas ya que los autores no encontraron efectos adversos, sin embargo, la aplicaron mezclada con ácido salicílico al 42.8% y la efectividad podría estar dada por este último. Demostrar la efectividad de la BCG tópica en verrugas virales, así como su seguridad representaría un avance fundamental en un problema de salud infeccioso, reflejándose en la calidad de vida de los niños y sus papás, constituyendo además un ahorro en tiempo y recursos tanto para los pacientes como para nuestra institución.

Planteamiento del problema

Las verrugas virales (vulgares, planas, genitales y plantares) son causadas por el virus del papiloma humano (VPH), del que se han identificado más de 100 tipos, algunos con potencial maligno. La prevalencia en niños varía del 3 al 24%, afecta a ambos géneros en todas las razas y aumenta en la edad escolar alcanzando su pico máximo en la adolescencia.

Las verrugas virales son contagiosas, pueden ser dolorosas y constituyen un problema de salud que afecta la calidad de vida por lo que son un motivo frecuente de consulta en búsqueda de tratamiento. Dentro de las múltiples opciones terapéuticas para verrugas virales no existe hasta el momento una

que sea universalmente efectiva y segura. La realización de un estudio hecho en una institución como la nuestra con rigor metodológico que demuestre la efectividad y seguridad de la BCG en el tratamiento de verrugas virales es fundamental.

Objetivo

Conocer la eficacia y seguridad de la BCG tópica en el tratamiento de verrugas vulgares y planas en comparación con ácido salicílico y placebo en población pediátrica.

Hipótesis

La aplicación tópica de BCG es efectiva y segura como tratamiento de verrugas vulgares y planas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, prospectivo, comparativo y longitudinal.

Población objetivo

Niños con verrugas vulgares o planas.

Población elegible

Niños con verrugas vulgares o planas vacunados con BCG que acudieron a la consulta del Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos géneros hasta 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico clínico de verrugas vulgares o planas.
- Pacientes sin tratamiento en el último mes.
- Pacientes vacunados con BCG.

Criterios de exclusión

- Pacientes con historia de hipersensibilidad a BCG.
- Pacientes con patologías que determinaran alguna alteración en la respuesta inmune.
- Pacientes con historia de alergia a glicerina y/o ácido salicílico.
- Pacientes que no firmaron el consentimiento informado.

Criterios de eliminación

- Pacientes que presentaron alguna reacción severa a alguno de los 3 preparados.
- Pacientes que no cumplieron con el tratamiento.
- Pacientes que decidieron abandonar el estudio.

Variables

Ver anexo 1.

Tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra con base a los resultados publicados por Salem et al, (18). Usando el método de comparación de proporciones y considerando para el cálculo una alfa de 0. un poder del 0.90, la proporción de cura del primer grupo (BCG) 0.06330 y para el segundo grupo (ácido salicílico) 0.2260. Dando como resultado 34 pacientes por grupo, considerando que son 3 grupos serían un total de 102 pacientes considerando las posibles pérdidas en el seguimiento (+10%) se incluyeron 108 pacientes en el estudio.

108 niños (36 niños fueron aleatorizados a uno de tres grupos)

Grupo A: recibieron placebo (glicerina)

Grupo B: recibieron BCG

Grupo C: recibieron ácido salicílico

Procedimientos del estudio

Medicamentos

Todos los compuestos fueron de patente de distribución comercial estándar. La glicerina y el ácido salicílico se almacenaron en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría resguardados por el investigador principal; la vacuna contra la tuberculosis era entregada por el proveedor cada semana en un contenedor que la manteniéndola a la temperatura adecuada y evitando su exposición a la luz.

El investigador principal preparaba 3 jeringas cubiertas con aluminio y selladas con papel carbón, etiquetadas como grupo A, grupo B y grupo C las cuales eran entregadas al tesista dentro del contenedor.

El código sellado de a que correspondía cada jeringa generado por el investigador responsable se abrió hasta la última evaluación del paciente número 108.

La preparación se hacía en un ambiente cerrado sin luz directa, 15 a 20 minutos antes de la hora a la que estaban citados los pacientes.

Para cada aplicación en un consultorio cerrado sin luz directa, se sacaba la jeringa correspondiente del contenedor, el cual se cerraba inmediatamente; la jeringa se regresaba al contenedor en el momento mismo que se terminaba la aplicación.

Al terminar la aplicación de los compuestos cada semana, el investigador responsable entregaba el sobrante al Departamento de Medicina Comunitaria

del Instituto Nacional de Pediatría para su desecho de acuerdo a la forma habitual.

El tesista fue responsable de la aleatorización de los pacientes, aplicación del tratamiento, seguimiento y vigilancia de los pacientes.

Aleatorización

El investigador responsable de la aleatorización generó en base a una tabla de números aleatorios el grupo al que correspondía cada paciente, de acuerdo al orden cronológico en que llegaban los pacientes.

Pacientes

1. Una vez que se verificó que el paciente a tratar cumplía con los criterios de inclusión se le(s) explicaba (papás o tutor) ampliamente las características del estudio y la forma de aplicar el tratamiento asignado, solicitando la firma del consentimiento informado y asentimiento informado cuando correspondía.
2. Se realizaba la evaluación inicial (historia clínica y exploración física completas) consignando los datos especificados en la hoja de recolección de datos (Anexo 2).
3. Se aplicaba micropore alrededor de las lesiones a tratar antes de aplicar una gota del tratamiento correspondiente sobre las lesiones cubriendo toda la superficie de la verruga y se cubría la lesión con micropore. Se indicaba retirar y lavar el área 2 horas después.

4. Se citaba a los pacientes cada semana para su aplicación del tratamiento hasta obtener respuesta total o hasta un máximo de 12 semanas.
5. Se tomaban controles iconográficos en cada cita si había algún cambio.
6. Se daba una cita de control al mes a todos los pacientes y a los 6 meses después de la aplicación del último tratamiento a los pacientes con respuesta completa.
7. Los pacientes con respuesta parcial, respuesta mínima o sin respuesta se integraban al manejo habitual de verrugas virales de nuestro servicio de acuerdo a la conveniencia de cada paciente en particular.
8. Las evaluaciones iniciales, finales y de control se hacían por dos observadores (investigador responsable y tesista) registrando la ausencia o no de lesiones o efectos adversos.

Efectos adversos

Sistémicos: Dada la forma de aplicación de los medicamentos no se esperaban efectos adversos sistémicos.

Locales: Era posible que se presentaran dermatitis por contacto, sensación de quemadura, irritación perilesional, etc.

En caso de que se presentaran efectos adversos se registraban en la hoja de recolección de datos consignando si fue necesario tomar alguna medida y especificando cual. En nuestro servicio contábamos con lo necesario para tratar los posibles efectos adversos locales.

Resultados

Se consideró:

- Respuesta completa: desaparición total de las lesiones.
- Respuesta parcial: desaparición de más del 50% de las lesiones.
- Respuesta mínima: desaparición menor o igual del 50% de las lesiones.
- Sin respuesta: permanencia de todas las lesiones.

Análisis estadístico

Se ensamblaron dos modelos multivariados el primero para eficacia mediante un modelo de regresión logística politómica teniendo como variable dependiente la variable “respuesta” (de 4 categorías) ajustado por edad, sexo, morfología, tamaño de la lesión, número de las lesiones, síntomas acompañantes, tiempo de evolución, tipo de tratamiento, efectos adversos. Para la inclusión de las variables en el modelo se utilizaron dos criterios, plausibilidad biológica y significancia estadística. El segundo modelo fue para eventos adversos mediante un modelo de regresión logística teniendo como variable dependiente la variable evento adverso (dicotómico) ajustado por respuesta al tratamiento, edad, sexo, morfología, tamaño de la lesión, número de las lesiones, síntomas acompañantes, tiempo de evolución, tipo de tratamiento. Para la inclusión de las variables en el modelo se utilizaron dos criterios, plausibilidad biológica y significancia estadística.

Para evaluar los resultados se utilizó se estadística descriptiva, las variables categóricas se presentan con frecuencias y proporciones, y las variables continuas con medidas de tendencia central y de dispersión.

Para el análisis bivariado se utilizaron pruebas de χ^2 para las variables categóricas (χ^2 de Pearson para las de 2 categorías, y Mantel y Hansen o lineal por lineal, para las de más de 2 categorías). Se hicieron pruebas ANOVA por grupos de tratamiento y las variables continuas.

