

**GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL**  
**México • La Ciudad de la Esperanza**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**  
**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS**  
**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**DERMATOLOGÍA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA**  
**AL TRATAMIENTO EN LA EFECTIVIDAD DE CANDIDINA**  
**INTRALESIONAL 0.1cc CONTRA ÁCIDO SALICÍLICO TÓPICO AL 27% EN**  
**EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES.**

**PRESENTADO POR: DR. CARLOS LIZÁRRAGA GARCÍA**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**

**ASESORA DE TESIS: DRA. MYRNA RODRIGUEZ ACAR**



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.

**Estudio comparativo sobre la influencia de la adherencia al tratamiento  
en la efectividad de Candidina intralesional 0.1cc Contra Ácido  
Salicílico Tópico al 27% en el tratamiento de Verrugas Vulgares.**

**Dr. Carlos Lizárraga García**

**Vo. Bo.**

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

**Vo. Bo.**

**Dr. Antonio Fraga Mouret  
Director de Educación e Investigación**

## INDICE

VERRUGAS VIRALES .....	5
Definición.....	5
Antecedentes históricos .....	5
Epidemiología .....	7
Etiología.....	8
Virus del Papiloma Humano .....	9
Patogénesis.....	11
Manifestaciones clínicas	
Verrugas vulgares .....	16
Verrugas plantares .....	17
Verrugas planas .....	18
Verrugas anogenitales .....	19
Diagnóstico .....	20
Histopatología.....	20
Diagnóstico diferencial .....	22
Tratamientos .....	23
1. Queratolíticos .....	26
Ácido salicílico .....	26
Ácidos bi y tricloroacético .....	27
Aldehídos .....	28
Cantaridina .....	29
2. Citotóxicos .....	30
Podofilina .....	30
5-Fluorouracilo .....	30
Bleomicina .....	31
3. Inmunomoduladores .....	32
Imiquimod .....	32
Interferones .....	32
Cimetidina .....	33
Levamisol .....	33

Retinoides .....	33
Candidina .....	34
4. Contactantes/sensibilizantes .....	38
Dinitroclorobenzeno	
Difenciprona	
Ácido escuárico dibutiléster	
5. Ablativos .....	38
Cirugía .....	38
Electrocirugía .....	38
Crioterapia .....	39
Láser .....	39
6. Placebos .....	40
Otros.....	41
Terapia fotodinámica .....	41
Cidofovir .....	41
Ácido cítrico .....	41
Ácido pirúvico .....	41
Compuestos orales de zinc .....	42
Adherencia al tratamiento.....	44
Prevención .....	45
Protocolo de estudio.....	47
Planteamiento del problema.....	48
Justificación.....	49
Hipótesis.....	49
Objetivos.....	50
Material y métodos .....	50
Criterios de inclusión.....	50
Criterios de exclusión .....	51
Variables.....	52

Recursos.....	55
Descripción general del estudio.....	55
Consideraciones éticas.....	58
Manejo de riesgos.....	58
Análisis.....	59
Resultados.....	62
Evaluación estadística.....	80
Discusión.....	81
Comentarios.....	83
Iconografía.....	86
Anexos.....	93
Referencias bibliográficas.....	105

# **MARCO TEÓRICO**

# VERRUGAS VIRALES

## DEFINICIÓN

Las verrugas virales son tumores benignos, epidérmicos, de origen viral, de fácil transmisión. <sup>1,2</sup>

Su nombre proviene del latín “verruca” que significa excrecencia, y se considera recalcitrante cuando todos los tratamientos fallan, o recidivan en poco tiempo. <sup>3</sup>

El agente causal es el Virus del Papiloma Humano (VPH) que pertenece a la familia Papova, el cual puede ocasionar desde una infección subclínica hasta el desarrollo de ciertos tipos de carcinomas. <sup>1</sup>

Las verrugas virales representan una enfermedad común, y se estima que la prevalencia de infección por VPH en la población general es del 79%, afectando con mayor frecuencia a niños y adolescentes. <sup>4, 5, 6</sup>

