

11212



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

“EFICACIA DE IMIQUIMOD CREMA AL 5 % COMPARADO CON  
CRIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES”

## TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:  
ALMA SUSANA FRAGOSO GUTIÉRREZ

ASESOR:

DRA. LILIANA SERRANO JAEN



**IMSS**

MÉXICO, D.F.

2005

m 344276



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA.**

**"Eficacia de imiquimod crema al 5% comparado con crioterapia en el  
tratamiento de verrugas vulgares".**

Directora de tesis:

Dra. Liliana Serrano Jaén.

Médico de Base del Servicio de Dermatología del CMN Siglo XXI.

Dra. Alma Susana Fragoso Gutiérrez.

Médico Residente de Quinto año de la Especialidad de Dermatología

**DRA. NORMA JUAREZ DIAZ GONZALEZ**

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA**

JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**DRA. LILIANA SERRANO JAEN**

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA  
ASESORA DE TESIS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.  
C.M.N. SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
04 MAY 2005  
IV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

## CONTENIDO

RUBRICAS	2
CONTENIDO	3
INDICE GENERAL	4
AGRADECIMIENTOS	6
DEDICATORIAS	7
RESUMEN	8
LISTA DE ABREVIATURAS	10
LISTA DE FIGURAS, CUADROS Y GRAFICAS	11
INDICE DE ICONOGRAFIAS	12

## INDICE

I. ANTECEDENTES	
Historia	13
Etiopatogenia	14
Epidemiología	16
Manifestaciones clínicas	16
Tratamiento	17
a) Queratolíticos	17
b) Citotóxicos	18
c) Quirúrgico	19
d) Inmunoterapia	19
e) Otros tratamientos	20
f) Crioterapia	
1. Antecedentes	21
2. Mecanismo de acción	21
3. Método de aplicación	22
4. Indicaciones	23
5. Eficacia	23
6. Efectos colaterales y complicaciones	24
g) Imiquimod	
1. Antecedentes	25
2. Mecanismo de acción	25
3. Experiencia clínica	29
II. JUSTIFICACION	32
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
IV. HIPOTESIS	32
V. OBJETIVO	32
VI. MATERIAL Y METODOS	
Diseño del estudio	33
Universo de trabajo	33
Descripción de variables	33
Descripción operativa	33
Selección de la muestra	
Criterios de inclusión	34
Criterios de no inclusión	34
Criterios de exclusión	34
Procedimiento	34
Análisis estadístico	34

VII. CONSIDERACIONES ETICAS	36
VIII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO	36
IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37
X. ANEXOS	37
XI. RESULTADOS	38
XII. DISCUSION	56
XIII. CONCLUSIONES	58

## **AGRADECIMIENTOS**

**A LA DRA. ADRIANA E. ANIDES FONSECA  
POR EL CONSTANTE APOYO RECIBIDO**

**A LA DRA. LILIANA SERRANO JAEN  
POR LA IDEA PARA ESTA TESIS Y POR EL TRABAJO COMPARTIDO**

**AL DR. ALFREDO AREVALO LOPEZ  
POR SUS VALIOSAS Y SIEMPRE ATINADAS OBSERVACIONES**

**AL DR. AARON VAZQUEZ HERNANDEZ  
POR SUS APORTACIONES ESTADISTICAS E ICONOGRAFICAS**

**AL DR. ROBERTO BLANCAS ESPINOSA  
POR SUS ENSEÑANZAS**

**AL DR. LUIS JAVIER MENDEZ TOVAR  
PROFESOR Y COMPAÑERO EN JORNADAS COMUNITARIAS**

**A LA MATEMATICA MARGARITA JIMENEZ VILLARRUEL  
POR SU GRAN AYUDA AL DAR FORMA A NUMEROS Y GRAFICAS**

**A LOS PACIENTES QUE HICIERON POSIBLE ESTE TRABAJO**

## DEDICATORIA

A mi madre.

A mi hija María Fernanda por ser la fuerza que necesito día con día.

A Fernando esencia de mi vida

A mi hermano Ramón por estar siempre.

A Hipatia cómplice y amiga durante estos tres años y los que vengan.

A mis compañeros Guillermo, Giselle, Consuelo, Bertha, Roxana y Adriana por lo que compartimos juntos.

## RESUMEN

### “EFICACIA DE IMIQUIMOD CREMA AL 5% COMPARADO CON CRIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES”

Las verrugas vulgares son neoformaciones epiteliales benignas causadas por papiloma virus, los cuales poseen una doble cadena de DNA circular e infectan las células basales del epitelio y se multiplican en las capas más superficiales y diferenciadas de dicho epitelio.

Las características clínicas de las lesiones dependen principalmente del tipo de virus del papiloma humano (VPH) que cause la infección, hay más de 100, los tipos 1, 2 y 4 están asociados con verrugas vulgares.

Un sistema inmune funcional es necesario para eliminar al VPH de la epidermis, la respuesta inmune ante esta infección es compleja, incluye reducción de células de Langerhans epidérmicas, aparición de queratinocitos HLA-DR+ que liberan FNT-alfa, y una regulación a la alza de ICAM-1, lo que resulta en una infiltración linfocítica CD4+ para mejorar la presentación de antígenos.

Existen numerosos tratamientos para verrugas vulgares, sin embargo ninguno ha mostrado eficacia del 100%.

El propósito de este estudio fue conocer la eficacia de imiquimod crema al 5% medicamento innovador en el tratamiento de verrugas vulgares, comparado con un tratamiento tradicional como lo es nitrógeno líquido.

Se incluyeron 80 pacientes, que dividimos aleatoriamente en 2 grupos de tratamiento, uno con imiquimod y otro con NL, posteriormente se realizaron 2 subdivisiones más en cada grupo para distinguir entre pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos.

A cada paciente del grupo de imiquimod se le proporcionó el medicamento en sobres, para su aplicación de lunes a viernes por la noche, en cura oclusiva. En el grupo de NL, se aplicaban 2 ciclos de congelación de 15" cada 15 días.

Los pacientes fueron evaluados mensualmente durante las 16 semanas que duró el tratamiento y 3 meses posteriores para detectar recidivas.

En el grupo de imiquimod hubo 10 curaciones (25%), con mejoría 7 pacientes (17.5%), sin respuesta al tratamiento 8 pacientes y excluidos 15 (37.5%) los motivos fueron: por abandono del tratamiento o fallecimiento. Los efectos adversos fueron mínimos y tolerables. Y sólo se presentó una recidiva a 3 meses de seguimiento.

Para el grupo de NL hubo 32 curaciones (80%), 2 mejorías (5%) y 6 excluidos (15%). 2 recidivas a 3 meses postratamiento.

El índice de curación en pacientes tratados con nitrógeno líquido fue de 80% vs. 25% con imiquimod, con una  $p < 0.001$ .

En cuanto a los efectos adversos para ambos grupos, estos fueron mínimos y tolerables.

Se encontró que imiquimod crema al 5% es menos eficaz en el tratamiento de verrugas vulgares extraplantares que crioterapia con nitrógeno líquido.

Para el grupo de inmunosuprimidos no hubo diferencias significativas en cuanto al número de curaciones ni recidivas.

Aunque no se pudo comprobar la hipótesis principal es necesario destacar, que estudios como el presente no se encuentran reportados en la literatura, de tal manera, que es innovador y permite confirmar que imiquimod no debe ser tratamiento de primera elección en verrugas vulgares extraplantares, sin embargo puede ser parte del arsenal terapéutico para aquellos casos recidivantes, pues es un tratamiento práctico que el paciente puede aplicar y además es indoloro. Mientras que nitrógeno líquido a pesar de ser un tratamiento antiguo continúa siendo de primera elección en el tratamiento de verrugas vulgares.

## ABREVIATURAS

VPH	virus del papiloma humano
NL	nitrógeno líquido
DNA	ácido desoxirribonucleico
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad (human leukocyte antigens)
FNT-alfa	factor de necrosis tumoral alfa
v.v.	verrugas vulgares
INF	interferón
IL	interleucina
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
TLRs	receptores tipo toll
CPA	células presentadoras de antígenos

## LISTA DE FIGURAS, CUADROS Y GRAFICAS

<b>Figura 1.</b>	El genoma viral	15
<b>Figura 2.</b>	Fórmula química	26
<b>Figura 3.</b>	Mecanismo de acción	27
<b>Figura 4.</b>	Vía de señalización de TLRs compartida con receptor de IL-1	29
<b>Cuadro 1.</b>	Pacientes inmunosuprimidos – etiología	39
<b>Cuadro 2.</b>	Respuesta al tratamiento	42
<b>Gráfica 1.</b>	Distribución según género	43
<b>Gráfica 2.</b>	Distribución por edad	44
<b>Gráfica 3.</b>	Número de verrugas por paciente	45
<b>Gráfica 4.</b>	Resultados	46
<b>Gráfica 5.</b>	Seguimiento a 3 meses (recidivas)	47

## INDICE DE ICONOGRAFIAS

<b>Fotos 1. Manifestaciones clínicas de verrugas vulgares</b>	<b>17</b>
<b>Fotos 2. Paciente inmunocompetente tratado con imiquimod CURACION</b>	<b>48</b>
<b>Fotos 3. Paciente inmunosuprimido tratado con imiquimod MEJORIA</b>	<b>49</b>
<b>Fotos 4. Paciente inmunocompetente tratado con imiquimod CURACION</b>	<b>50</b>
<b>Fotos 5. Paciente inmunosuprimido tratado con imiquimod CURACION</b>	<b>51</b>
<b>Fotos 6. Paciente inmunocompetente tratado con nitrógeno líquido CURACION</b>	<b>52</b>
<b>Fotos 7. Paciente inmunosuprimido tratado con nitrógeno líquido CURACION</b>	<b>53</b>
<b>Fotos 8. Paciente inmunocompetente tratado con nitrógeno líquido CURACION</b>	<b>54</b>

## **I. ANTECEDENTES.**

Las verrugas vulgares son neoformaciones epiteliales benignas de la piel, y mucosas causadas por virus del papiloma humano (VPH), virus pequeños con DNA de doble cadena epidermotrópicos, que pueden desarrollar distintos tipos clínicos de la enfermedad que van desde verrugas vulgares, planas, filiformes, verrugas anogenitales, hasta una forma poco frecuente llamada epidermodisplasia verruciforme. (1)

### **Historia**

Desde la Grecia antigua ya se reconocían las verrugas. Incluso los condilomas acuminados llegaron a considerarse como una forma de sífilis y gonorrea. (2) Existen descritos remedios para curar verrugas desde el comienzo de la era cristiana por ejemplo: "frotar la verruga con una moneda cuando viene un pedigüeño a la puerta, y entregársela como limosna". Lo sorprendente de este tipo de costumbres, es que con múltiples variantes han llegado hasta nuestros días, tal y como lo recuerda Antton Erkoreka, al mencionar que se conoce desde el siglo IV la prohibición de las autoridades de las Galias de frotar las verrugas con una piedra, envolverla en un trapo o similar y tirarla a la vía pública con la esperanza de que quien la recoja se quedara también con la verruga. Por ello, añade José Miguel de Barandiaran, que "si en el camino que conduce a una ermita o santuario se encuentran objetos como rosarios, ropa, etc., no hay que tomarlos, porque tales elementos suelen ser intencionadamente abandonados por los enfermos y por ellos pasa la enfermedad a quien los recoge". (3)

En todo lo anterior subyace el conocimiento empírico de las verrugas como otras muchas enfermedades que son transmitidas de unos a otros por contacto directo. Aunque no fue sino hasta hace poco más de 100 años cuando se demostró la transmisión por inoculación y hasta la mitad del siglo XX cuando se descubrió la etiología viral de las verrugas.