Consideraciones éticas

Se solicitó consentimiento y asentimiento (en el caso de mayores de 12 años) dando una explicación amplia acerca de los procedimientos del estudio, el tiempo de duración y las molestias que pudiera causar. La participación en el estudio fue voluntaria dando el consentimiento por escrito el padre o madre o tutores y de asentimiento cuando correspondía (Ver anexo 3 y 4).

RESULTADOS

Se incluyeron 108 pacientes en el estudio: 35 en el grupo A, 36 en el grupo B y 37 en el grupo C. El 55% de los pacientes (59) del género femenino y el 45% (49 pacientes) del género masculino. El rango de edad fue de 3.75 a 17.4 años (mediana de 9.95 años). Todos los pacientes presentaron buenas condiciones de salud general. Las comorbilidades encontradas en 10 pacientes (9%) incluyeron: distrofia ungueal, hemofilia A, hipotiroidismo, liquen simple, microtia, obesidad, retraso pondoestatural, rinitis alérgica y nevo sebáceo (en 2 pacientes), las cuales no fueron criterios de exclusión.

El 55% (59/108 pacientes) había recibido tratamiento previo, 83% (49/59 pacientes) una modalidad terapéutica (incluyendo 12 pacientes que reingresaron al estudio: 2 del grupo A, 6 del grupo B y 4 del grupo C). Los tratamientos más frecuentemente utilizados fueron: crioterapia, queratolíticos y retinoides tópicos.

Las verrugas virales se localizaron en 1 segmento corporal en 76 pacientes (70%), en 2 segmentos corporales en 28 pacientes (26%), en 3 pacientes afectaron 3 segmentos corporales (3%) y en un paciente los cuatro segmentos corporales (1%). La localización más frecuente fue en manos (62%) siendo mayormente verrugas vulgares, seguida de cara (25%) en donde predominaron las verrugas planas.

La morfología de las verrugas virales fue: en 75 pacientes (70%) verrugas vulgares, en 26 pacientes (24%) verrugas planas y en 7 pacientes (6%) verrugas vulgares y planas.

El 56% de los pacientes (60) tuvieron entre 1 y 5 lesiones, el 13% de los pacientes (14) entre 6 y 10 lesiones, el 12% de los pacientes (13) entre 11 y 15 lesiones, el 8% de los pacientes (9) entre 16 y 20 lesiones, el 1% de los pacientes (1) 31 lesiones y el 10% de los pacientes (11) incontables, de los cuales 9 correspondieron a verrugas planas.

El tamaño de las lesiones fue de 1 a 70 mm (mediana de 4.5 mm). El tiempo de evolución de las verrugas virales fue de 7 días a 48 meses (mediana de 12 meses).

El 26% de los pacientes (28) refirió algún síntoma al momento de su inclusión (prurito 17 pacientes, dolor 7 pacientes, prurito más dolor 1 paciente, prurito más ardor 1 paciente) o presentó algún signo (sangrado y dolor 2 pacientes).

Todos los pacientes que cumplieron con 10 aplicaciones del tratamiento o con respuesta completa en cualquier momento fueron incluidos en el análisis estadístico (92 pacientes). Los 16 pacientes excluidos fueron eliminados por incumplimiento del estudio.

Las características demográficas y las características clínicas por grupo de los pacientes incluidos en el análisis estadístico se encuentran en la Tabla 1. No se detectaron diferencias significativas en los términos analizados.

Respuesta al tratamiento

La respuesta general al tratamiento se presentó en 42 pacientes (46%). La respuesta fue completa en 19/42 pacientes (45%), parcial en 7/42 pacientes (17%) y mínima en 16/42 pacientes (38%). No se presentó respuesta en 50 pacientes (54%)

La respuesta general por grupo fue del 62% (21/34 pacientes) en el grupo C (ácido salicílico), del 41% (11/27 pacientes) en el grupo A (glicerina) y del 32% (10/31 pacientes) en el grupo B (BCG). La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p < 0.154$).

De los 19 pacientes con respuesta completa 10 (53%) fueron del grupo C, 6 (31%) del grupo A y 3 (16%) del grupo B. La Gráfica 1 muestra la respuesta al tratamiento por grupo.

La respuesta completa al tratamiento se presentó antes de la semana 9 de tratamiento en 10/19 pacientes (53%). Ver Gráfica 2.

Al contrastar la diferencia en el número de lesiones entre la visita inicial y final se encontraron diferencias tanto en el número total de lesiones como en cada uno de los grupos. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos. Ver Tabla 2 y Gráficas 3 y 4.

La respuesta general al tratamiento de acuerdo a la morfología de las lesiones fue del 36% (24/66 pacientes) para verrugas vulgares (13 completa, 3 parcial y 8 mínima) y del 65% (13/20 pacientes) para verrugas planas (4 completa, 3 parcial y 6 mínima). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.04$).

Cuando se contrastó la respuesta al tratamiento entre los pacientes con y sin tratamiento previo no se detectaron diferencias estadísticamente significativas. De los 19 pacientes con respuesta completa, 10 no habían sido tratados.

En 12 pacientes el tratamiento previo fue dentro del protocolo (2 en el grupo A, 6 en el grupo B y 4 en el grupo C). El 33% (4/12 pacientes) tuvieron respuesta completa al tratamiento (3 en el grupo C [inicialmente 1 paciente en el grupo A y 2 pacientes en el grupo B y 1 en el grupo B [inicialmente en el grupo A]).

Efectos adversos

El 49% de los pacientes (45/92) presentaron algún efecto adverso (8 del grupo A, 16 del grupo B y 21 del grupo C) en una o más aplicaciones del tratamiento (35/45 [78%] entre 1 y 3 ocasiones). La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.07$). Los efectos adversos detallados en la Tabla 3, no fueron motivo de eliminación en ningún caso. El manejo fue con medidas generales y emolientes, en los casos con solución de continuidad con antibiótico tópico y compresión.

Seguimiento

El 80% de los pacientes (74/92) acudieron a su cita de control un mes después de terminar el estudio. La respuesta general al tratamiento se presentó en 55 pacientes (60%). La respuesta fue completa en 24/55 pacientes (44%), parcial en 13/55 pacientes (24%) y mínima en 18/55 pacientes (32%).

La respuesta general por grupo fue del 74% (25/34 pacientes) en el grupo C (ácido salicílico), del 52% (14/27 pacientes) en el grupo A (glicerina) y del 52% (16/31 pacientes) en el grupo B (BCG).

De los 24 pacientes con respuesta completa 11 (46%) fueron del grupo C, 7 (29%) del grupo B y 6 (25%) del grupo A.

El 90% de los pacientes (17/19) con respuesta completa al tratamiento acudieron a su cita de control 6 meses después de completar el estudio, todos sin lesiones.

El 51% de los pacientes (47/92) se apegaron 100% al estudio. El 49% de los pacientes (45/92) presentaron algún grado de desapego al estudio: 36% de los pacientes (33/92) no acudieron a una cita, 11% de los pacientes (10/92) no acudieron a 2 citas y 2% (2/92) no acudieron a 3 citas, que era el máximo de veces permitido antes de ser eliminados del estudio.

DISCUSIÓN

Las verrugas virales son una enfermedad dermatológica benigna muy frecuente en niños y a menudo autolimitada. En nuestra casuística la afectación por género, el predominio en escolares y adolescentes (mediana de 9.9 años), la topografía más frecuente (manos, seguida de cabeza y cuello) y el predominio de las verrugas vulgares sobre las verrugas planas; en términos generales está dentro de lo que se ha referido en la literatura (4-7, 20-22).

El número de lesiones, segmentos corporales afectados y tiempo de evolución son parámetros más difíciles de contrastar ya que los estudio controlados a diferencia del nuestro los limitan en sus criterios de inclusión, sin embargo, encontramos que no son tan diferentes a los referidos en estudios demográficos como el de Kuwara et al (21): número de lesiones 90%, 1-31 vs. 98%, 1-49; número de segmentos afectados 70%, 1 segmento vs. 67% un segmento; tiempo de evolución 61% vs. 74% más de 6 meses (nuestro estudio vs. estudio referido).

En verrugas virales las molestias, síntomas y/o signos más frecuentes en orden de frecuencia son: cosmética, dolor, prurito y sangrado; todas con predominio en verrugas vulgares (22), en nuestro estudio no consignamos la molestia cosmética, los síntomas y signos fueron corroborados, sin embargo, en nuestro estudio fue más frecuente el prurito que el dolor. Las

comorbilidades como dermatitis atópica, otras atopías e infecciones entre otras (21) no estuvieron presentes en nuestros niños.