La extensión de las lesiones está determinada por el estado inmune del huésped.<sup>1</sup>

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde las antiguas Grecia y Roma se conocen las verrugas. <sup>7</sup>

En el primer siglo de nuestra era Celso describió las verrugas, llamándolas *Ficus* a las genitales, *Thymion* a las vulgares y *Mymercia* a las plantares. <sup>8</sup>

Hasta el siglo XIX se consideraban las genitales como variedad de sífilis. <sup>7</sup>

En 1891 Payne fue el primero en reconocer que las verrugas eran transmisibles y 5 años después Jadasshon demuestra su naturaleza infecciosa. En 1901 Heidingsfeld describió la transmisión sexual de los condilomas. Pero fue hasta 1949 cuando Strauss aisló el papiloma virus humano. <sup>8, 9, 10</sup>

Otros hechos históricos importantes:

En 1907 Ciuffo establece la hipótesis de que las verrugas tienen un origen viral.

En 1930 se asocian a la formación de carcinomas epidermoides. <sup>7, 8</sup>



Campbell White (en 1940) fue el primero en utilizar la crioterapia en su tratamiento.<sup>10</sup>

Kaplan en 1942 empezó a aplicar podofilina para tratar verrugas filiformes y posteriormente para queratosis actínicas.<sup>11</sup>

En 1972 Renaux y colaboradores reportaron la capacidad del levamisol para reducir metástasis en tumores inducidos en ratones, surgiendo la idea de emplearlo como inmunomodulador.<sup>12</sup>

Lewis en 1973 comunicó el uso de dinitroclorobenceno para tratar verrugas por inducción de inmunoterapia de contacto.<sup>13</sup>

En 1974 Zur Hausen sugiere la existencia de múltiples tipos de VPH.

Para 1976, se asignan los primeros tipos de VPH para verrugas plantares (serotipos 1 y 2), planas (3) y vulgares (4)<sup>7</sup>

En 1980 se descubrió el primer modificador de la respuesta inmune y la familia química fue llamada imidazoquinolinas, a la cual pertenece el imiquimod.<sup>14</sup>

En la medicina tradicional de México, las verrugas se conocen como *mezquinos u ojos de pescado*.<sup>10</sup>

En el siglo XVI las verrugas se designaban como *tzotzocatl*, que en náhuatl significa avaro. Se cree que en algunas zonas de Chiapas aún se usa la palabra *tzutzucate*, que es una deformación de la anterior, ya que según las ideas prehispánicas los estados anímicos producían importante efecto sobre el cuerpo humano.<sup>10</sup>

Incluso actualmente existe misticismo en torno a la causa, transmisión y tratamiento de las verrugas.<sup>10</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Las verrugas se encuentran entre las 10 dermatosis más frecuentes, afecta ambos sexos, todas las razas y de cualquier estrato socioeconómico. <sup>2</sup> En dos estudios realizados en el Centro Dermatológico Pascua ocuparon el segundo lugar de las dermatosis más frecuentes en niños menores de 12 años, predominando las verrugas vulgares. <sup>15,16</sup>

Se presenta en tres formas clínicas principales: verrugas vulgares, plantares y planas. Las primeras representan el 70% de todas y afectan del 3 al 24% de los niños en edad escolar y aproximadamente el 10% de los adolescentes. Algunos autores reportan la máxima incidencia entre los 6 y 12 años de edad, pero otros la consideran entre los 9 y 16 años. <sup>4,5</sup> Las plantares son comunes en adolescentes y adultos jóvenes, y constituyen alrededor del 30% de las verrugas. Las planas sólo el 4% y se observan principalmente en adultos jóvenes y niños. <sup>1,2</sup>

La afección de mucosas está representada por los condilomas acuminados, los cuales son la enfermedad de transmisión sexual con mayor prevalencia en el mundo. <sup>1,2</sup> La mayor frecuencia se observa en personas entre los 17 a 33 años de edad, siendo aún mayor en mujeres; aunque existe otra elevación de la incidencia alrededor de los 50-60 años. <sup>17</sup>