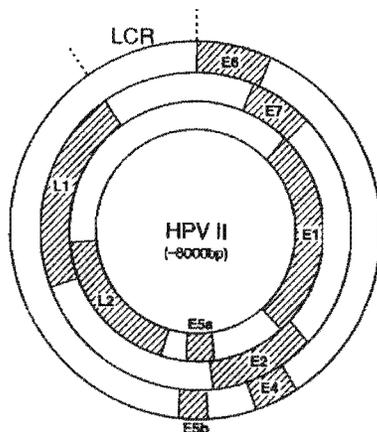
## **Etiopatogenia**

Originalmente se pensaba que un sólo virus era responsable de todas las formas clínicas observadas, pero en la actualidad, gracias a los estudios con DNA recombinante, se han identificado más de 100 diferentes serotipos, la mayoría de los cuales están ligados a lesiones epiteliales específicas. (4)

Estos virus no tienen envoltura y tienen una forma icosaédrica, que contiene una molécula única de doble cadena de DNA circular, con aproximadamente 8 000 pares de bases. Siguen el ciclo clásico de replicación viral: absorción y penetración, transcripción, translación, replicación de DNA, y maduración. Como la mayoría de los virus pequeños deben utilizar el aparato de replicación de DNA del huésped. (5)

El genoma viral puede ser dividido en partes iguales en regiones tempranas (E1 a E7) y tardías (L1 y L2) separadas por una región de control larga de 1 Kb, que contiene los elementos de control transcripcional y el origen de la replicación de DNA viral, los genes virales designados como "tempranos" codifican funciones que son importantes para el establecimiento de la infección y para la iniciación de la replicación del DNA viral. Los genes "tardíos" codifican proteínas de la cápside viral, cuya expresión esta normalmente supeditada a la amplificación del DNA viral. (Figura 1)

Los virus del papiloma humano infectan las células basales del epitelio y se multiplican en las capas más superficiales y diferenciadas de dicho epitelio. La mayoría de las lesiones que causan son benignas aunque existe algún tipo de VPH asociado con malignidad, por lo que epidemiológica y bioquímicamente existen datos para la clasificación de VPH como genotipos de alto o bajo riesgo. (4)



<u>Funciones asignadas</u>	<u>Proteínas virales</u>
Replicación	E1, E2
Transcripción	E2
Proliferación celular (transformación)	E5, E6, E7
Proteínas de la cápside	L1, L2
Ruptura de citoqueratinas	E4

Ann Inter Med 1995;123:368-82.

**Figura 1. El genoma viral**

Existen 4 tipos de verrugas: vulgares, planas, plantares y genitales. La infección por VPH puede ser latente, subclínica o clínica. Las características de las lesiones dependen principalmente del tipo de VPH que causa la infección. Los tipos 1, 2 y 4 están asociados con verrugas vulgares y plantares, los tipos 3, 10, 28 y 41 con verrugas planas. Otros tipos como 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 46 y 47 están relacionados con epidermodisplasia verruciforme, la cual puede progresar en áreas fotoexpuestas a carcinoma epidermoide, especialmente en el caso de VPH 5 y 8. Las infecciones en genitales causadas por VPH son conocidas como verrugas venéreas o condiloma acuminado, frecuentemente causadas por los tipos 6 y 11. (2)

Un sistema inmune completamente funcional es necesario para eliminar al VPH de la epidermis. Esto es evidente en pacientes transplantados e inmunosuprimidos, donde hasta un 77% desarrollan verrugas en algún momento. La respuesta inmune a la infección por VPH es compleja, incluye reducción de las células de Langerhans epidérmicas, aparición de queratinocitos HLA-DR+ que liberan FNT-alfa, y una regulación a la alza de moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), lo que resulta en una infiltración linfocítica CD4+ para mejorar la presentación de antígenos con lo que se podrá obtener la curación de la infección.

## **Epidemiología**

Estudios epidemiológicos han estimado una prevalencia de verrugas vulgares extragenitales entre 0.78% y 22% en la población general, con un pico que se presenta en la adolescencia. (6)

En la consulta dermatológica, las verrugas virales se encuentran entre las 10 primeras causas de atención, afectan tanto a mujeres como hombres y dependiendo de la edad, se observa un determinado tipo de verruga. En los niños son más frecuentes las vulgares; en los adolescentes, las planas y en los adultos plantares y genitales. El principal factor predisponente para la adquisición de verrugas nuevas es la infección previa, hasta 3 veces más que la población general. (6) Los traumatismos favorecen su diseminación, mediante un fenómeno conocido como isomórfico o de Köebner.

## **Manifestaciones clínicas**

La topografía más frecuente es el dorso de manos, codos, rodillas, piernas y antebrazos. Clínicamente se manifiestan como neoformaciones verrugosas del color de la piel o ligeramente hiperpigmentadas, cuando afectan mucosas se observan húmedas y vegetantes; en general no miden más de 1 cm. de diámetro, aunque cuando confluyen varias lesiones pueden formar placas de mayor tamaño (mosaicos).

Otras veces pueden ser planas, del color de la piel y medir pocos milímetros; todas suelen ser asintomáticas, pero en las plantares al ejercer presión pueden causar dolor. (7)



**Foto 1. Manifestaciones clínicas de verrugas vulgares**

El diagnóstico generalmente es clínico, histológicamente, las lesiones muestran hiperplasia epitelial, acantosis irregular e hiperqueratosis marcada, células de vacuolización en el estrato granuloso, puede haber paraqueratosis con inclusiones virales, coilocitos. Los capilares dérmicos pueden ser prominentes y estar trombosados. (7)

El diagnóstico diferencial debe hacerse con nevo verrugoso, cuerno cutáneo, y carcinoma epidermoide principalmente. (7)

La historia natural de las verrugas vulgares muestra curación espontánea en paciente sanos, en rangos hasta del 60% durante los 2 primeros años de que aparece la lesión, la experiencia clínica y los estudios epidemiológicos muestran que en el periodo siguiente de 2 a 10 años dicho rango es menor al 10%, es ahí donde las verrugas vulgares crónicas representan un reto terapéutico, tanto por su resistencia al tratamiento como por el impacto psico-social que provocan. (8)

## **Tratamiento**

El enfoque para el manejo de las verrugas vulgares depende de la edad del paciente, la extensión y duración de las lesiones, el estado inmunológico y el deseo de ser tratado. Las múltiples modalidades terapéuticas reflejan que ninguna es eficaz. (2)

A continuación se describen los métodos usados con mayor frecuencia:

### **a) Queratolíticos**

Se han utilizado múltiples alternativas para el tratamiento de las verrugas vulgares, como queratolíticos, el más utilizado es el ácido salicílico, se emplea en concentraciones variables de 10 a 40%, una presentación comúnmente utilizada y que esta disponible comercialmente en combinación con ácido láctico en concentración al 16.7% en colodión elástico y cuyo mecanismo de acción es promoviendo la remoción de hiperqueratosis y células infectadas, además la reacción inflamatoria acompañante favorece la activación de la inmunidad celular, se emplean principalmente para verrugas vulgares y plantares con efectividad que va del 60 al 80%, a 12 semanas de tratamiento, la cura oclusiva favorece su penetración y eleva los índices de curación. (7)

Otros queratolíticos utilizados son urea al 20-30% en forma oclusiva, combinada con ácido salicílico a concentraciones variables.

## b) Citotóxicos

La podofilina es un agente citotóxico con propiedades antimitóticas. Es más efectiva en las mucosas que en la piel queratinizada por lo que su principal indicación son los condilomas acuminados, aunque se puede emplear en verrugas plantares combinada con ácido salicílico. Se encuentra en el mercado como solución en benzal al 25%, se aplica en toques debiendo lavarse a las cuatro horas para evitar una irritación excesiva. Los tratamientos se repiten semanalmente hasta observar curación clínica. Si bien las lesiones responden inicialmente, el índice de recidivas es alto, de tal manera que la efectividad de la podofilina a largo plazo es muy pobre de alrededor del 20%. Es por ello que se utilizan otras opciones de tratamiento como el combinado con nitrógeno líquido, usándola muy pocas veces como monoterapia. Está contraindicada en el embarazo. (2)

La bleomicina es el nombre genérico para un grupo de antibióticos glicopeptídico-sulfurosos citotóxicos producidos por el *Streptomyces venicillius*. Los primeros reportes de la utilidad de bleomicina en el tratamiento de "tumores benignos virales tipo ADN" son presentados por Mishima y Matunaka en 1972, encontrando una completa curación en un caso de condiloma acuminado y dos casos de verrugas vulgares (v.v.), posterior a la inyección endovenosa de la misma. Fujita, es el primero en usar bleomicina en solución salina al 0,1%, intralesional, en el tratamiento de v.v. obteniendo una curación del 100%. A partir de entonces, diferentes autores han encontrado diversos rangos de curación, variando éstos desde un 63%, en los estudios de Bremmer; 50% para Abbott; 84% reportado por Hudson; hasta un 85,8% encontrado por Rassi et al. Sin embargo, estudios recientes realizados por Munkvad et al, no encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado con bleomicina y el grupo placebo. Este fármaco debe utilizarse con cuidado por la posibilidad de necrosis tisular extensa. (2)

El 5-fluorouracilo por vía tópica ofrece rangos de curación de hasta 45% como monoterapia y combinado con ácido salicílico y ácido láctico, la curación llega hasta un 85%. (15)

#### c) Quirúrgico

Electrofulguración es otra modalidad terapéutica, aunque no es un tratamiento de primera línea, por el riesgo de dejar cicatrices. Sin embargo, en casos seleccionados puede ser útil. Otros métodos quirúrgicos que se pueden utilizar como monoterapia o combinándose con tratamiento tópico son rasurado y curetaje.