El tratamiento de las verrugas virales en niños es un reto si bien es válida la opción de no tratarlas las posibles repercusiones en la esfera psíquica y social hace que la mayoría de los pacientes busquen tratamiento y la mayoría de los médicos lo prescriban. Sin embargo, la frecuencia del antecedente de tratamientos previos y el número de opciones terapéuticas existentes son un reflejo de la inexistencia de un tratamiento 100% efectivo (21, 23-24).

En el año 2013 Salem et al (18) uso BCG tópica por primera vez vs. solución salina (grupo control) para el tratamiento en verrugas vulgares y planas en niños con respuesta completa en el 65% de los casos de verrugas vulgares y 45% de los casos de verrugas planas vs. cero respuestas en el grupo control. Sin embargo, la BCG la usaron en una pasta con glicerina y ácido salicílico. Estos resultados no han sido corroborados por otros autores hasta donde tenemos conocimiento.

Considerando que el ácido salicílico da tasas de curación de 75% vs 48% en controles (7) y que de acuerdo a algunos autores es el tratamiento de primera elección en niños (23) en este estudio evaluamos la eficacia y seguridad por separado de la BCG, el ácido salicílico y la glicerina. Las características

demográficas y clínicas de los 3 grupos fueron comparables en términos estadísticos ($p > 0.05$) (Tabla 1).

Los resultados en nuestro estudio no demostraron la efectividad altamente significativa en términos de respuesta completa a la BCG encontrada por Salem et al (18). De hecho, encontramos respuesta completa a los 3 tratamientos (53% al ácido salicílico, 31% a la glicerina y 16% a la BCG), siendo mayor al ácido salicílico y menor a la BCG. La diferencia no fue estadísticamente significativa pero incluso fue mayor en el grupo tratado con glicerina que con BCG.

Al considerar la respuesta general (completa + parcial + mínima) la proporción de la respuesta por grupos fue la misma que la mencionada para la respuesta completa.

A diferencia del estudio de Salem et al (18), nuestro estudio tampoco demostró que la respuesta completa al tratamiento sea mayor a más tiempo y aplicaciones no solo en BCG sino a cualquiera de los tratamientos usados (53% respondieron antes de la semana 9).

El número de lesiones final fue menor que el inicial en todos los grupos (Gráfica 3 y 4), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa fue mayor en el grupo tratado con ácido salicílico.

La mayoría de los estudios no hacen una distinción entre verrugas vulgares y verrugas planas ni en el tratamiento ni en la respuesta al mismo. Salem et al (18) encontró que las verrugas vulgares respondieron (respuesta completa) 1.4 veces más que las verrugas planas (65% vs. 45%). Si consideramos la respuesta general (completa + parcial + mínima) de acuerdo al tipo de verruga viral en nuestro estudio podemos decir que la proporción fue inversa 65% de respuesta en verrugas planas vs. 36% de respuesta en verrugas vulgares ($p=0.04$). Sin embargo, la respuesta completa fue exactamente igual: 20% en verrugas vulgares (13/66) vs. 20% en verrugas planas (4/20). La muestra por grupo para este fin es insuficiente para ser analizada estadísticamente.

Al igual que en otros estudios (10, 21, 25), en el nuestro, el antecedente de tratamiento previo, la edad, el género, el número de lesiones y el tiempo de evolución no se asociaron con la respuesta al tratamiento en ninguno de los grupos, como tampoco se asociaron con el tiempo de respuesta en los casos de respuesta completa. No corroboramos que la historia de infecciones en niños y la afectación de más de un segmento corporal afecten el tiempo de respuesta, este último por el tamaño de la muestra en nuestro estudio. Con respecto a la historia de infecciones consideramos que, dada la frecuencia de infecciones en esta etapa de la vida, tendría que definirse cuales y la severidad para ser consideradas factores que modifiquen el tiempo de respuesta al tratamiento de las verrugas virales en niños. En nuestro estudio un criterio de exclusión fue “pacientes con patologías que determinan alguna

alteración en la respuesta inmune” y la historia de infecciones de repetición de moderadas a severas habría sido motivo de exclusión.

De acuerdo a Kuwabara et al (21) el 65% de las verrugas virales en niños se resuelven dentro de los primeros 2 años de evolución y el 80% dentro de los primeros 4 años de evolución, con o sin tratamiento. Podríamos pensar que a mayor tiempo de evolución más posibilidades de respuesta al tratamiento, sin embargo, no obtuvimos mejor respuesta por lo tanto consideramos que no es el factor que explique la diferencia de respuesta entre nuestro estudio y el de Salem et al (18), [menos de 6 meses vs. mediana 12 meses, en nuestro estudio].

Los efectos adversos en nuestro estudio se presentaron en los 3 grupos y fueron los esperados (1, 7, 12, 21), no fue necesario suspender temporalmente el tratamiento, ni fueron motivo de eliminación en ningún caso. El manejo de los efectos secundarios fue fundamentalmente con medidas generales. No nos explicamos la ausencia de efectos adversos en el estudio de Salem et al (18), ni en el momento de la aplicación(es) ni posterior a la misma(s).

Sorprendentemente la respuesta general al tratamiento al mes de seguimiento aumento en relación a la visita final (46% a 60%, 42 vs 55 pacientes). La respuesta general por grupo que más se modifico fue en el grupo tratado con BCG (de 32% a 52%, 10 vs 16 pacientes); la mayor

respuesta general continuó siendo en el grupo tratado con ácido salicílico (74%), sin embargo, el grupo de BCG mostro un aumento de respuesta general e igualo al grupo tratado con glicerina (52%). La respuesta completa en 4/5 pacientes fue en el grupo de BCG, lo cual podría ser un indicador del estímulo al sistema inmune que al final fue capaz de eliminar la infección viral. Dado que la respuesta general por grupo aumento en los 3 grupos la explicación debería ser la misma ya que la respuesta inmune puede desencadenarse por diferentes vías y podemos hipotetizar que dejados sin tratamiento arbitrariamente un mes más la respuesta total se pudo haber concretado en los casos de respuesta parcial y mínima.

En el seguimiento a 6 meses ningún paciente con respuesta completa tuvo recurrencia de las lesiones.

La falta de apego a un tratamiento dado supone un factor determinante de fracaso terapéutico, dadas las características del estudio consideramos que el apego al protocolo fue bueno.

Los tratamientos destructivos de las verrugas virales persiguen exponer al antígeno (virus) para su presentación y en potencia inducir la respuesta inmune ya que es esta la que determina la resolución de las verrugas virales. El uso de inmunoterapia (tópica, intralesional y/o sistémica) busca la resolución no destructiva de las verrugas virales mediante la estimulación

indirecta de la respuesta inmune predominantemente celular. Los estudios de inmunoterapéutica para el tratamiento de verrugas virales enfatizan la curación de lesiones a distancia y olvidan que esta se da también con los tratamientos destructivos, en nuestro estudio no se aplicó el tratamiento a todas y cada una de las lesiones y la respuesta se dio en todas las lesiones cuando fue completa y eventualmente en lesiones no tratadas en las respuestas parciales y mínimas en los tres grupos.

El mecanismo por el cual se da la respuesta inmune capaz de eliminar al virus no se ha establecido del todo, pero se requiere de un sistema inmune integro para el desarrollo de una respuesta de hipersensibilidad retardada. (26) Es posible que el principio sea inflamación inespecífica, la cual puede ser inducida por diferentes mecanismos y explicaría la resolución de las verrugas virales con agentes no inmunoterapéuticos, incluyendo sustancias inertes, como en nuestro estudio y muchos más.

La BCG intralesional se ha usado por años en el tratamiento de verrugas genitales (17,27), su uso tópico en este tipo de verrugas es limitado (15-17) pero con buenos resultados. Su uso intralesional en verrugas extragenitales es más reciente. (28-29) El mecanismo propuesto de la BCG es que incrementa la respuesta celular Th1, aumentando la liberación de citocinas IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, IFN- α , IFN- γ y FNT- α desencadenando una respuesta inflamatoria no específica contra el virus. La estimulación de IL-1 y FNT- α aparentemente regulan a la baja la transcripción de los genes del virus del papiloma humano. (26, 28-29)

Es importante considerar los posibles efectos secundarios del uso de BCG intralesional tanto locales como sistémicos particularmente en áreas endémicas de tuberculosis.

El uso tópico de BCG en verrugas extragenitales ha sido referido como altamente efectivo y seguro (18), los resultados en nuestro estudio no corroboraron ni el grado de efectividad ni la ausencia de efectos secundarios.