Un neonato puede adquirir VPH durante el nacimiento si la madre padece condilomas, ocasionándole verrugas genitales o papilomatosis respiratoria recurrente. <sup>1</sup>

Los serotipos de VPH con poder oncógeno pueden ocasionar neoplasias malignas de tipo carcinoma epidermoide in situ o invasor, y carcinoma verrugoso, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, así como en receptores de transplantes, en quienes padecen Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), o aquellos con epidermodisplasia verruciforme. <sup>1</sup>

## **ETIOLOGÍA**

En el sentido popular, el surgimiento de verrugas se ha asociado a un sin fin de connotaciones, todas desagradables, como egoísmo, ambición y avaricia; en algunas regiones del país creen que se deben al temor que siente una persona de que quien las padece lo contagie.<sup>10</sup>

Algunas poblaciones indígenas, como los masahuas, creen que surgen debido a la envidia o a un daño provocado por un tercero; en otras, incluso piensan que aparecen al señalar el arco iris.<sup>10</sup>

Actualmente se reconoce al Virus del Papiloma Humano (VPH) como agente causal de las verrugas virales y aunque son numerosos los serotipos de VPH implicados en el desarrollo estas lesiones, los que se presentan más frecuentemente son los siguientes: 2 y 4 con verrugas vulgares; 1 y 2 con las plantares; 3 y 10 con las planas; 6,11, 42-44 con condilomas acuminados.<sup>18</sup>

Los condilomas son producidos casi en su totalidad por los serotipos 6 y 11, aunque también pueden verse implicados los VPH 16 y 18, mismos que se han detectado en el 99.7% de los casos de displasia y cáncer cervical.<sup>17</sup>

### **Mecanismo de Transmisión**

Ocurre por contacto directo con humanos o animales infectados con VPH, aunque se ha demostrado que el virus puede permanecer viable en objetos por un tiempo desconocido, sobre todo en ambientes húmedos y cálidos, por ejemplo, vestidores, baños, albercas.<sup>19, 20</sup> La infección se produce en las zonas donde existen microtraumatismos o soluciones de continuidad de la piel, por ello es frecuente observar las verrugas en personas dedicadas a la avicultura, o al manejo de carnes y pescados. Las verrugas periungueales son comunes en aquellas personas que presentan el hábito de morderse las uñas (onicofagia). Otra forma de transmisión, es la autoinoculación.<sup>21</sup> Es común observar el fenómeno de Koebner, el cual consiste en el surgimiento de lesiones isomorfas en el sitio de un

traumatismo, aunque éste sea menor. <sup>2, 21</sup> Las verrugas genitales se transmiten sexualmente, aunque no es la única forma, en los lactantes puede deberse a infección congénita (ésta es posible en menores de 3 años de edad), por abuso sexual o por contacto no sexual con adultos infectados, por ejemplo, a través de las manos contaminadas con VPH. <sup>1, 21</sup>

El período de incubación es muy variable, desde semanas hasta más de un año. <sup>21</sup> En el caso de los condilomas se considera de 3 semanas a 8 meses. <sup>1</sup>

### **Virus Del Papiloma Humano (VPH)**

Pertenece a la familia Papova <sup>16</sup> (virus productores de tumores) la cual comprende:

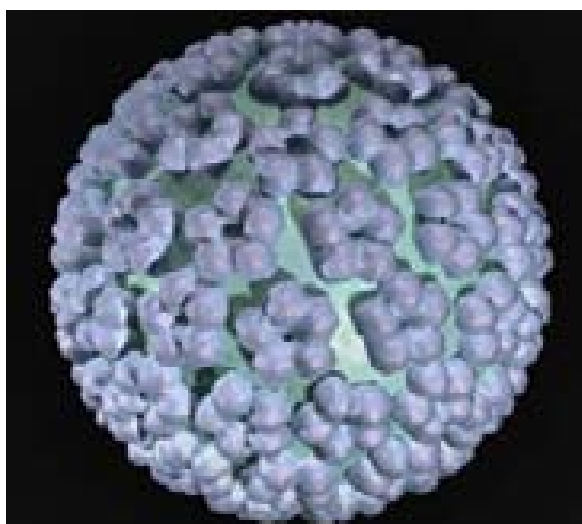
- Pa: virus de papiloma en el ser humano y el ganado vacuno.
- Po: virus de polioma en el ratón.
- Va: virus vacuolizante en el mono.