Terapia con láser, de éstos el que se utiliza es el láser de dióxido de carbono. El control lateral y en profundidad de la destrucción es mucho más preciso que con los demás métodos disponibles. Se indica en casos rebeldes de verrugas vulgares, periungueales, plantares y condilomas acuminados. En esta última instancia su efectividad se estima en 75%, en realidad solo ligeramente superior a lo conseguido con otras terapias. El alto costo y su todavía escasa disponibilidad son sus principales limitaciones. (10)

#### d) Inmunoterapia

Otras modalidades de tratamiento, descritas hace ya 25 años incluyen sustancias irritantes que actúan como inmunoterapia por contacto al inducir reacciones de hipersensibilidad tipo IV como ácido mono, di o tricloroacético diluidos al 50-80%, el sensibilizante por contacto universal dinitroclorobenceno (11,12), cuyos rangos de curación se elevan hasta 80% tanto en adultos como en niños.

Modificadores de la respuesta inmune como interferón alfa intralesional ha mostrado hasta 56% de curación (11,15), más recientemente imiquimod se ha empleado como inmunomodulador para tratar verrugas vulgares.(11) Se describe ampliamente mecanismo de acción y estudios clínicos sobre este fármaco más adelante.

## e) Otros tratamientos

En algunos estudios se ha investigado la utilidad de inyecciones intralesionales con candidina ( extracto purificado de *Candida albicans*) (13,14) como estimulante del sistema inmunitario, con curación entre 51-72% de las verrugas, en nuestra población Bonilla, Vera, Benuto et al tuvieron índices de curación de hasta 43% con dos aplicaciones de candidina (15), otras variantes terapéuticas son etretinato oral, cantaridina (2), radioterapia, levamisol, terapia fotodinámica (7,16), láser pulsado (16), benzalconio, cimetidina, ésta última, además de sus propiedades antihistamínicas H2, posee actividad inmunomoduladora al inhibir la función de las células T supresoras. Algunos estudios abiertos la señalan como efectiva en el tratamiento de las verrugas vulgares (84% de curación), pero en otros trabajos con metodología doble ciego no ha resultado ser más útil que el placebo.

Se han utilizado incluso métodos psicológicos (hipnosis-relajación) y placebos, la eficacia de estos métodos depende de la habilidad y capacidad de quien lo aplica, con rangos de curación variable que va del 13 hasta el 92%, como lo evidencia el Dr. Morón en su tesis de postgrado realizada en nuestro servicio en 1994 (17).

## f) Crioterapia

### 1. Antecedentes

La crioterapia o criocirugía con nitrógeno líquido es uno de los métodos más antiguos, es seguro, efectivo y tiene diversas aplicaciones, por lo que es de primera elección en el tratamiento de verrugas vulgares. Ha sido utilizado desde 2500 a.C por los egipcios, Hipócrates (460-370 a. C.) ya describía su efecto anestésico; en 1899 en Nueva York, White lo utilizó sumergiendo un hisopo como aplicador, pero es hasta 1960 cuando Zacarian desarrolla un pulverizador que facilita su aplicación.

## 2. Mecanismo de Acción

La criocirugía, es una técnica que utiliza la eliminación de calor de los tejidos a través de la aplicación de frío. Su mecanismo de acción tiene 3 componentes fundamentales: efecto de congelación directo sobre las células, desarrollo de estasis vascular inmediatamente después del procedimiento y una fase de destrucción inmunológica. Aunque estos tres puntos dependen de muchos factores que incluyen el rango de temperatura al aplicarse, el rango de recalentamiento, la concentración de la solución, el tiempo que las células están expuestas a rangos de temperatura entre 0 y - 50 °c y la temperatura más fría obtenida sobre el tejido seleccionado. Se sabe que la congelación lenta produce formación de hielo extracelular mientras que la congelación rápida lleva a la formación de hielo intracelular. La congelación produce necrosis por isquemia al inducir estasis vascular y por la deprivación tisular de oxígeno. Los capilares y arteriolas desarrollan microémbolos dos horas después de la congelación, y 5-8 hrs después ocurre necrosis focal de los vasos sanguíneos. A pesar de que estos cambios son irreversibles y participan en la destrucción de las verrugas los vasos de mayor calibre permanecen patentes y permiten la rápida neovascularización y por consiguiente el recalentamiento tisular. La respuesta inflamatoria local contribuye a la destrucción celular final. (10) Recientemente se ha podido comprobar que la crioterapia induce apoptosis, esta respuesta molecular resulta de gran utilidad especialmente en cáncer de piel pues incrementa la cantidad de células destruidas y con esto se obtiene la mejoría clínica.

Clinicamente lo que se observa inmediatamente después de la aplicación de nitrógeno líquido es eritema con o sin formación de ampolla, 3 a 5 días posteriores a la aplicación suele observarse una fase de costra y finalmente en 1 a 2 semanas caída de la lesión dejando pigmentación residual que puede ser hipo o hiperocrómica y si la quemadura fue profunda formación de cicatriz.

### 3. Método

El nitrógeno líquido tiene una temperatura de congelación de -195.8 grados C. Las técnicas de aplicación de nitrógeno líquido son en forma de aerosol, por congelamiento de pinzas, o con hisopo, aunque esta última tiene desventajas como son un lento congelamiento, limita la profundidad de congelación, posibles escurrimientos y contaminación del contenedor de nitrógeno líquido con partículas virales. Autores como Ahmed y Agarwal postulan en su estudio con 365 pacientes que es igualmente efectiva esta modalidad para curar verrugas vulgares que la aplicación en forma de aerosol. (18)

La técnica para congelar verrugas vulgares es la que a continuación se menciona: es suficiente congelar un margen de 1 a 2 mm de piel normal circundante y aplicar 1 o 2 ciclos de congelación de 10-30 segundos (19), algunas lesiones son particularmente resistentes al tratamiento y requieren un tiempo de congelación más prolongado. (20) La técnica de congelación intermitente permite un mejor control que cuando se utiliza el pulverizador de forma continua, en especial para lesiones pequeñas pues esto limita el radio de congelamiento.

### 4. Indicaciones

La crioterapia es eficaz para tratar un amplio espectro de dermatosis, que incluyen lesiones benignas, premalignas y neoplasias.

En el tratamiento de verrugas vulgares es tratamiento de primera elección, tanto en lesiones únicas como múltiples, en prácticamente cualquier topografía, incluso en aquellos pacientes alérgicos a la anestesia local o con tratamiento anticoagulante o en aquellos pacientes en los que se presume producirán cicatrización deficiente (ancianos, desnutridos, hepatópatas). Para tratar pacientes con VIH, la criocirugía ofrece la ventaja única de ser un procedimiento "libre de sangre", no sólo para el

tratamiento de verrugas vulgares sino también de entidades como molusco contagioso y sarcoma de Kaposi. (10)

La crioterapia con nitrógeno líquido esta contraindicada en tumores que no tienen bordes precisos, pacientes con intolerancia al frío, crioglobulinemia, o con severa aterosclerosis de las extremidades inferiores.

## 5. Eficacia

Los rangos de curación aplicando nitrógeno líquido varían dependiendo de las series que se consulten, por ejemplo aplicando en verrugas de manos y pies, tanto en niños como en adultos, con técnica hisopada cada 3 semanas durante 3 meses, se reportan curaciones de 46-93%, 65% de curación en verrugas de manos a 12 semanas de tratamiento con un sólo ciclo de congelamiento con spray de 10 segundos por sesión, cada 3 semanas. (16,20) El tratamiento combinado con ácido salicílico muestra hasta 67% de curación, y con ácido láctico a 12 semanas 78%. (16)

## 6. Efectos colaterales y complicaciones

Alteraciones de la pigmentación. Debido a que los melanocitos se destruyen a -4 grados centígrados con periodos por debajo de 20 a 30 segundos sólo se sensibilizan produciendo hipopigmentación temporal. La hiperpigmentación es común como reacción postinflamatoria, sobre todo en piernas y espalda.(10)

Cicatrización anormal. Habitualmente es un procedimiento que no deja cicatriz, cuando esta se presenta suele ser hipertrófica especialmente en congelaciones profundas de lesiones malignas, la cicatriz atrófica es rara.

Infección. La incidencia de infección después de congelación es muy baja, por la destrucción de la flora cutánea.

Efectos poco frecuentes. Neuralgia por neuropatía temporal que desaparecen en 3 a 6 meses, insuflación de tejidos blandos, úlceras en mucosas, cambios reactivos (formación de granulomas piógenos, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, queratoacantomas) y alopecia.

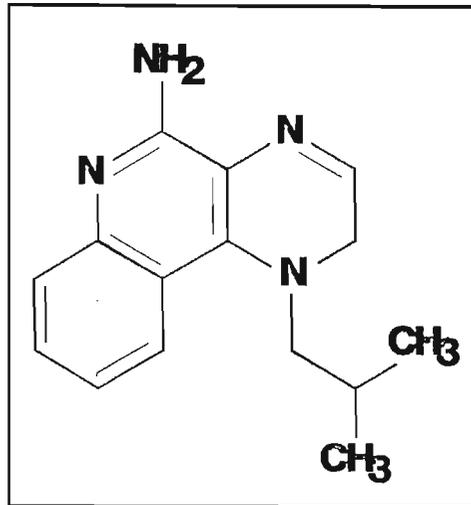
Considerando el perfil de eficacia-seguridad, nitrógeno líquido es considerado como tratamiento de primera elección pues ofrece un amplio espectro de curación como monoterapia, pretratando la lesión con queratolíticos o como tratamiento combinado como agentes queratolíticos o inmunomoduladores.

Ninguno de los tratamientos antes descritos garantiza una curación de la o las verrugas, y muchas veces es difícil separar la remisión espontánea de la efectividad terapéutica de un fármaco.