CONCLUSIONES

Las características demográficas y clínicas de las verrugas virales (vulgares y planas) en niños fueron las referidas en la literatura a diferencia de las comorbilidades que no fueron encontradas en nuestra casuística.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la BCG tópica en el tratamiento de verrugas vulgares y planas en comparación con ácido salicílico y glicerina. Los resultados en nuestro estudio de los pacientes incluidos en el análisis estadístico no demostraron la efectividad en términos de respuesta completa a la BCG ni la ausencia de efectos secundarios referidos en la literatura. En nuestro estudio el ácido salicílico fue el más efectivo seguido por la glicerina, la BCG fue la menos efectiva. Los efectos secundarios se presentaron en todos los grupos.

La eficacia de los tratamientos usados para verrugas virales (vulgares y planas) va del 32 al 93%, la BCG tópica en nuestro estudio no alcanzó el porcentaje mínimo en términos de respuesta completa y apenas llegó al porcentaje mínimo considerando cualquier tipo de respuesta (completa + parcial + mínima).

Es importante considerar que encontramos respuesta al tratamiento en los 3 grupos, el ácido salicílico fue el más efectivo por lo que nos unimos a otros autores que consideran a este como el tratamiento de primera elección en niños.

Considerando el aumento de la respuesta general y completa en la cita de control de nuestros niños al mes de terminar el tratamiento (sin tratamiento) es posible que se requiera dejar un lapso mayor entre un tratamiento y otro, ya que podría concretarse la resolución de las verrugas virales, particularmente en niños.

En conclusión, este estudio demuestra la eficacia y seguridad de los dos compuestos activos, ácido salicílico y BCG, así como del placebo en el tratamiento tópico de las verrugas virales (no genitales) en niños.

REFERENCIAS

1. Forcier M, Musacchio N. An overview of human papillomavirus infection for the dermatologist: disease, diagnosis, management and prevention. *Dermatol Ther* 2010;23:458–76.
2. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Seminars in Pediatr Infect Dis* 2005;16:306-16.
3. Tyring SK. Human papilloma viruses infection: epidemiology, pathogenesis and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:19–26.
4. Leung L. Recalcitrant nongenital warts. *Aus Fam Physician* 2011;40:40-2.
5. Williams HC, Pottier A, Strachan D. The descriptive epidemiology of warts in British school children. *Br J Dermatol* 1993;128:504–11.
6. Kilkenny M, Merlin K, Young R, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 1. Common, plane and plantar viral warts. *Br J Dermatol* 1998;138:840–5.
7. Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts (Review). *Evid - Based Child Health* 2011;6:1606–92.
8. Ruiz-Maldonado R, Saul A, Ibarra-Durán C, Tamayo- Sánchez L. *Temas de Dermatología Pediátrica* 1a. ed. México: Francisco Méndez Cervantes 1980.
9. Orozco-Covarrubias ML. Verrugas virales en Ruiz-Maldonado R, Tamayo-Sánchez L, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarrubias ML.

Dermatología en la Consulta Pediátrica. Diagnóstico y Tratamiento.
México: Editores de Textos Mexicanos 2008;30:221-8.

10. Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts: A 2-year study. *Arch Dermatol* 1963;87:306–10.
11. Ciconte A, Campbell J, Tabrizi X, et al. Warts are not merely blemishes on the skin: A study on the morbidity associated with having viral cutaneous warts. *Australas J Dermatol* 2003;44:169-73.
12. Boull C, Groth D. Update: Treatment of cutaneous viral warts in children. *Pediatr Dermatol* 2011;28:217–29.
13. Clifton MM, Johnson SM, Roberson PK, Kincannon J, Horn TD. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens. *Pediatr Dermatol* 2003;20:268–71.
14. Sharquie KE, Al-Rawi JR, Al-Nuaimy AA, Radhy SH. Bacille Calmette-Guerin immunotherapy of viral warts. *Saudi Med J* 2008;29(4):589-93.
15. Böhle A, Doehn C, Kausch I, et al. Treatment of recurrent penile condylomata acuminata with external application of Bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1998;160:344–6.
16. Böhle A, Butter H, Jocham D. Primary treatment of condylomata acuminata with viable Bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2001;165:834–6.
17. Metaweia B, El-Nashar AR, Kamel I, Kassem W, Shamloul R. Application of viable bacille Calmette-Guérin topically as a potential therapeutic modality in condylomata acuminata: a placebo-controlled study. *Urology* 2005;65(2):247-50.

18. Salem A, Nofal A, Hosny D. Treatment of common and plane warts in children with topical viable Bacillus Calmette-Guerin. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):60-3.
19. Kwok CS, Gibbs S. Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011;165:233-46.
20. Silverberg JI, Silverberg NB. The U.S. prevalence of common warts in childhood: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2013;133(12):2788-90.
21. Kuwabara AM, Rainer BM, Basdag H, Cohen BA. Children with warts: A retrospective study in an outpatient setting. *Pediatr Dermatol* 2015;32(5):679-83.
22. Ghadgepatil SS, Gupta S, Sharma YK. Clinicoepidemiological study of different types of warts. *Dermatol Res Pract.* 2016;2016:7989817.
23. Gerlero P, Hernández-Martín Á. Treatment of warts in children: An update. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107(7):551-8.
24. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol* 2014;171(4):696-712.
25. Bruggink SC, Eekhof JA, Egberts PF, et al. Natural course of cutaneous warts among primary schoolchildren: a prospective cohort study. *Ann Fam Med* 2013;11:437-41.

26. Nofal A, Salah E, Nofal E, Yosef A. Intralesional antigen immunotherapy for the treatment of warts: current concepts and future prospects. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(4):253-60.
27. Gupta SK. Single dose intralesional immunotherapy with BCG of medically resistant condylomata acuminata of the penis: report of two cases. *Int J Dermatol* 2016;55(5):583-6.
28. Daulatabad D, Pandhi D, Singal A. BCG vaccine for immunotherapy in warts: is it really safe in a tuberculosis endemic area? *Dermatol Ther* 2016;29(3):168-72.
29. Nofal A, Yosef A, Salah E. Treatment of recalcitrant warts with Bacillus Calmette-Guérin: a promising new approach. *Dermatol Ther* 2013;26(6):481-5.

ANEXOS

ANEXO 1

VARIABLES

NÚMERO	VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
1	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta la fecha.	Cuantitativa Continua	Calendario	Meses
2	Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de las personas los animales o las plantas	Cualitativa Nominal Dicotómica		Femenino Masculino
3	Antecedentes personales Patológicos	Antecedentes médicos del individuo	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si No
4	Topografía de las lesiones	Segmento corporal en el que se sitúan las verrugas virales.	Cualitativa Nominal Politómica		Cabeza Tronco Extremidades
5	Morfología de las lesiones	Características físicas de las verrugas virales.	Cualitativa Nominal Dicotómica		Vulgares Planas
6	Tamaño de las lesiones	Dimensiones de las verrugas virales.	Cuantitativa Discreta	Cinta métrica	Milímetros del diámetro mayor
7	Número de lesiones	Número total de lesiones presentes en cada paciente	Cuantitativa Discreta	Numérica	Número (1, 5, 13, etc.)
8	Síntomas acompañantes	Referencia subjetiva de cada paciente de la percepción de los cambios experimentados por su enfermedad.	Cualitativa Nominal Politómica	Interrogatorio	Prurito Dolor Ardor Otro
9	Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde que aparecieron las lesiones hasta la fecha	Cuantitativa Continua	Calendario	Meses
10	Exploración Física	Conjunto de procedimientos que realiza el médico al paciente para obtener datos objetivos (signos) relacionados con las verrugas virales	Cualitativa Nominal Politómica		Sin alteraciones Con alteraciones Tipo de alteraciones
11	Resolución de las lesiones	Desaparición de las lesiones	Cualitativa Ordinal	Escala visual análoga	Completa Parcial Mínima Sin respuesta
12	Efectos secundarios	Acción no deseable al administrar un medicamento	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si No

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ensayo clínico aleatorizado de eficacia y seguridad de BCG tópica como tratamiento de verrugas vulgares y planas.