El VPH es un virus ADN de doble cadena, formado por 8000 pares de bases, cuenta con una cápside icosaédrica de 72 capsómeros y mide 50-55nm; pertenece a la familia Papova (papiloma-polioma vacuolizante) y al subgrupo papiloma; infecta el epitelio escamoso de piel y mucosas. Existen numerosos genotipos del mismo, aproximadamente 230, de los cuales ya se tiene la secuencia de 100 de ellos mediante el uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). <sup>2, 17, 21, 22 (Fig. 1)</sup>

Su genoma viral se divide en tres regiones: <sup>23, 24</sup>

1. Genes de expresión temprana (E1-8) encargados de la transcripción y replicación (E1, E2), maduración (E4) además de dos proteínas que intervienen en el proceso de transformación (E6 y E7).
2. Genes tardíos: codifican las proteínas de la cápside (L1 y L2).
3. Región larga de control o reguladora (LCR).

La expresión de genes tardíos y la liberación de las partículas virales ocurren en las células epiteliales más superficiales: los queratinocitos diferenciados. <sup>17</sup>



**Figura 1. Representación esquemática del VPH**

(imagen tomada de: *Omnis scientia*, <http://scientia.japonismo.com/Un-planeta-llamado-cuerpo.html>)

La diferencia entre los serotipos se establece cuando existe una discrepancia mayor al 10% entre las secuencias de ADN para E6 y E7. <sup>22</sup>

Existe cierta relación entre topografía, tipo de lesión y serotipo. <sup>17, 19 (cuadro 1)</sup>

**Cuadro 1. Relación entre serotipo viral, topografía y enfermedad.**

(tomado y modificado de Fitzpatrick's, color atlas & synopsis of clinical dermatology. 5a ed. McGraw-Hill 2005)

Patología por VPH	Topografía	Serotipos principales	Otros
V. vulgares	Manos, dedos	2, 4, 29	1, 3, 7
V. en manejadores de alimentos	Manos, dedos, palmas	2, 7	10, 28
V. plantares	Plantas	1, 2	4, 10, 63
V. planas	Cara, manos	3, 10	27, 38
Condilomas Acuminados	Genitales, perianales	6, 11, 42-45	16, 18, 31, 33
Asociados a EV	Áreas expuestas	5, 8, 14	3, 10, 15, 17, 20
Enfermedad de Heck	Mucosa oral	13, 32	
Papilomas laríngeos	Laringe	6, 11	
Papulosis bowenoide	Genitales	16	34, 39, 42, 45
CaCU, NIC, NIP, NIV	Genitales	16, 18, 31, 33	35, 39, 46, 51, 52, 53, 56, 58, 61, 62, 66-69, 73

EV: epidermodisplasia verruciforme; CaCU: carcinoma cérvicouterino; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; NIP: neoplasia intraepitelial del pene; NIV: neoplasia intraepitelial vaginal.

Según las lesiones que producen los VPH se han clasificado en cuatro grupos:

1. Lesiones benignas en piel: verrugas vulgares, planas y plantares.
2. Lesiones relacionadas con cáncer cutáneo: epidermodisplasia verruciforme.
3. Lesiones benignas de mucosas: verrugas genitales, papilomas orales, conjuntivales y laríngeos, enfermedad de Heck. <sup>25, 26</sup>
4. Asociados a cáncer anogenital: condiloma gigante de Buschke-Lowenstein, carcinoma cérvicouterino (CaCU) y papulosis bowenoide. <sup>9, 17</sup>

Aproximadamente 35 genotipos de VPH están asociados a lesiones genitales, pero sólo algunos presentan poder oncógeno, es decir, tienen la posibilidad de generar transformación maligna, y se clasifican en base a ello, según el grado de riesgo: <sup>2, 17, 27</sup>