#### g) Imiquimod

##### 1. Antecedentes

En esta última década, se ha comenzado a utilizar para el tratamiento de lesiones premalignas, cáncer de piel (21,22,23,24) e infecciones virales incluyendo verrugas vulgares y condiloma acuminado, molusco contagioso(21,25), herpes simple, una amina imidazoquinolina (Fig. 2), que es un modificador de la respuesta inmune con potente efecto antiviral y actividad antitumoral llamada imiquimod.(26)



Int J Dermatol 2002;41(S-1):1-2.

**Figura 2. Fórmula Química**

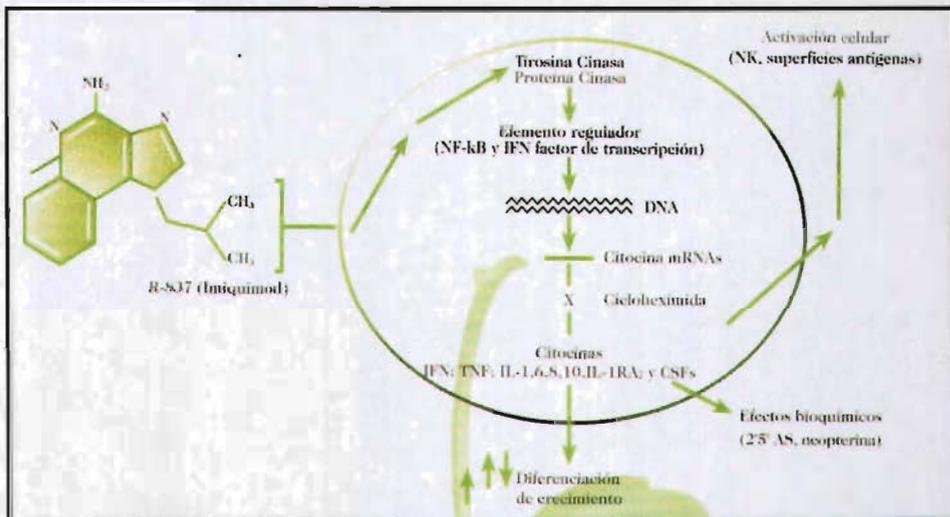
## 2. Mecanismo de Acción

Imiquimod estimula la respuesta inmune innata a través de la inducción, síntesis y liberación de citocinas, incluyendo interferón alfa (INF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), entre otros. (26)

La migración de células de Langerhans hacia los ganglios linfáticos se incrementa 2 horas después de la aplicación de imiquimod. El incremento en las concentraciones de interferón alfa y factor de necrosis tumoral alfa en los sitios de aplicación de imiquimod crema observado en animales de laboratorio es de 1 a 5% 4 horas después de la aplicación. La expresión de numerosas citocinas (IL-6, IL-10, interferón alfa y gama así como FNT alfa) incrementa a las 24 hrs. de aplicación de imiquimod crema.

Imiquimod estimula la expresión de otras citocinas y quimiocinas como IL-1  $\alpha$ , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM), proteína inflamatoria de macrófago – 1 alfa (PIM-1 $\alpha$ ) etc. (26)

Se sabe que las imidazoquinolaminas activan por lo menos 4 tipos diferentes de células presentadoras de antígenos, las células dendríticas, de Langerhans, macrófagos y linfocitos B. Imiquimod induce citocinas que estimula la producción de citocinas del tipo Th1 e inhibe las Th2 a través de la estimulación de monocitos y células dendríticas a través de la producción de INF- $\alpha$ . Esto causa que las células CD4 Th1 produzcan el receptor de IL-12 que a su vez estimula a las CD4 para producir INF- $\gamma$  e IL-2 que son citocinas que, entre otras cosas, activan a las células CD8 para convertirse en citotóxicas y así eliminar las células con neoplasia o infecciones virales. (27) (Fig.3)



Imiquimod. Monografía Científica. 3M. 1999.

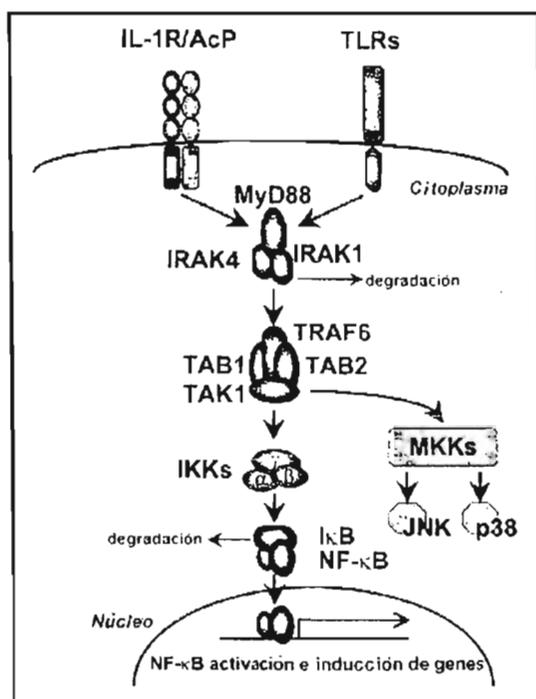
**Figura 3. Mecanismo de acción**

Recientemente se ha descrito en modelos experimentales que el imiquimod y análogos como el resiquimod (R-848) activan a las células del sistema inmune innato a través del receptor tipo toll 7 (TLR-7) en células de ratón y humanas (28); a su vez se ha encontrado que moléculas análogas como el resiquimod activan células humanas a través de TLR7 y TLR-8 (29) que han inducido una respuesta inmunoestimuladora en la piel bien tolerada. (30)

Los TLRs son proteínas transmembrana tipo 1 que tienen una estructura extracelular rica en leucina y un dominio de señalización intracelular altamente homólogo al receptor de interleucina 1. (31) Los TLRs son receptores de la respuesta inmune innata responsables del reconocimiento de múltiples moléculas microbianas y de los adyuvantes utilizados en inmunoterapia y vacunas. Forman parte de un grupo de receptores específicos presentes en la superficie de las células que se les ha denominado de manera general "receptores de reconocimiento de patrón" (PRRs). Los TLRs median el reconocimiento de múltiples moléculas de patógenos como peptidoglicanos (TLR2) (26,30) RNA de cadena doble (TLR3) (32), lipopolisacáridos (TLR4) (33,34), flagelina (TLR5) (33, 35), RNA de cadena sencilla y de cadena doble e imidazoquinolinas (TLR7 y TLR8) (28, 33, 36) ,DNA hipometilado en secuencias repetidas CpG (TLR9) (33,37) entre otros muchos descritos. Este reconocimiento desencadena una cascada de señales intracelulares que activan factores de transcripción, en especial NFκB, activando así la transcripción de genes de citocinas pro y anti-inflamatorias, la activación celular, la expresión de moléculas de clase I y II del MHC y moléculas coestimuladoras, la fagocitosis (33, 38,39) y la internalización del antígeno. Después de la internalización del antígeno por las CPAs, éste es procesado y sus péptidos son unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) para posteriormente ser presentados en la superficie de las células. Así, la activación de las células presentadoras de CPAs es un paso esencial en la inducción de la respuesta adaptativa T-dependiente. En los ganglios, solamente las células dendríticas son capaces de activar linfocitos T, y son consideradas como

adyuvantes naturales, el antígeno también es expuesto a los linfocitos B lo que inicia la respuesta inmune adaptativa. (Figura 4)

Los TLRs se encuentran presentes en casi todos los tejidos, sin embargo las células de la respuesta inmune innata expresan mayor número de estos receptores. TLR-7 y 8 son particularmente expresados por células presentadoras de antígenos como las células dendríticas aunque se ha reportado la expresión diferencial de estos receptores en diferentes poblaciones de células dendríticas. (40)



Scan J Infect Dis 2003;35:555-62.

Figura 4. Vía de señalización de los TLRs compartida con el receptor de IL-1.

De esta forma podemos apreciar la relevancia de la activación del sistema inmune a través de los TLRs durante la respuesta inmune contra diversos patógenos. Los bajos niveles de expresión o la ausencia de la expresión de TLRs así como la expresión de TLRs no funcionales se ha relacionado con susceptibilidad a infecciones como las producidas por *Salmonella* (41), *Legionella* (42), infecciones recurrentes por microorganismos piógenos (43) e infecciones urinarias (44).

Por lo tanto, se reconoce la relación directa entre la presencia y funcionalidad de los TLRs y la eficiencia de la respuesta inmune contra diversos patógenos.

Imiquimod además reduce la recidiva de la infección por VPH, y este efecto perdura 5-6 semanas después de que la terapia ha concluido, este efecto es mediado por el incremento en la respuesta de IL-2 y otros mediadores celulares a la infección por VPH.

El imiquimod pertenece a los fármacos categoría C para el embarazo y sólo debe ser usado en pacientes embarazadas si su beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### 3. Experiencia Clínica

Existe en la literatura médica diversos ensayos clínicos realizados para el tratamiento de verrugas vulgares con imiquimod crema al 5% en el tratamiento de verrugas vulgares, condiloma acuminado y muchas otras dermatosis principalmente de tipo neoplásico, donde se puede corroborar el efecto benéfico de un inmunomodulador, con mínimos efectos adversos locales.

En el estudio realizado por Ulrich se observó mejoría del 56% después de 9.5 semanas de tratamiento con imiquimod crema en pacientes que habían sido multitratados sin obtener curación previa, adultos, de ambos sexos con o sin factores de inmunosupresión. (44) En niños se han observado resultados similares, Grussendorf-Conen y Jacobs trataron un grupo de pacientes adultos sin respuesta a tratamientos convencionales con imiquimod crema al 5% 2 veces al día; la curación se presentó en 27% de los pacientes, la media de tratamiento fue de 19.2 semanas, por lo que los autores proponen que la terapia puede ser más eficaz prolongando el tratamiento hasta 24 semanas o combinándolo con queratolíticos o nitrógeno líquido para reducir la masa de queratinocitos infectados. (8) Hengge et al estudiaron 50 pacientes con verrugas vulgares, a los cuales se les aplicó imiquimod crema al 5% una vez al día durante 5 días de la semana dejando actuar toda la noche, 30% de los pacientes curaron, 26% tuvieron reducción del 50% en el tamaño de la verruga, con mayor respuesta en las lesiones localizadas en tronco (75%), cara (70%), y manos (60%), no así en pies (37.5%), de los 15 pacientes que curaron 4 fueron a la 8ª. semana y 10 en la 12ª. Sin recidivas a las 32 semanas postratamiento. (45)

Harwood et al trataron 15 pacientes inmunosuprimidos con verrugas de manos y pies de más de 18 meses de evolución y sin respuesta a tratamientos convencionales como ácido salicílico, crioterapia, etc., aplicando imiquimod crema al 5% por 24 semanas, 3 veces por semana x 8 semanas, diario por 8 semanas y finalmente diario en cura oclusiva por otras 8 semanas, 36% de los pacientes mostraron mejoría, 21.4% de estos con curación. (46)

Micali et al tratan 15 pacientes con verrugas periungueales recidivantes con imiquimod crema al 5%, diariamente por 16 semanas, obteniendo curación del 80% en una media de 3 semanas (rango 1-6 semanas), sin recidivas a 6 meses de seguimiento. (47)

No hay estudios publicados que comparen a pacientes tratados con imiquimod crema al 5% comparados con terapias convencionales en verrugas vulgares.