IDENTIFICACIÓN

Número de paciente _____ Grupo _____

Fecha (d/m/a) _____ Número de expediente _____

Nombre _____

Teléfono _____

Domicilio _____

Edad _____ años _____ meses Fecha de nacimiento (d/m/a) _____

() Género

1 Femenino

2 Masculino

ANTECEDENTES

() Edad de vacuna BCG (días)

() Historia negativa de hipersensibilidad a BCG

() Historia negativa de enfermedades inmunes

() Historia negativa de hipersensibilidad a glicerina y/o ácido salicílico

() Tratamiento previo

1 No

2 Si, especificar _____

() Fecha de última aplicación (d/m/a)

() Exploración física general

1 Sin alteraciones

2 Con alteraciones, especificar (alteración y si fue necesario estudios adicionales, resultados y tratamiento)

DERMATOSIS

() Localización

1 Cabeza

2 Tronco

3 Extremidades superiores

4 Extremidades inferiores

Especificar

sitio

exacto

() Morfología

1 Verrugas vulgares

2 Verrugas planas

() Número total de lesiones

() Tamaño (diámetro mayor de la lesión mayor/menor en mm)

() Evolución (meses)

() Signos y síntomas

1 No

2

especificar _____ Si,

() Control iconográfico

1 Si

2

causa _____ No,

() Aplicación de tratamiento

1 Si

2

causa _____ No,

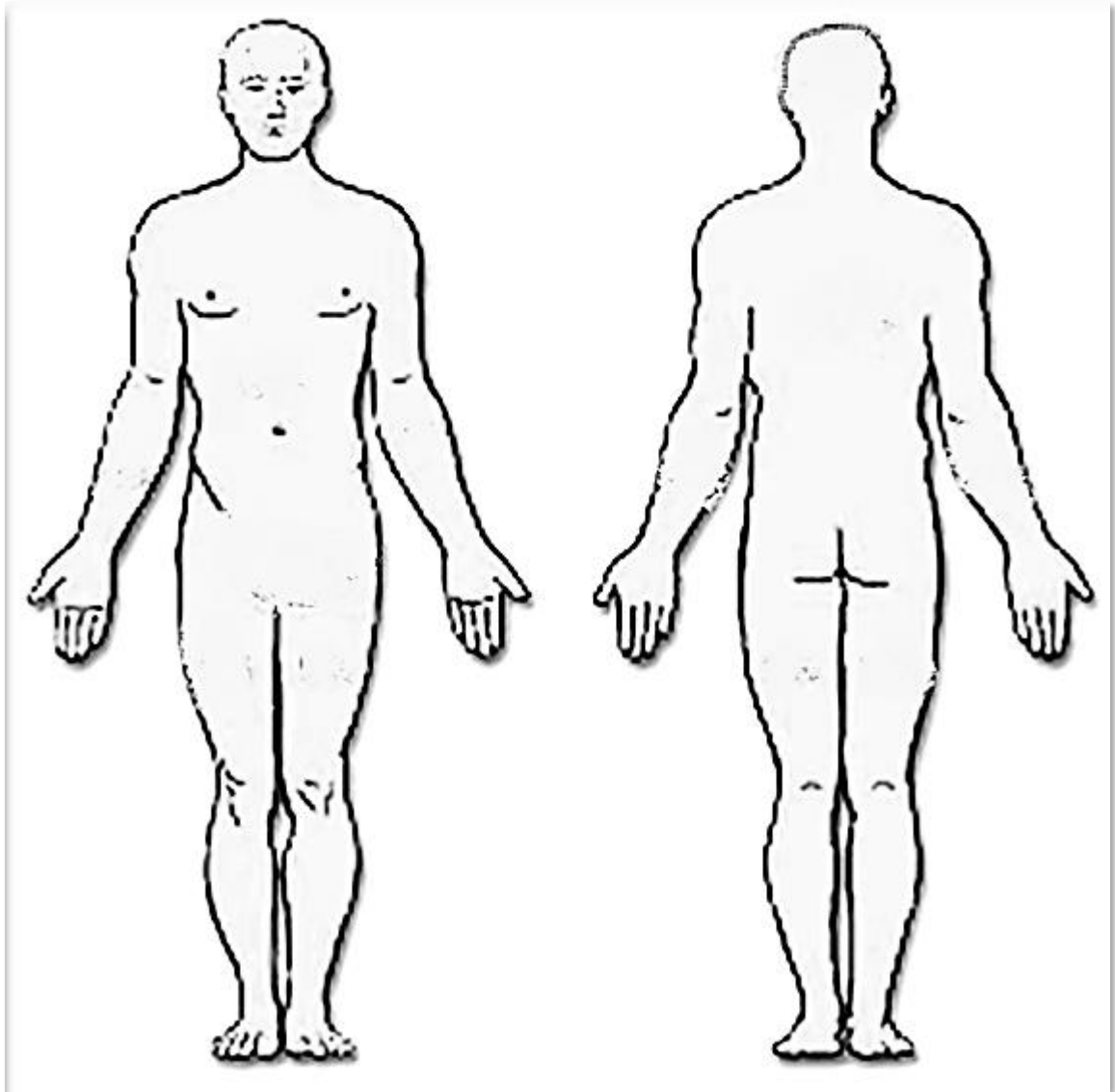
SEGUIMIENTO

SEMANA 1	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____
SEMANA 2	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____
SEMANA 3	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____
SEMANA 4	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____
SEMANA 5	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____
SEMANA 6	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____

SEMANA 7	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____
SEMANA 8	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____
SEMANA 9	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____
SEMANA 10	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____
SEMANA 11	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____
SEMANA 12	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ Número total de lesiones _____ Tamaño (mm >/<) _____ Signos y síntomas 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Efectos secundarios 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Medida tomada 1 No, 2 Si, especificar _____ _____ Aplicación de tratamiento 1 Si, 2 No, motivo _____ _____

VISITA FINAL	Fecha (d/m/a) _____ Semanas de tratamiento _____ Resultado _____ 1 Respuesta completa 2 Respuesta parcial 3 Respuesta mínima 4 Sin respuesta Interrupción definitiva del tratamiento _____ 1 Respuesta completa 2 12 semanas de tratamiento 3 Efectos secundarios 4 Abandono Interrupción temporal del tratamiento 1 No, 2 Si Motivo _____ Tiempo _____
VISITA DE CONTROL (1 mes)	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ () Lesiones 1 No 2 Si Especificar (localización, morfología, número total de lesiones, etc.) _____ _____ _____
VISITA DE CONTROL (6 meses)	Fecha (d/m/a) _____ Control iconográfico _____ () Lesiones 1 No 2 Si Especificar (localización, morfología, número total de lesiones, etc.) _____ _____ _____

Observaciones



ANEXO 3

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

**“Estudio clínico aleatorizado de eficacia y seguridad de BCG tópica
como tratamiento de verrugas vulgares y planas”.**

Nombre del investigador principal
Dra. María de la Luz Orozco Covarrubias

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES O
TUTORES DE MENORES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO**

PARTE 1 Información

Introducción

Soy la Dra. María de la Luz Orozco Covarrubias, dermatóloga pediatra adscrita al Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría y quiero invitarlos a participar en este estudio debido a que su hijo(a) tiene verrugas virales. La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Le pido que lea detenidamente la siguiente información y haga todas las preguntas acerca de cualquier cosa que no esté clara antes de decidir si quiere o no participar. En caso de aceptar participar en el estudio usted(es) puede(n) preguntar cualquier cosa que no esté clara durante el desarrollo del estudio.

Propósito del estudio

Este estudio busca demostrar la eficacia de la vacuna contra la tuberculosis en el tratamiento de las verrugas virales. Si demostramos su efectividad tendremos un mejor tratamiento para el problema de su hijo(a) y de otros niños con la misma enfermedad.

Tipo de intervención de la investigación

Este estudio lo vamos a hacer en nuestro Servicio de Dermatología aquí en el Instituto Nacional de Pediatría y van a participar 108 niños. Consiste en aplicar sobre las verrugas una gota de la vacuna contra la tuberculosis (BCG) o una gota de la solución más usada para verrugas a base de ácido salicílico o una gota de glicerina.

Selección de participantes

Pueden participar en este estudio niños y niñas hasta de 18 años de edad que tengan verrugas virales en los últimos 6 meses y sin tratamiento en los últimos 3 meses que estén vacunados contra la tuberculosis (BCG).

No pueden participar en este estudio niños y niñas con reacción a la vacuna de la tuberculosis (BCG), con alguna enfermedad en sus defensas, con alergia al ácido salicílico o a la glicerina.

Participación voluntaria

La participación de su hijo(a) en el estudio es completamente voluntaria, si usted elige no participar su hijo(a) seguirá siendo atendido de igual manera en el Servicio de Dermatología. Así mismo puede retirarse del estudio en el momento en que usted lo desee sin que afecte la atención que su hijo(a) recibe actualmente en el Instituto Nacional de Pediatría.