-Alto: Genotipos 16, 18, 45, 56

-Intermedio: Genotipos 31, 33, 35, 51, 52, 58

-Bajo: Genotipos 6, 11, 42, 43, 44

## **PATOGÉNESIS**

### **VPH y sistema inmune**

Estos virus afectan piel y mucosas; las lesiones se observan entre uno a nueve meses posteriores a la infección, son neoformaciones epiteliales causadas por la acción estimuladora del virus sobre la proliferación celular y pérdida de la diferenciación normal. <sup>17</sup>

La evolución depende de la relación entre el virus y el sistema inmune del huésped, lo que puede llevar a resolución espontánea, cronicidad o surgimiento de cáncer cutáneo. <sup>17</sup>

El ingreso del virus al organismo se debe a la presencia de una solución de continuidad en la piel, infectando las células basales, éstas se replicarán originando generaciones de células infectadas, dando lugar a acantosis e hipergranulosis con células que contienen gran cantidad de partículas virales conocidas como coilocitos. <sup>17 (Fig. 2)</sup>

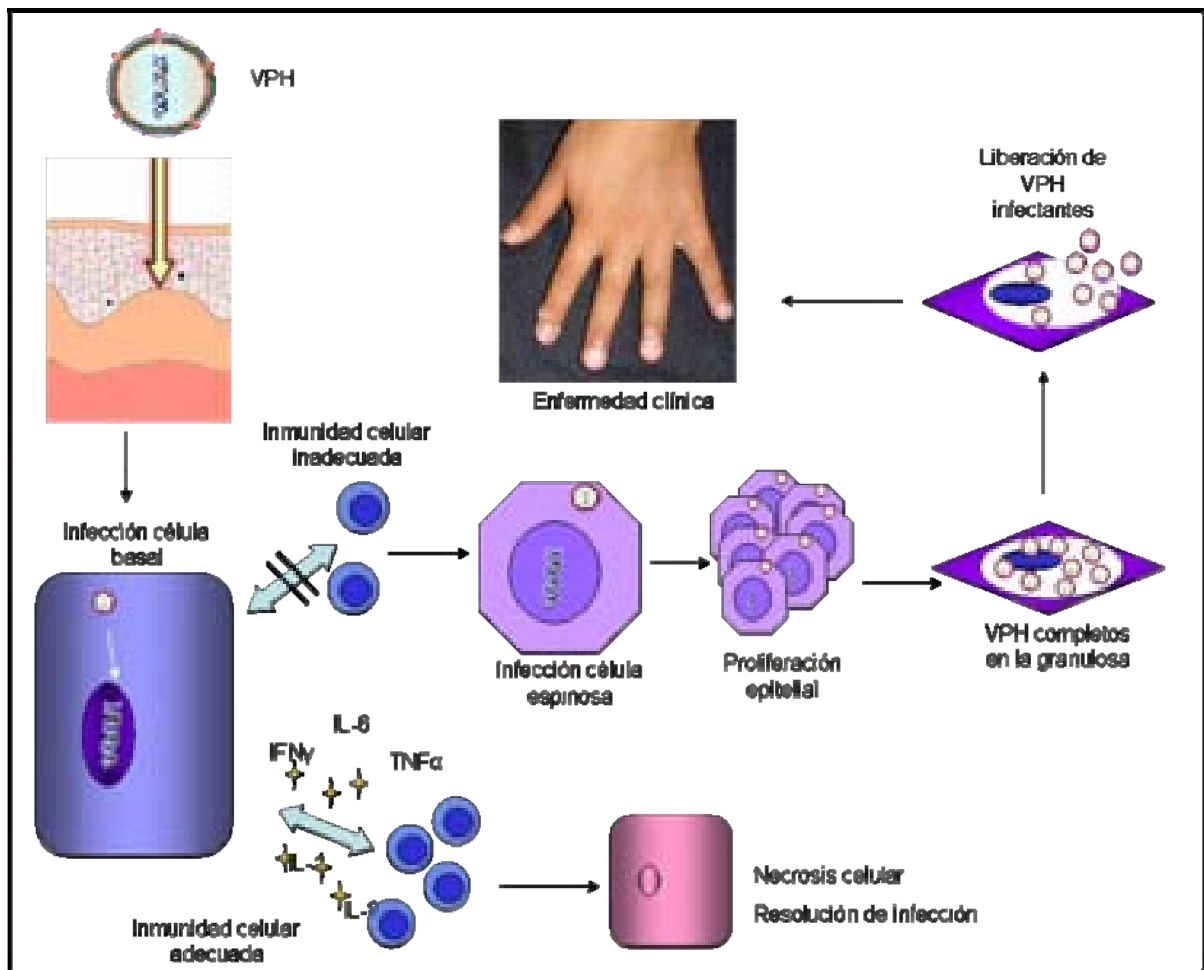


Figura 2. Patogénesis del VPH

La infección por VPH, puede seguir uno de los siguientes caminos: <sup>9, 17</sup>

1-Infección latente: no hay ni siquiera evidencia microscópica de enfermedad.

2-Infección subclínica: se revela mediante colposcopia o microscopia pero no hay manifestaciones clínicas.

3-Enfermedad clínica: presencia de lesiones por VPH. <sup>9</sup>