## II. JUSTIFICACION.

Por lo mencionado en los antecedentes, consideramos que imiquimod crema al 5% es una buena opción terapéutica para pacientes con verrugas vulgares; esta infección es importante pues numerosos pacientes inmunosuprimidos por enfermedad o tratamientos la padecen, es por eso que se hace necesario buscar nuevas opciones terapéuticas para un problema que tiende a la cronicidad y para el cual no se ha logrado la curación total especialmente si estas opciones son tópicas y no representan riesgos para la salud del que se somete a ellas.

## III . PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1. ¿Imiquimod crema al 5% es útil en el tratamiento de verrugas vulgares?
2. ¿La aplicación de nitrógeno líquido en el tratamiento de verrugas vulgares es más eficaz?
3. ¿Imiquimod crema al 5% presenta menos efectos adversos que la crioterapia con nitrógeno líquido en el tratamiento de verrugas vulgares?

## IV . HIPOTESIS.

### *Hipótesis General.*

Imiquimod crema al 5% es más eficaz que nitrógeno líquido en el tratamiento de verrugas vulgares.

### *Hipótesis Específicas.*

El número de recidivas es menor con el tratamiento a base de imiquimod crema al 5% en verrugas vulgares comparadas con nitrógeno líquido.

Los efectos adversos son menos frecuentes con el tratamiento con imiquimod crema al 5% en verrugas vulgares comparados con el tratamiento con nitrógeno líquido.

## V . OBJETIVO.

1. Comparar eficacia de imiquimod crema al 5% en verrugas vulgares vs. nitrógeno líquido.
2. Medir el tiempo de curación con imiquimod crema al 5% vs. nitrógeno líquido en verrugas vulgares extraplantares.
3. Medir el índice de recidiva postratamiento a 3 meses con imiquimod crema al 5% y crioterapia en verrugas vulgares extraplantares.
4. Evaluar efectos adversos de ambos medicamentos.

## **VI. MATERIAL Y METODOS.**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se realizó estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, aleatorizado. (experimento)

### **UNIVERSO DE TRABAJO.**

Pacientes de cualquier sexo, mayores de 16 años de edad con diagnóstico clínico de verrugas vulgares, que acudieron a la consulta externa de Dermatología del H E CMN S XXI.

### **Descripción de las variables.**

Variable independiente. Imiquimod crema al 5% y nitrógeno líquido.

Variable dependiente. Curación, número de recidivas y efectos adversos de verrugas vulgares tratadas.

### **Descripción operativa.**

Imiquimod es una crema al 5%, de color blanco, sin olor, contiene en la solución ácido isoteárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, vaselina blanca, polisorbato 60, monoestearato de sorbitano, glicerina, goma de xantano, agua purificada, alcohol bencílico, metilparabeno y propilparabeno.

Nitrógeno líquido es una sustancia en estado líquido, que se encuentra a  $-180$  grados centígrados, que se evapora rápidamente a temperatura ambiente, su aplicación puede realizarse mediante 2 técnicas: un contenedor térmico con rociador o bien sumergir un hisopo y embeberlo del líquido para después ser aplicado directamente sobre la lesión a tratar.

Eficacia: Se considerará curación cuando la verruga vulgar haya desaparecido al 100%, mejoría cuando la(s) verruga(s) haya(n) reducido su tamaño en 50% o más y falla terapéutica cuando no exista mejoría o esta sea menor al 50% del tamaño obtenido en la medición inicial.

Inmunosuprimido: paciente que por enfermedad general o tratamiento médico, muestre datos clínicos y/o bioquímicos compatibles con alteraciones en la inmunidad (disminución de la respuesta inmune).

Tiempo de curación: Número de semanas requerido para obtener el máximo beneficio o la curación.

Recidiva: Aquella verruga vulgar que reaparezca en el sitio previamente tratado donde se había observado curación clínica.

Efectos adversos: Signos o síntomas observados clínicamente o referidos por el paciente, como secundarios a la aplicación de imiquimod crema al 5% o nitrógeno líquido.

Pérdida: todo aquel paciente que no acuda regularmente a sus citas.

## SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

El tamaño de la muestra fue de 40 pacientes en cada grupo, subdividiéndolo a la mitad para un grupo de pacientes inmunocompetentes y otro de inmunocomprometidos, esto se calculó con un  $\alpha$ .05 y potencia 80%, calculando una diferencia en la efectividad terapéutica del 20% + 30% de pérdidas.

$$\text{La fórmula : } n = \frac{(z\alpha P_1 Q_1 + z\beta P_2 Q_2)^2}{P_2 - P_1}$$

### Criterios de Selección

#### 1. Criterios de inclusión.

- \* pacientes de cualquier sexo,
- \* inmunocompetentes e inmunosuprimidos excepto infección por VIH,
- \* mayores de 16 años,
- \* con verrugas vulgares, sin tratamiento en el último mes.

#### 2. Criterios de no inclusión.

- \* pacientes menores de 16 años.
- \* mujeres embarazadas,
- \* verrugas anogenitales, plantares y planas,
- \* aplicación de algún tratamiento para verrugas vulgares en los 30 días previos al estudio.

#### 1. Criterios de exclusión.

Pacientes que no acudieron a citas programadas.

Pacientes que no cumplieron con el tratamiento.

### Procedimiento.

Se estudiaron pacientes de cualquier sexo, mayores de 16 años de edad, con verrugas vulgares con o sin tratamiento previo, a cada uno se le realizó estudio clínico que consistió en historia clínica y exploración física (Anexo C), de no existir contraindicación se incluyeron en el estudio y firmando previamente carta de consentimiento informado.

Se formaron 2 grupos de 40 pacientes cada uno, para cada modalidad terapéutica, además se realizaron subgrupos de 20 pacientes cada uno para inmunosuprimidos e inmunocompetentes, distribuidos de la siguiente manera: grupo A inmunocompetentes con imiquimod, grupo B inmunocompetentes con nitrógeno líquido, grupo C inmunosuprimidos con imiquimod y D inmunosuprimidos con nitrógeno líquido, asignados por tabla de números aleatorios, dependiendo de como se presentaban en el Servicio de Dermatología, la topografía de las verrugas vulgares no tuvo relevancia en el proceso de aleatorización. En los grupos A y C el paciente recibió tratamiento con imiquimod crema al 5% (se otorgaba el medicamento en sobres) el cual aplicaba sobre la verruga o verrugas a tratar de lunes a viernes por las noches en cura oclusiva y al día siguiente lavaba el área tratada con agua y jabón de tocador. La aplicación de esta crema se realizó por un periodo de 16 semanas.

Los grupos B y D recibieron tratamiento con crioterapia (nitrógeno líquido), se aplicaron 2 ciclos de 15 segundos cada uno en la(s) verruga(s) vulgar(es) a tratar con aplicación cada 2 semanas hasta la curación, o durante un periodo de 16 semanas, lo que sucediera primero.

A todos los pacientes se les realizó examen clínico inicial para valorar su dermatosis, vaciando la información en una hoja de recolección de datos (anexo B), se evaluaron los siguientes parámetros clínico: topografía, número de lesiones, tamaño (se seleccionó una de las verrugas que fuera la más representativa de todas y se midió su tamaño, tomándose iconografía basal y al término del tratamiento). En cada visita se evaluaron cada uno de los parámetros antes mencionados.

Se consideró curación cuando la verruga vulgar había desaparecido al 100%, mejoría cuando la(s) verruga(s) había(n) reducido su tamaño en 50% o más y falla terapéutica cuando no existía mejoría o ésta era menor al 50% del tamaño obtenido en la medición inicial.

Los efectos adversos se midieron con una escala análoga visual. (anexo B)

#### ANALISIS ESTADISTICO.

Se utilizó el programa SPSS 10 (Statistical Package for the Social Sciences) y las pruebas estadísticas que se aplicaron son: para el tiempo de curación y número de recidivas, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de las variables, las diferencias se estimaron por "t" de Student o U de Mann-Whitney (según corresponda), en el caso de efectos adversos se realizaron tablas de contingencia de 2x2 y las diferencias se estimaron por chi cuadrada. Se considera significativo cualquier valor de  $p < 0.05$ .

## VII . CONSIDERACIONES ETICAS.

Se solicitó consentimiento por escrito de los pacientes que participaron dentro del protocolo de estudio, explicando claramente el objetivo del estudio, sus posibles ventajas y riesgos.

De acuerdo a lo que dicta la Ley General de Salud en nuestro país y la declaración de Helsinki a nivel internacional el proyecto de investigación fue sometido a la consideración del Comité Local de Investigación y del Subcomité de ética.

El estudio se realizó por médicos especialistas en Dermatología que se encargaron de la vigilancia estrecha y de la evolución de cada paciente y en caso de detectar fallas al tratamiento con progresión de la lesión se consideraba otra opción terapéutica.

## VIII . RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

### 1. Humanos.

- 1 Dermatóloga adscrita al Servicio de dermatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.
- 1 Médico residente de Dermatología de 5º. año.

### 2. Materiales.

- Papelería.
- Computadora personal.
- Programa SPSS 10
- Cámara fotográfica reflex o digital
- Imiquimod crema al 5% en sobres.
- Nitrógeno líquido.
- Tanque contenedor de nitrógeno líquido.

### 3. Financieros.

La realización de este trabajo de investigación no representó ninguna erogación adicional para el Instituto Mexicano del Seguro Social, debido a que tenemos imiquimod crema al 5% en el cuadro básico y nitrógeno líquido disponible en el servicio. Tampoco requirió financiamiento externo ni de la industria farmacéutica.