Información sobre la vacuna contra la tuberculosis (BCG), el ácido salicílico y la glicerina.

La vacuna contra la tuberculosis (BCG) previene las formas graves de tuberculosis y su hijo(a) ya fue vacunado. Tiene otras propiedades como facilitar que nuestras defensas reconozcan un virus y lo puedan eliminar.

El ácido salicílico destruye las verrugas buscando que nuestras defensas eliminen el virus.

La glicerina es una sustancia inactiva que puede activar nuestras defensas para que eliminen el virus.

Ninguno de los tratamientos para verrugas virales usados hasta ahora es totalmente efectivo, el ácido salicílico es el tratamiento más usado y cura 3 de cada 4 verrugas virales tratadas. La glicerina al igual que otras sustancias inactivas puede curar desde 1 hasta 3 de cada 4 verrugas virales tratadas. Lo que buscamos en este estudio es un tratamiento que sea más efectivo, la vacuna contra la tuberculosis (BCG) cura desde 2 hasta 3 de cada 4 verrugas virales tratadas, pero al facilitar que nuestras defensas reconozcan al virus tendría la ventaja de eliminar todas las verrugas virales, no solamente en las que se aplique el tratamiento.

Los productos que usaremos son productos de patente de distribución comercial estándar. Los costos de los medicamentos y lo necesario para su aplicación los cubrirán los investigadores.

La aplicación de cualquiera de los 3 productos sobre las verrugas virales no causa dolor y le puede tocar cualquiera de los 3 productos a su hijo(a).

Cualquiera de los 3 productos puede causar enrojecimiento de las verrugas virales. El enrojecimiento puede ser un signo de respuesta al tratamiento. En caso de requerir tratamiento nosotros se lo proporcionaremos.

No es esperado que se presenten otros efectos secundarios ya que la piel en las verrugas virales es más gruesa que la piel sana y los medicamentos se quedan ahí.

Procedimientos y protocolo

1. Si usted consiente que su hijo(a) participe en este estudio, revisaremos su piel, registraremos las verrugas virales y les tomaremos una fotografía.
2. Aplicaremos vaselina alrededor de las verrugas virales para proteger la piel sana.

3. Aplicaremos una gota del tratamiento correspondiente a cada verruga viral, dejaremos secar de manera natural y lavaremos 2 horas después.
4. Aplicaremos el tratamiento cada semana hasta obtener la curación o hasta un máximo de 12 tratamientos.
5. Le tomaremos controles fotográficos a las verrugas en cada cita.
6. Le daremos una cita de control 6 meses después de la aplicación del último tratamiento si su hijo(a) se curó, para asegurarnos que no regresaron las verrugas.

Los procedimientos anteriores son de rutina, no son experimentos, la diferencia es que los aplicaremos nosotros para que sea igual para todos los niños y niñas participantes en el estudio.

Beneficios

La atención de su hijo será directa, constante y no deberá pagar consultas ni procedimientos, ni medicamentos.

Incentivos

Atención personalizada, sin tiempos de espera.

Confidencialidad

La información recabada, así como las fotografías que se tomen será confidencial y su publicación será con fines científicos y no se mencionara sus nombres.

Entrega y divulgación de resultados

Le informaremos de los resultados del estudio (sean buenos o malos). Compartiremos los resultados con otros médicos publicándolos en una revista científica o en congresos.

Derecho a negarse y/o retirarse

La participación de su hijo(a) en el estudio es voluntaria. Usted es libre de aceptar o rechazar su participación desde el inicio o puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin perder los derechos que tiene actualmente como paciente del Instituto Nacional de Pediatría y de la atención de sus médicos.

Estoy de acuerdo en que el investigador principal (Dra. María de la Luz Orozco Covarrubias) puede retirar del estudio a mi hijo(a) si no cumplo con mis citas o las indicaciones que me den en beneficio de mi hijo(a).

Alternativas de la participación

Si usted no acepta la participación de su hijo(a) en el estudio o se retira en algún momento se continuará su tratamiento con los métodos usados en el Servicio de Dermatología.

A quien contactar

Si su hijo(a) manifiesta alguna alteración relacionada con el estudio o si tiene preguntas relacionadas con el estudio comuníquese por favor con:

Dra. María de la Luz Orozco Covarrubias, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (10 84 09 00 extensión 1338 o 1359 o 56 69 12 33)

Dra. Guadalupe Leticia Guerrero Ariza, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (10 84 09 00 extensión 1338 o 1359 y/o al 24 31 14 26 86)

Este protocolo ha sido revisado y aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Pediatría, cuya tarea es asegurarle que se protegerá de daños a los participantes en el estudio. Si usted desea puede comunicarse con la Dra. Matilde Ruiz García **(Presidenta del Comité de Ética en Investigación)** al teléfono 10 84 09 00 extensión 1581.

PARTE 2 Formulario de Consentimiento

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio y entiendo que tengo derecho de retirarme del estudio en cualquier momento sin que afecte de ninguna manera el cuidado médico de mi hijo(a)

Nombredelparticipante _____ Fecha _____

NombrefirmadePadreotutor _____ Fecha _____

NombrefirmadelaMadreotutor _____ Fecha _____

Nombrefirmadelinvestigador _____ Fecha _____

(QUE OBTUVO EL CONSENTIMIENTO INFORMADO)

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Testigo 1, nombre y firma _____ Fecha _____

Relación con el participante _____

Dirección _____

Testigo 2, nombre y firma _____ Fecha _____

Relación con el participante _____

Dirección _____

Ha sido proporcionada al otorgante una copia de este documento de consentimiento informado _____

ANEXO 4

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

“Estudio clínico aleatorizado de eficacia y seguridad de BCG tópica como tratamiento de verrugas vulgares y planas”.

Nombre del investigador principal
Dra. María de la Luz Orozco Covarrubias

DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES
PARA NIÑOS(AS) MAYORES DE 12 AÑOS

PARTE 1 Información

Introducción

Soy la Dra. María de la Luz Orozco Covarrubias, dermatóloga pediatra adscrita al Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría y quiero invitarte a participar en este estudio debido a que tienes verrugas virales. Tu participación en este estudio es completamente voluntaria. Te pido que leas detenidamente la siguiente información y nos hagas todas las preguntas de cualquier cosa que no esté clara antes de decidir si quieres o no participar.

Propósito

Este estudio busca demostrar la eficacia de la vacuna contra la tuberculosis en el tratamiento de las verrugas virales. El objetivo es tener un mejor tratamiento para tu enfermedad y para otros niños con la misma enfermedad.

Tipo de intervención de la investigación

Este estudio lo vamos a hacer en nuestro Servicio de Dermatología aquí en el Instituto Nacional de Pediatría y van a participar 108 niños. Consiste en aplicar sobre tus verrugas una gota de la vacuna contra la tuberculosis (BCG) o una gota de la solución más usada para verrugas a base de ácido salicílico o una gota de glicerina.

Selección de participantes

Pueden participar en este estudio niños y niñas hasta de 18 años de edad que tengan verrugas virales en los últimos 6 meses y sin tratamiento en los últimos 3 meses que estén vacunados contra la tuberculosis (BCG).

No pueden participar en este estudio niños y niñas con reacción a la vacuna de la tuberculosis (BCG), con alguna enfermedad en sus defensas, con alergia al ácido salicílico o a la glicerina.

Participación voluntaria

Tu participación en el estudio es completamente voluntaria, si no quieres participar seguirás siendo atendido de igual manera en el Servicio de

Dermatología. Así mismo puedes retirarte del estudio en el momento en que tú lo desees sin que afecte la atención que recibes actualmente en el Instituto Nacional de Pediatría.

Información sobre la vacuna contra la tuberculosis (BCG), el ácido salicílico y la glicerina.

La vacuna contra la tuberculosis (BCG) previene las formas graves de tuberculosis y tú ya fuiste vacunado. Tiene otras propiedades como facilitar que nuestras defensas reconozcan un virus y lo puedan eliminar.

El ácido salicílico destruye las verrugas buscando que nuestras defensas eliminen el virus.

La glicerina es una sustancia inactiva que puede activar nuestras defensas para que eliminen el virus.

Ninguno de los tratamientos para verrugas virales usados hasta ahora es totalmente efectivo, el ácido salicílico es el tratamiento más usado y cura 3 de cada 4 verrugas virales tratadas. La glicerina al igual que otras sustancias inactivas puede curar desde 1 hasta 3 de cada 4 verrugas virales tratadas. Lo que buscamos en este estudio es un tratamiento que sea más efectivo, la vacuna contra la tuberculosis (BCG) cura desde 2 hasta 3 de cada 4 verrugas virales tratadas, pero al facilitar que nuestras defensas reconozcan al virus tendría la ventaja de eliminar todas las verrugas virales, no solamente en las que se aplique el tratamiento.