Son pocos los genes del VPH que se expresan en las células inicialmente infectadas, la mayoría de ellos (tempranos y tardíos), se manifiestan en las capas superiores del epitelio es decir, en células bien diferenciadas. De esta manera, aunque el virus produce hiperplasia de las capas inferiores del epitelio, la formación de partículas virales completas ocurre en los estratos superiores de la epidermis. <sup>10</sup>

Los serotipos de VPH asociados a lesiones benignas se replican fuera de los cromosomas, se presentan como material genético adicional que recibe el nombre de episoma. En cambio, los relacionados con transformación maligna, se integran al material genético de la célula. <sup>1, 22 (Fig. 3)</sup>

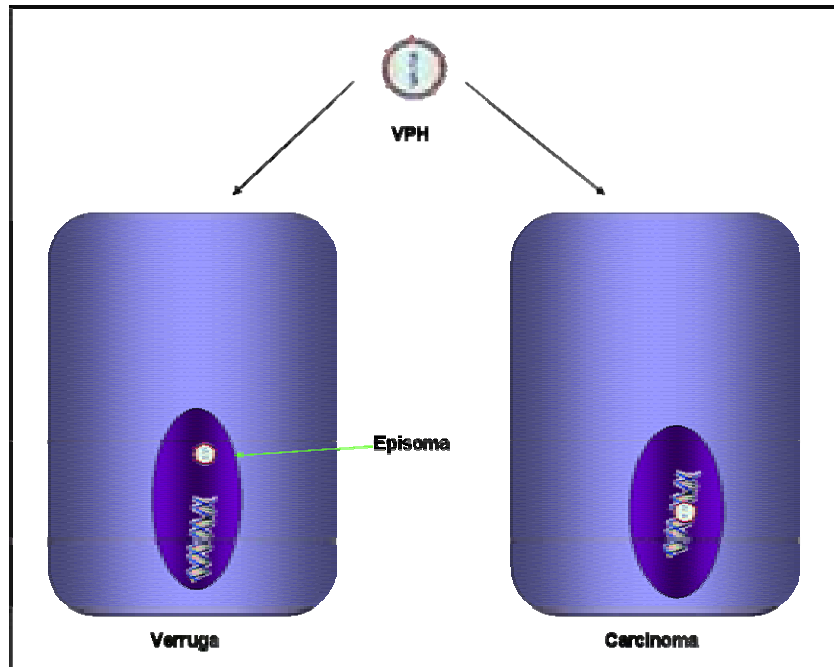


Figura 3. Replicación viral con o sin integración al genoma celular

La inmunidad celular desempeña un importante papel contra la infección por VPH, y a nivel local se encontró que las siguientes citocinas tienen efecto inhibitorio sobre la expresión viral: Factor de Necrosis Tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ), Interleucina -1 (IL-1), factor transformante de crecimiento  $\beta$  ( $TGF-\beta$ ), interferones, leucorregulina y factores de crecimiento epidérmico. Se cree que en las células infectadas ocurre



una alteración en el control de estas citocinas permitiendo que las lesiones persistan.<sup>17, 19</sup>