## **IX . CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

Del 1º de julio del 2004 al 31 de octubre del 2004 se realizó reclutamiento de pacientes y seguimiento de los que iniciaron tratamiento. Este último concluyó el 31 de enero del 2005 cuando el último paciente en ingresar al protocolo completó 3 meses postratamiento, con el fin de evaluar posibles recidivas.

A partir del 1º de febrero del 2005 se realizó análisis de los resultados.

## **X . ANEXOS.**

- A. Hoja de consentimiento informado.
- B. Escala análoga visual para efectos adversos.
- C. Hoja de recolección de datos.

## XI. RESULTADOS

Del 1º de abril del 2004 al 31 de enero del 2005, se estudiaron 80 pacientes con verrugas vulgares extraplantares en el servicio de Dermatología del HE CMN SXXI. Se incluyeron 35 hombres con edad promedio de  $36 \pm 13$  años y 45 mujeres con edad promedio  $43 \pm 16$  años (gráficas 1 y 2). El número total de verrugas tratadas fue de 268, las cuales tenían un tiempo de evolución promedio de 29 meses, intervalo de (1 a 240). El número de verrugas por paciente variaba de 1 a 14, con un promedio de 5.71. En 30 pacientes (37.5%) la lesión era única. (gráfica 3) La topografía más frecuente fue en los miembros superiores en 63 pacientes (83.14%), afectando principalmente las manos en un 70.78%. Otros sitios afectados con menor frecuencia fueron los miembros inferiores (9%), cara (6.74%), y tórax (1.12%). Cerca de la mitad de los pacientes 38/80 habían recibido tratamiento previo, la mayoría consistente en la aplicación de nitrógeno líquido (21 casos). Con relación a las causas de inmunosupresión, 25% correspondían a pacientes con transplante renal y el resto a causas diversas como lupus eritematoso sistémico, fascitis eosinofílica, penfigoide ampolloso, micosis fungoides, lipodermatoesclerosis, pénfigo vulgar, etc., quienes reciben como parte del tratamiento de su patología de base, distintos agentes inmunosupresores. (Cuadro 1)

PATOLOGIA	N° DE PACIENTES
TRANSPLANTE RENAL	23
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	1
FASCITIS EOSINOFILICA	1
MICOSIS FUNGOIDE	1
PENFIGOIDE AMPOLLOSO	1
PENFIGO VULGAR	1
LIPODERMATOESCLEROSIS	1

CUADRO 1. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS - ETIOLOGIA

#### IMIQUIMOD

Se incluyeron 16 (40%) hombres y 24 mujeres, con edad promedio de 38 años y un intervalo de 16 - 73 años.

#### INMUNOCOMPETENTES

En este grupo se trataron 61 verrugas, con promedio de 3 verrugas por paciente y un tiempo de evolución promedio de 18.3 meses (1-60), cinco pacientes habían recibido tratamiento previo con NL, dos con ácido salicílico, uno electrocirugía, uno podofilina, uno con extirpación mediante cirugía y en un caso no se especificó tratamiento.

En la respuesta al tratamiento encontramos curación en seis pacientes, mejoría en tres, sin respuesta cuatro y siete fueron excluidos por abandono al tratamiento.

Se presentó una recidiva a los tres meses de seguimiento.

## INMUNOSUPRIMIDOS

Para este grupo se trataron 74 verrugas, con promedio de 3.7 verrugas por paciente, con un tiempo de evolución promedio de 25 meses (1-96). Nueve pacientes habían recibido tratamiento previo con NL, seis ácido salicílico, un paciente fue tratado con fórmula magistral no especificada y otro más remedios caseros.

Los resultado al tratamiento obtenidos fueron: cuatro pacientes curaron, cuatro presentaron mejoría, cuatro sin respuesta al tratamiento y ocho pacientes fueron excluidos , siete por abandono al tratamiento y una paciente falleció por otras causas.

Sin recidivas en este grupo hasta los tres meses de seguimiento.

En cuanto a los efectos adversos para ambos subgrupos: dos pacientes refirieron eritema local al iniciar tratamiento, otros dos discreto dolor urente durante el primer mes de tratamiento, y una paciente en la 8ª. semana de tratamiento, y un paciente prurito leve posterior a la aplicación de imiquimod crema al 5% durante las primeras semanas.

## NITROGENO LIQUIDO

El grupo de NL se incluyeron 20 hombres y 20 mujeres, con edad promedio de 42 años, con un intervalo de 18 - 86 años.

## INMUNOCOMPETENTES

En este subgrupo se trataron 59 verrugas, con un promedio de tres verrugas por paciente, con un tiempo de evolución promedio de 42.7 meses (rango 3-240). Habían recibido tratamiento previo con nitrógeno líquido tres pacientes, tres con podofilina, dos ácido salicílico, dos remedios caseros, uno electrocirugía, y otro no específico tratamiento.

La respuesta al tratamiento fue: 17 pacientes curaron, un caso presentó mejoría, dos pacientes fueron excluidos por abandono al tratamiento.

Se presentó una recidiva en el seguimiento a 3 meses.

## INMUNOSUPRIMIDOS

Se trataron 74 verrugas, con un promedio de 3.7 verrugas por paciente, y un tiempo promedio de evolución de 21 meses (rango 1-120).

Habían recibido tratamiento previo: cuatro nitrógeno líquido, dos imiquimod crema al 5%, dos podofilina y dos más ácido salicílico.

La respuesta al tratamiento fue: curación en 15 pacientes, uno mejoría, y cuatro excluidos por abandono al tratamiento.

Hubo una recidiva en el seguimiento a 3 meses.

En cuanto a los efectos adversos estos fueron mínimos y tolerables, pocos pacientes refirieron dolor urente durante las 24 hrs. posteriores a la aplicación de nitrógeno líquido. 16 pacientes refirieron dolor intenso 3+ el resto 1+.

La formación de ampollas y costras, con manchas hipopigmentadas o hiperpigmentadas residuales fue frecuente, observándose en 17 pacientes.

En relación a respuesta al tratamiento en el cuadro 2 se muestra la comparación global de ambos tratamientos nitrógeno líquido vs. imiquimod, obteniendo un índice de curación para el grupo de pacientes tratados con nitrógeno líquido del 80% comparado con el 25% para el grupo de imiquimod crema, con una diferencia estadísticamente significativa a favor de nitrógeno líquido con una  $p < 0.001$ .

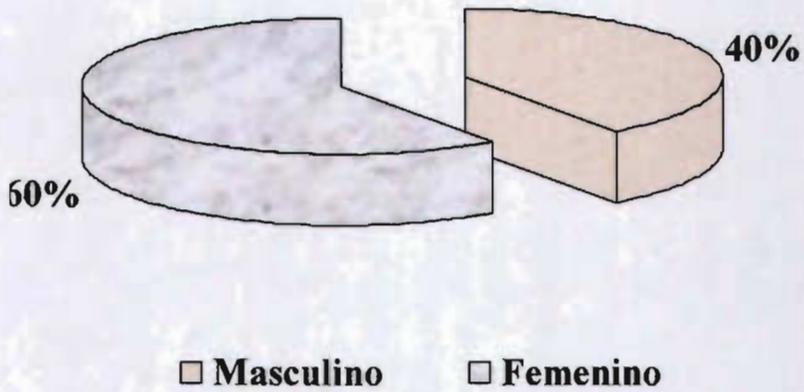
TRATAMIENTO	PACIENTES	RESPUESTA			
		CURACIÓN	MEJORÍA	FALLA	EXCLUSIÓN
IMIQUIMOD	INMUNOCOMPETENTE	6*	3	4	7
	INMUNOSUPRIMIDO	4	4	4	8
<i>Total</i>		10	7	8	15
NITRÓGENO LÍQUIDO	INMUNOCOMPETENTE	17*	1	0	2
	INMUNOSUPRIMIDO	15*	1	0	4
<i>Total</i>		32	2	0	6

\* El índice de curación en pacientes tratados con nitrógeno líquido fue de 80% vs 25% con Imiquimod, con una  $p < 0.001$

CUADRO 2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

## XII. GRAFICAS

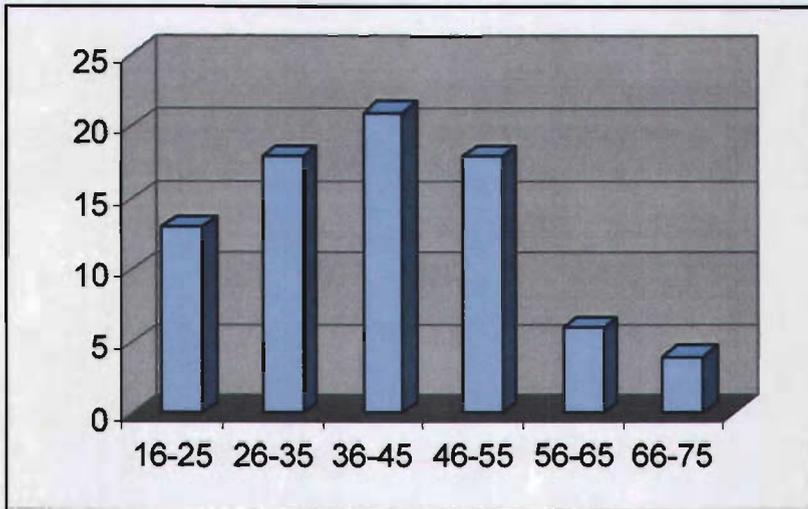
GRAFICA 1



DISTRIBUCION POR GÉNERO

P N.S.