Los productos que usaremos son productos de patente de distribución comercial estándar. Los costos de los medicamentos y lo necesario para su aplicación los cubrirán los investigadores.

La aplicación de cualquiera de los 3 productos sobre las verrugas virales no causa dolor y te puede tocar cualquiera de los 3 productos.

Cualquiera de los 3 productos puede causar enrojecimiento de las verrugas virales. El enrojecimiento puede ser un signo de respuesta al tratamiento. En caso de requerir tratamiento nosotros te lo proporcionaremos.

No es esperado que presentes otros efectos secundarios ya que la piel en las verrugas virales es más gruesa que la piel sana y los medicamentos se quedan ahí.

Procedimientos y protocolo

1. Si aceptas participar en este estudio, revisaremos tu piel, registraremos tus verrugas virales y les tomaremos una fotografía.
2. Aplicaremos vaselina alrededor de tus verrugas virales para proteger la piel sana.
3. Aplicaremos una gota del tratamiento correspondiente a tus verrugas virales, dejaremos secar de manera natural y lavaremos 2 horas después.
4. Aplicaremos el tratamiento cada semana hasta obtener la curación o hasta un máximo de 12 tratamientos.
5. Le tomaremos controles fotográficos a tus verrugas en cada cita.
6. Si se curan tus verrugas te daremos una cita de control 6 meses después del último tratamiento para asegurarnos que no regresaron tus verrugas.

Los procedimientos anteriores son de rutina, no son experimentos, la diferencia es que los aplicaremos nosotros para que sea igual para todos los niños y niñas participantes en el estudio.

A quien contactar

Si tienes preguntas relacionadas con el estudio comunícate por favor con:

Dra. María de la Luz Orozco Covarrubias, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (10 84 09 00 extensión 1338 o 1359 o 56 69 12 33)

Dra. Guadalupe Leticia Guerrero Ariza, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (10 84 09 00 extensión 1338 o 1359 y/o al 24 31 14 26 86)

Si tienes dudas sobre tus derechos puedes comunicarte con la Dra. Matilde Ruiz García, Presidenta del Comité de Ética en Investigación, del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10 84 09 00 extensión 1581.

Derecho a negarte y/o retirarte

Tu participación en el estudio es voluntaria. Eres libre de aceptar o rechazar tu participación desde el inicio o puedes retirarte del estudio en cualquier momento, sin perder los derechos que tienes como paciente del Instituto Nacional de Pediatría.

Confidencialidad

Solamente las doctoras que participamos en el estudio conoceremos tus datos y las fotografías de tus verrugas. Los resultados los daremos a conocer en una publicación con fines científicos o en congresos médicos sin mencionar tu nombre. Tú puedes conocer los resultados del estudio cuando lo terminemos.

Al firmar a continuación acepto que:

1. He leído este formato de asentimiento
2. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y estas han sido contestadas
3. Mi participación en el estudio es voluntaria
4. Acepto formar parte del estudio con los procedimientos indicados
5. Sé que puedo negarme a participar y retirarme cuando yo quiera
6. Si no sigo las indicaciones de mi médico, me pueden retirar del estudio, sin que esto afecte la atención médica que necesite.

Nombre y firma del participante _____ Fecha _____

Nombre y firma del investigador _____ Fecha _____

(QUE OBTUVO EL ASENTIMIENTO INFORMADO)

He sido testigo de la lectura del documento de asentimiento por el potencial participante y el niño(a) ha tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Confirmando que el niño(a) ha dado asentimiento libremente.

Testigo 1, nombre y firma _____ Fecha _____

Relación con el participante _____

Dirección _____

Testigo 2, nombre y firma _____ Fecha _____

Relación con el participante _____

Dirección _____

ANEXO 5

Tabla 1

Características demográficas y clínicas por grupo

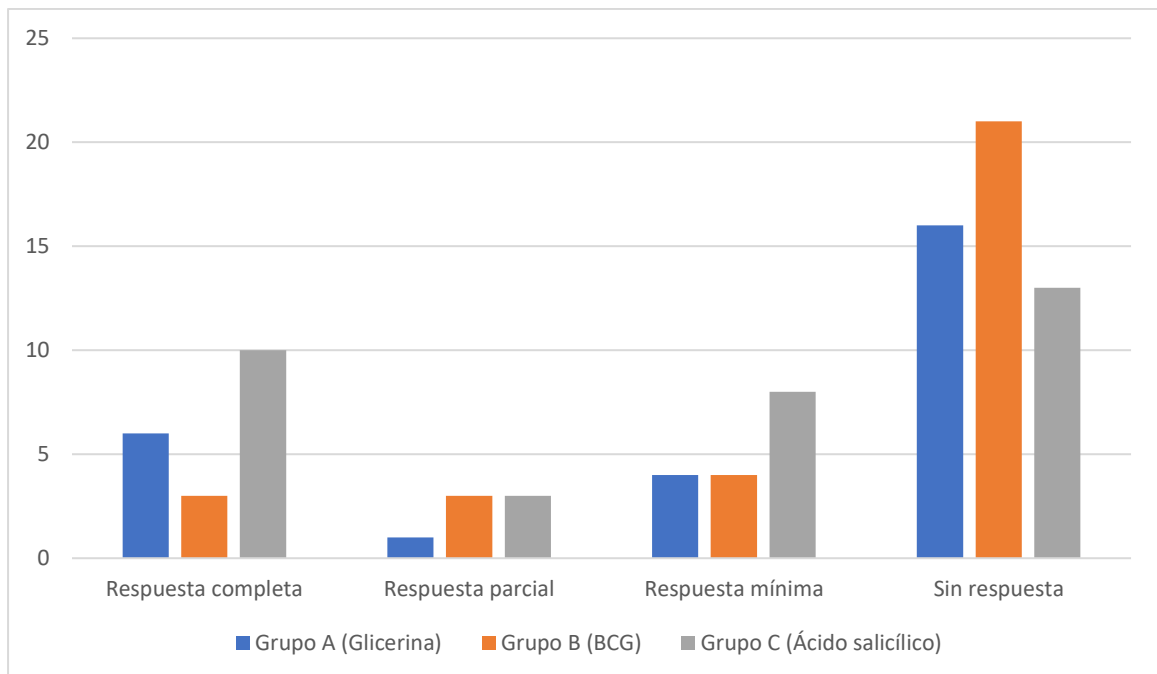
	Grupo A (Glicerina) <i>n</i> = 27	Grupo B (BCG) <i>n</i> = 31	Grupo C (Ácido salicílico) <i>n</i> = 34	<i>P</i>
Edad promedio en años, \bar{x} (DE)	11 (2.9)	10 (3.5)	10.2 (4)	0.512*
Género, <i>n</i> (%)				0.585**
Femenino	13 (48%)	19 (61%)	19 (56%)	
Masculino	14 (52%)	12 (39%)	15 (44%)	
Topografía, <i>n</i> (%)				0.129**
Cabeza	1 (4%)	6 (19%)	7 (21%)	
Extremidades superiores	16 (59%)	16 (52%)	15 (44%)	
Cabeza y extremidades superiores	5 (18.5%)	4 (13%)	7 (21%)	
Otras topografías	5 (18.5%)	5 (16%)	5 (14%)	
Tipo de lesiones, <i>n</i> (%)				0.462**
Vulgares	19 (70%)	21 (68%)	26 (76%)	
Planas	5 (19%)	9 (29%)	6 (18%)	
Planas y vulgares	3 (11%)	1 (3%)	2 (6%)	
Número de lesiones, mediana (RIQ)	4 (2-12)	4 (2-9)	4.5 (2-12)	0.995*
Diámetro lesión mayor en mm, \bar{x} (DE)	9.8 (13.1)	6.7 (4.5)	5.3 (3.4)	0.079*
Tiempo de evolución en meses, mediana (RIQ)	12 (6-18)	12 (4.5-18)	7.5 (4.5-24)	0.914*
Tratamiento previo, <i>n</i> (%)				0.817**
Si	14 (52%)	21 (68%)	19 (56%)	
No	13 (48%)	10 (32%)	15 (44%)	