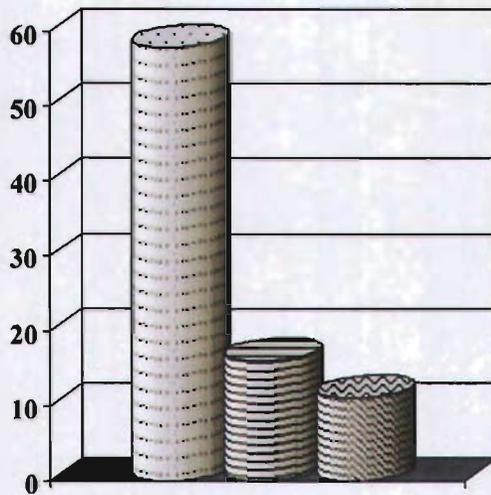
**GRAFICA 2**



**DISTRIBUCION POR EDAD**

**P N.S.**

**GRAFICA 3**

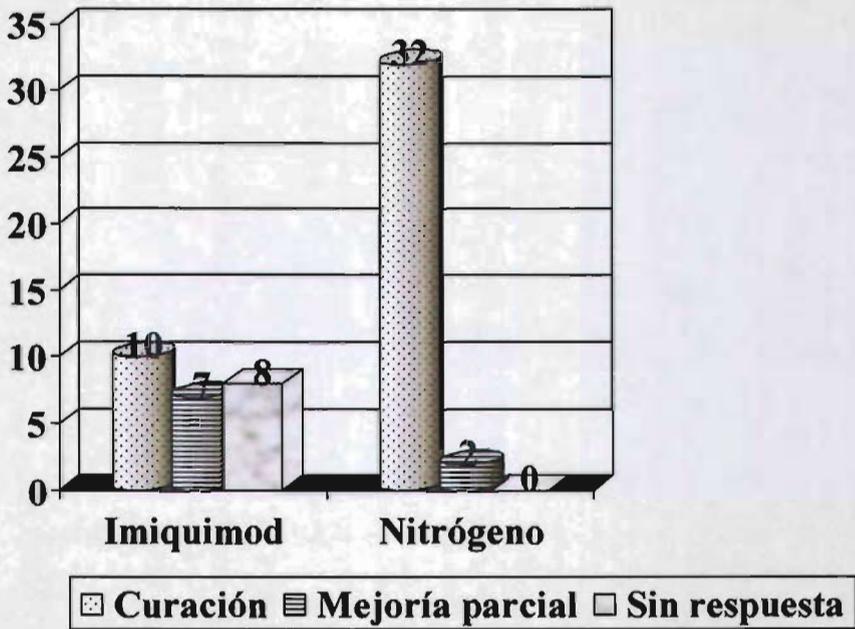


□ 1 a 3 □ 4 a 6 □ Más de 6

**NUMERO DE VERRUGAS POR PACIENTE**

**P N.S.**

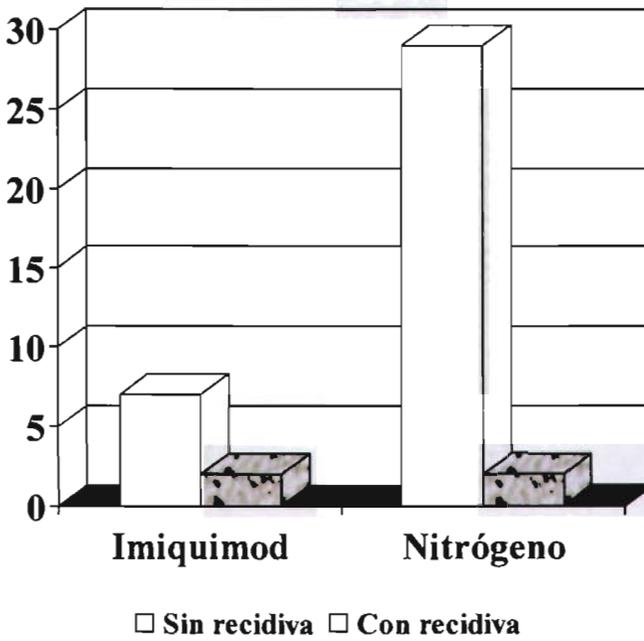
GRAFICA 4



RESULTADOS

$P < 0.001$

**GRAFICA 5**



**SEGUIMIENTO A 3 MESES  
(RECURRENCIAS)**

**P.N.S.**

## ICONOGRAFIAS

**PACIENTE INMUNOCOMPETENTE**

**TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD**

**Verruga en región ciliar**



**BASAL**



**FINAL**

Curación

16 semanas de tratamiento

**PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO  
TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD**

**Verrugas vulgares en cara**



**BASAL**



**FINAL**

Mejoría  
16 semanas de tratamiento.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**PACIENTE INMUNOCOMPETENTE  
TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD**

**VERRUGAS VULGARES EN LA MUÑECA**



**Basal**



**Final**

Curación  
16 semanas de tratamiento

**PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO  
TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD**



**BASAL**



12 semanas de tratamiento



**FINAL**  
16 semanas de tratamiento

**PACIENTE INMUNOCOMPETENTE  
TRATAMIENTO CON NITROGENO LIQUIDO**

**Verruga en dorso de mano**



**BASAL**



**SEGUIMIENTO  
6 meses postratamiento**

**PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO  
TRATAMIENTO CON NITROGENO LIQUIDO**



**BASAL**



**FINAL**

Curación

Seguimiento 2 meses postratamiento

**PACIENTE INMUNOCOMPETENTE  
TRATAMIENTO CON NITROGENO LIQUIDO**



**BASAL**



Curación  
4 semanas de tratamiento



**SEGUIMIENTO**  
3 meses postratamiento

### XIII. DISCUSION

Las verrugas vulgares representan un problema común y su prevalencia es difícil de calcular debido a la falta de un registro sistematizado publicado o bien a que los pacientes recurren a tratamientos empíricos o la curación espontánea por la evolución natural de la enfermedad por lo que no acuden a recibir atención especializada. A pesar de que existen diversos tratamientos la eficacia de estos es limitada uno de los medicamentos más recientes que modifica la respuesta inmune con potente efecto antiviral es imiquimod.

En este estudio investigamos la eficacia de este medicamento en pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos comparándolo con un tratamiento ya conocido como la crioterapia.

En nuestra serie la edad promedio de nuestros pacientes fue de 40.1 años, que no coincide con lo reportado en la literatura donde se refiere mayor incidencia en la adolescencia (5) y se explica claramente por la población adulta propia de nuestro hospital. La topografía en que se presentaron las verrugas vulgares con mayor frecuencia fue extremidades superiores, principalmente manos. En series de revisión como la realizada por Phelps y cols ( 5 ) se reporta una alta incidencia también en los pies, lo cual no coincide con nuestros hallazgos.

30/80 pacientes ( 37.5% ) , sólo presentaban una verruga vulgar, como era de esperarse en ambos grupos de tratamiento los pacientes inmunosuprimidos tenían mayor número de verrugas que los inmunocompetentes ( 148 vs. 110 ) tal como se ha mostrado en otras series. ( 46 )

El índice de curación considerando ambos tratamientos no mostró diferencias significativas entre el grupo de pacientes inmunocompetentes 23 pacientes ( 57.5 %) comparado con el grupo de inmunosuprimidos 19 pacientes ( 47.5%). A nivel mundial son pocas las series reportadas de tratamiento para verrugas vulgares en

pacientes inmunosuprimidos, existen reportes de casos o pequeñas series como la Hengge y cols (44) en donde se incluyeron 34 pacientes inmunocompetentes y 16 inmunosuprimidos quienes recibieron tratamiento con imiquimod con rango de curación del 30% independientemente del estado inmunológico lo que coincide con lo observado en nuestra serie. Esto implicaría probablemente que el factor inmunosupresión no influye en la respuesta terapéutica.

En el grupo de imiquimod el índice de curación de nuestra serie fue de 25% con un promedio de curación para ambos subgrupos de pacientes de 12 semanas de tratamiento que coincide con algunos estudios reportado en la literatura mundial por autores como Grussendorf con 27% en 31 pacientes adultos, con una media de curación de 19.2 semanas.(8) Hengge 23.07% de curación a 9.5 semanas de tratamiento en pacientes sanos e inmunocomprometidos. (44) En inmunosuprimidos existen escasos reportes como el Harwood que trata 12 pacientes con curación en el 21.4% de los casos. (46)

Para nitrógeno líquido, tuvimos 80% de curación, a las 8 semanas de iniciado el tratamiento en ambos subgrupos a diferencia de otras series publicadas con rangos menores como Connolly quien trató 71 pacientes niños y adultos obteniendo curación en 59% a 8 semanas de tx.(16) Ahmed 44% a 12 semanas de tratamiento.(18) Soonex 69% de curación en 40 pacientes tratados con verrugas en manos y pies.(16) Hansen menciona curación del 77% con NL pero utilizando ciclos de 2 minutos de congelación.(16) Berth-Jones obtuvo 41% de curación con 1 ciclo de crioterapia y 65% con 2 ciclos de crioterapia.(19)

Como se puede observar los índices de curación para el tratamiento de nitrógeno líquido varían de 41% - 77%, nuestros resultados son similares a los índices más altos que se han reportado.

En ambos grupos se presentó abandono al tratamiento, sin embargo en el grupo de imiquimod crema 5% el número de abandono fue mayor con 15 casos que corresponde al (37.5%) superior a lo reportado en otras series de un 20%. (46,47)

Se presentaron efectos adversos en ambos grupos de tratamiento siendo más frecuentes para el grupo de nitrógeno líquido 17 pacientes (42.5%) los más comunes fueron dolor de moderada intensidad, formación de ampolla, costra y para el grupo de imiquimod crema 5% 6 pacientes (15%) predominando el eritema y dolor urente, estos resultados son similares a lo reportado en otras series (19,20). Todos fueron tolerables y no ameritaron suspensión del tratamiento.

En nuestra serie se reportaron pocas recidivas en el seguimiento a tres meses, para el grupo de imiquimod se presentó una recidiva en un paciente inmunocompetente y en el grupo de nitrógeno líquido se presentaron dos recidivas una para cada subgrupo de pacientes.

A partir de lo observado en nuestro estudio entre grupos de pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos consideramos que la inmunosupresión puede influir en el número de verrugas y características de las mismas, pero no parece modificar la respuesta al tratamiento.

#### **XIV. CONCLUSIONES**

- El nitrógeno líquido es más eficaz que imiquimod crema al 5% para curar verrugas vulgares en grupos de pacientes tanto inmunosuprimidos como inmunocompetentes.

- El índice de curación en pacientes tratados con nitrógeno líquido ( 85% ) fue mayor que con imiquimod crema al 5% ( 25 % ) con una  $p < 0.001$ .

- Los efectos adversos son mas frecuentes con la aplicación de nitrógeno líquido que con imiquimod crema 5%, siendo éstos tolerables y no ameritan suspensión al tratamiento.

- Este estudio permite demostrar que imiquimod crema al 5% no constituye un tratamiento de primera elección en verrugas vulgares extraplantares, pero si puede formar parte del arsenal terapéutico en cierto tipo de pacientes como para aquellos casos resistentes a tratamientos convencionales.

## **XV . REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

1. Tying S. Human papillomavirus infections: Epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1) part II:S18-S26.
2. Freedberg I., Eisen A., Wolff K. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. 5a. edición Editorial Médica Panamericana. Tomo III pp. 2631-45.
3. <http://www.euskonews.com> "Etnografía, Historia y Arqueología". Francisco Etxeberria. Fac. Med. – Med. Legal. Universidad del País Vasco. 2000
4. Erkek E, Bozdogan Ö, Atasoy P, et al. BCL-2 – Related apoptosis markers in cutaneous human papillomavirus-associated lesions. *Am J Dermatopathol* 2004;26(2):113-8.
5. Phelps W, Alexander K. Antiviral Therapy for human papillomaviruses: Rationale and Prospects. *Ann Intern Med* 1995;123:368-82.
6. Massing A, Epstein W. Natural History of Warts. *Arch of Dermatol* 1963;87:306-310.
7. Sterling J., Handfield-Jones S., Hudson P. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001;144(1):1-12.
8. Grussendorf-Conen E, Jacobs S, Rubben A, et al. Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. *Dermatol* 2002;205:245-57.
9. <http://www.dermagic.20m.com> "Bleomicina y verrugas vulgares". *Dermagic-Express* No. 58. Dr. José Lapenta R. Aragua, Venezuela 1999.
10. Nouri K., Leal-Khoury S. *Techniques in Dermatologic surgery*. Editorial Mosby. 2003 pp.1-380.
11. Hengge U, Ruzicka T. Topical Immunomodulation in Dermatology: Potential of Toll-like receptor agonists. *Dermatol Surg* 2004;30:1101-12.
12. Gibbs S. Topical immunotherapy with contact sensitizers for viral warts. *Br J Dermatol* 2002;146:705-18.
13. Phillips R, Ruhl T, Pfenninger J. Treatment of warts with Candida antigen injection. *Arch Dermatol* 2000;136,(10):1274-5.
14. Signore R. Candida albicans intralesional injection inmunoterapia of warts. *Cutis* Septiembre 2002;70:185-92.

15. Bonilla L, Vera A, Benuto R. Candidita intralesional en el tratamiento de verrugas víricas recalcitrantes. *Dermatol Rev Mex* 2004;48,(6):307-10.
16. Gibbs S, Harvey I, Sterling J. Local treatments for cutaneous warts: systemic review. *Br M J* 2002;325:1-8.
17. Morón . "Hipnoterapia en el tratamiento de verrugas vulgares y dermatitis atópica". Tesis de Posgrado IMSS HE CMN SXXI 1994.
18. Ahmed I, Agarwal S, Ilchyshyn A, et al. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryo-spray vs. cotton wool bud. *Br J Dermatol* 2001;144,(5):1006-9.
19. Berth-Jones J, Bourke J, Eglitis H, et al. Value of a second freeze-thaw cycle in cryotherapy of common warts. *Br J Dermatol* 1994;131:883-6.
20. Connolly M, Bazmi K, O'Connell M. Cryotherapy of viral warts: a sustained 10-s freeze is more effective than the traditional method. *Br J Dermatol* 2001;145(4):554-7.
21. Berman B. Imiquimod, un Nuevo modificador de la respuesta inmunológica para el tratamiento de verrugas genitales externas y otras enfermedades en dermatología. *Int J Dermatol* 2002;41(S-1):7-11.
22. Flowers F. Imiquimod en el tratamiento de queratosis actínicas y otros tumores intraepiteliales. *Int J Dermatol* 2002;41(S-1):12-6.
23. Stockfleth E, Trefzer U, García C, et al. The use of toll-like receptor-7 agonist in the treatment of basal cell carcinoma: an overview. *Br J Dermatol* 2003;149(S-66):53-6.
24. Salasche S. Crema imiquimod al 5%, una nueva opción de tratamiento para el carcinoma basocelular. *Int J Dermatol* 2002;41(S-1):17-22.
25. Skinner R. Treatment of molluscum contagiosum with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):S221-4.
26. Sauder D. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1), part. 2:S6-11.
27. Ambach A, Bonnekoh B, Nguyen M, et al. Imiquimod, a Toll-like receptor-7 agonist, induces perforin in cytotoxic T lymphocytes in vitro. *Molecular Immunology* 2004;40(18):1307-14.

28. Hemmi H, Hemmi H, Kaisho T, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002;3:196-200.
29. Jurk M, Heil F, Vollmer J, et al. Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nat Immunol* 2002;3(6):499.
30. Sauder. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003;47(12): 3846-52.
31. Underhill, D. Toll gets tied in a knot. *Nat Immunol* 2003;4(8):723-4.
32. Doyle S, O'Connell R, Vaidya S, et al. Toll-like receptor 3 mediates a more potent antiviral response than Toll-like receptor 4. *J Immunol* 2003 170: 3565-71.
33. Arbour N, Lorenz E, Schutte B, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000;25:187-91.
34. Kawasaki K, Akashi S, Shimazu R, et al. Mouse toll-like receptor 4.MD-2 complex mediates lipopolysaccharide-mimetic signal transduction. *Taxol J Biol Chem* 2000;275:2251-4.
35. Hayashi F, Smith K, Ozinsky A, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001;410:1099-1103.
36. Heil F, Ahmad-Nejad P, Hemmi H, et al. The Toll-like receptor 7 (TLR7)-specific stimulus loxoribine uncovers a strong relationship within the TLR7, 8 and 9 subfamily. *Eur J Immunol* 2003;33:2987-97.
37. Tokunaga T, Yamamoto T, Yamamoto S. How BCG led to the discovery of immunostimulatory DNA. *J Infect Dis* 1999 52:1-11.
38. Doyle S, O'Connell R, Miranda G, et al. Toll-like Receptors Induce a Phagocytic Gene Program through p38. *J Exp Med* 2004;199:81-90.
39. Picard C, Puel A, Bonnet M, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003;299(5615):2076-9.
40. Zhang D, Zhang G, Hayden M, et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 2004;303(5663):1522-6.
41. Jurk M, Heil F, Vollmer J, et al. Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nat Immunol* 2002;3(6):499.

- 42..Hawn T, Verbon A, Lettinga K, et al. A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to Legionnaires' disease. *J Exp Med* 2003;198(10):1563-72.
43. Zhang D, Zhang G, Hayden MS, Greenblatt MB, Bussey C, Flavell RA, Ghosh S.. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1522-6.
44. Hengge U. Topical treatment of warts and mollusca with imiquimod. *Annals of Internal Medicine* 2000 vol.132 No. 1 pp. 95
45. Skinner R. Imiquimod. *Dermatolog Clinics* 2003;21(2):
46. Harwood C, Perrett C, Brown V, et al. Imiquimod cream 5% for recalcitrant cutaneous warts in immunisuppressed individuals. *Br J Dermatol* 2005;152:122-9.
47. Micali G; Dall'Oglio F, Nasca M. An open label evaluation of the efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant subungual and periungual cutaneous warts. *J Dermatol Treat* 2003 Dec;14(4):233-6.

## XVI. ANEXOS

### ANEXO A.

#### DECLARACION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

1. Entiendo que el estudio en que estoy participando no pone en riesgo mi salud, ni mi vida.
2. Sé que los riesgos que puedo obtener son razonables con relación a los beneficios .
3. Este producto ya esta a la venta, en diferentes mercados a nivel mundial desde hace varios años.
4. Este producto ha brindado efectividad a las personas que lo han utilizado.
5. Entiendo que el estudio en que voy a participar tendrá una duración de 28 semanas, durante las cuales acudiré a las citas programadas, para que el dermatólogo vigile mi tratamiento.
6. Se que tengo verrugas vulgares, y que se puede aplicar un tratamiento a este padecimiento.
7. Si llegara a presentarse una complicación con la aplicación del medicamento y necesitara suspenderse, estoy en toda la libertad de hacerlo.
8. Se que con la aplicación del tratamiento pueden presentarse efectos adversos. Entiendo que si durante el estudio se llegaran a presentar efectos adversos como resultado del tratamiento, el dermatólogo a cargo me proporcionará atención médica. El proveer este tipo de atención médica no es admisión de responsabilidad legal, por parte del dermatólogo.
9. Entiendo que no debo aplicar ningún otro producto, que no haya sido prescrito por mi dermatólogo durante el curso del estudio.
10. Toda información que concierne a mi persona durante este estudio es absolutamente confidencial.
11. Estoy conciente de que mi participación en este estudio es absolutamente voluntaria y que estoy en libertad de suspenderlo en cualquier momento.
12. Después de haber leído lo anterior declaro:
  - a) He sido informado de la naturaleza de este proyecto de estudio y su propósito; en conformidad con la Declaración de Helsinki (1964) y las Enmiendas en Tokio (1975), Venecia (1983), y Hong Kong (1989), Ley General de Salud y su reglamento para la investigación en humanos.
  - b) Sé que los requerimientos éticos locales han sido satisfechos.
  - c) Sé que este estudio será conducido en conformidad con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios locales.
  - d) Mujeres: certifico que no estoy embarazada ni lactando, y que utilizaré método anticonceptivo durante el tratamiento en caso de que exista probabilidad de embarazo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del médico

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

## ANEXO B.

### ESCALA ANALOGA VISUAL.

IMIQUIMOD CREMA al 5%.

Semanas	Eritema	Edema	Erosiones/ ulceraciones	Prurito	Dolor
4					
8					
12					
16					

Valores:

Ninguno = 0, leve = +, moderado = ++, severo = +++.

### EVALUACION POR SEMANAS

Semanas	Número de verrugas	Tamaño
4		
8		
12		
16		

**NITRÓGENO LIQUIDO en spray.**

Semanas	Eritema	Edema	Erosiones/ Ulceracione	Prurito	Dolor
2					
4					
6					
8					
10					
12					
14					
16					

Valores:

Ninguno = 0, leve = +, moderado = ++, severo = +++.

**EVALUACION POR SEMANAS.**

Semanas	Número de verrugas	Tamaño
2		
4		
6		
8		
10		
12		
14		
16		

**“EFICACIA DE IMIQUIMOD CREMA AL 5% COMPARADO CON  
CRIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES”.**

Paciente: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

No.de afiliación: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Teléfono:

APP: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Dermatosis:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
-  
\_\_\_\_\_

Tratamiento previo: si ( ) no ( )

Inmunosuprimido ( )

Inmunocompetente ( )

Iconográfica: ( )