*ANOVA de un factor, **Chi-cuadrada

\bar{x} =media, DE=desviación estándar, RIQ=rango intercuartil

Gráfica 1

Respuesta al tratamiento por grupo



Gráfica 2

Semana de la respuesta completa al tratamiento

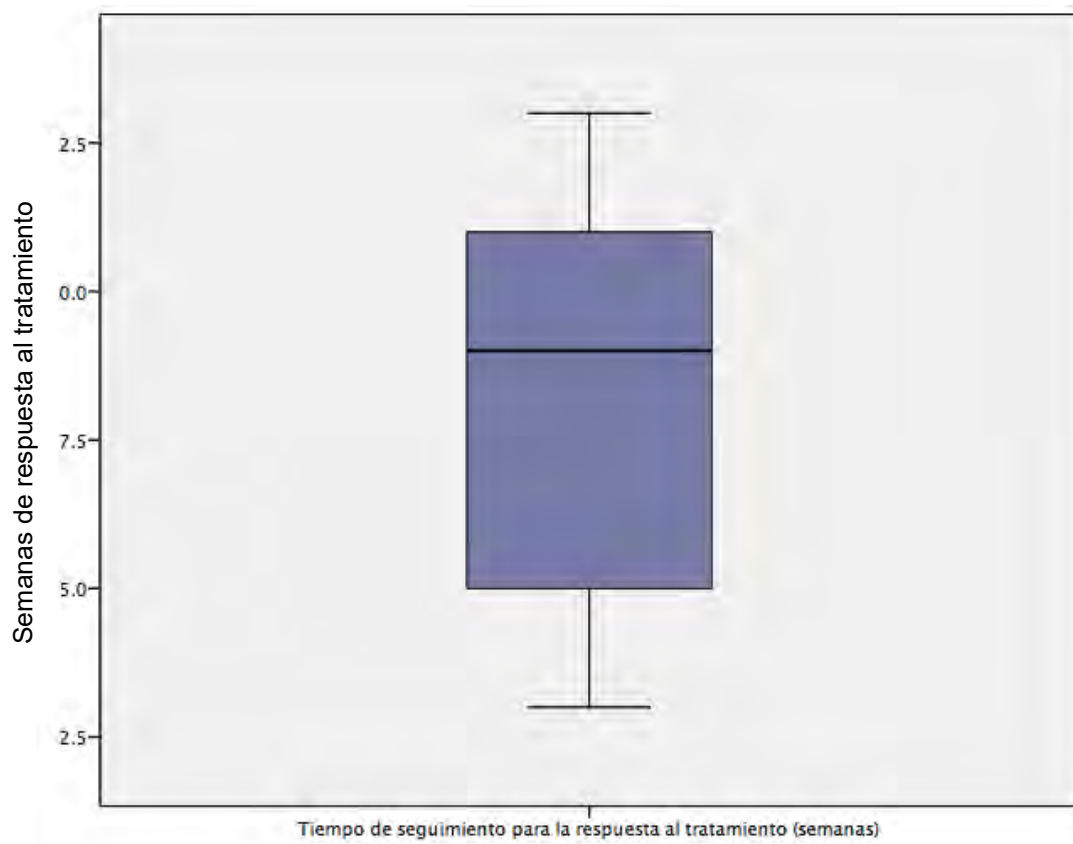


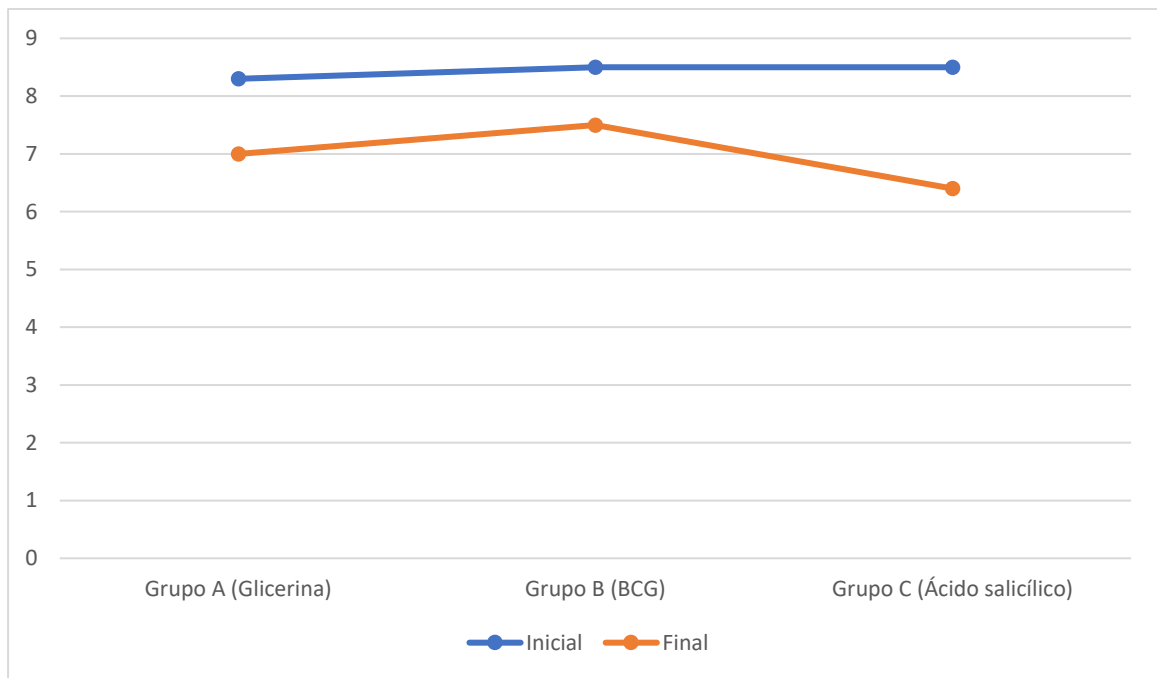
Tabla 2

Número de lesiones inicial vs. final

	Total	Grupo A	Grupo B	Grupo C	<i>P</i>
Inicial, media (DE)	8.5 +/- 9.2	8.3 +/- 8.3	8.5 +/- 9.9	8.5 +/- 9.5	0.995
Final, media (DE)	7.0 +/- 9.2	7 +/- 8.9	7.5 +/- 9.7	6.4 +/- 9.3	0.886

Gráfica 3

Media de número de lesiones inicial vs. final



Gráfica 4

Promedio de disminución de lesiones en cada grupo

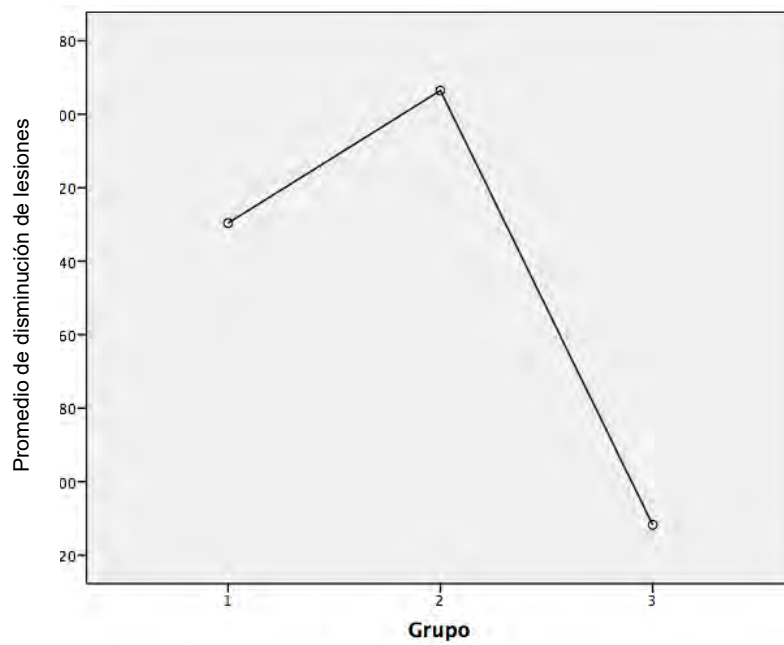


Tabla 3
Efectos adversos

Efecto	Número*	Porcentaje
Eritema	41	38
Dolor/ardor	20	18
Cambio de coloración (hipo/hiperpigmentación)	10	9
Sangrado	8	8
Eritema y dolor	8	8
Prurito	7	7
Edema	3	3
Ampolla	3	3
Eritema y prurito	2	2
Eritema y sangrado	1	1
Formación de costra	1	1
Dermatitis por contacto	1	1
Dolor/ardor y cambio de coloración	1	1
TOTAL	106	100

* Número= a número de veces que se presento