Posiblemente la falta de inducción de apoptosis por TGF- $\beta$  y TNF $\alpha$  esté relacionada con la progresión maligna de las lesiones. Además, se sugiere que el VPH impide la liberación de sustancias quimiotácticas, altera la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) I y II, reduce las células presentadoras de antígenos y altera la relación de linfocitos CD4/CD8. Aún así se desconocen muchos aspectos de la respuesta inmunológica frente a VPH.<sup>17</sup>

Es un virus que no produce lisis celular, los antígenos virales no están disponibles para las células presentadoras, lo que evita la estimulación de células T citotóxicas específicas. Por otra parte, las proteínas E4, L1 y L2 del VPH, se expresan en los queratinocitos diferenciados, mismos que se descaman, lo que impide su reconocimiento por el sistema inmune. Se ha correlacionado la presencia de una respuesta celular contra la proteína E6 en la resolución espontánea de las lesiones.<sup>17</sup>

En pacientes con CaCU invasor se ha detectado disminución del Interferon- $\gamma$  (IF- $\gamma$ ), así como reducción de TNF $\alpha$  y TGF- $\beta$ 1 en presencia de condilomas lo cual favorece el desarrollo de estas neoplasias.<sup>17</sup>

En las displasias cervicales existe disminución de TNF $\alpha$  y aumento de IL-10, la cual es supresora, ejerce su efecto sobre las células presentadoras de antígenos.<sup>17</sup>

Todo lo anterior permite la replicación viral y el crecimiento, así como la transformación de los mismos.<sup>17</sup>

La infección por VPH puede persistir por años de modo latente o subclínico, y ser infecciosa en forma intermitente, ya que se ha identificado en piel o mucosas aparentemente normales la presencia de VPH mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>1, 17</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**

Las verrugas virales afectan piel y mucosas, con predominio en extremidades, y de ellas, manos, pies y dedos. En cuanto a mucosas puede encontrarse en cavidad oral, laringe, región genital y rectal. Aunque un mismo tipo de VPH puede ocasionar verrugas de diferente morfología. <sup>17, 19</sup>

Las verrugas son asintomáticas por sí mismas, aunque alteran el aspecto estético y si se localizan en puntos de presión pueden ocasionar dolor al funcionar como cuerpo extraño además, ante traumatismos pueden cursar con sangrado leve. <sup>1</sup>

En pacientes inmunocompetentes hasta dos tercios de las lesiones pueden involucionar espontáneamente, lo cual se ha observado generalmente en un plazo de 2 años incluso, 10-30% de los pacientes con condilomas presentan regresión de los mismos en 3 meses, aunque puede existir infección subclínica de por vida por ello, las recurrencias se deben más comúnmente a reactivación de una infección subclínica que a una reinfección. <sup>1, 2, 19, 28</sup> En los individuos inmunocomprometidos las lesiones son más numerosas y su eliminación ofrece mayor dificultad. <sup>21</sup>

Berman y colaboradores observaron el súbito surgimiento de lesiones nuevas 4 semanas antes de ceder por completo la patología en pacientes que presentaban verrugas planas. Propusieron que al activarse la respuesta inmune celular se produce un infiltrado mononuclear en las verrugas que antes eran subclínicas, inaparentes, lo cual genera la impresión de que son “nuevas”. <sup>29</sup>

Las verrugas se clasifican, según su morfología y la topografía que afecten: <sup>17, 19</sup>

**1.-Vulgares:** son pequeñas neoformaciones duras, de superficie irregular y áspera, con presencia de puntos negros, los que corresponden a vasos trombosados; son del color de la piel o hiperpigmentadas, miden de 1 a 10mm, pero pueden coalescer en placas. Son más frecuentes en niños y adolescentes. Representan el 71% del total de las verrugas cutáneas. Predominan en dorso de manos, dedos y región periungueal, pero pueden observarse en cualquier topografía. Si se localizan en la cara palmar y pulpejos, interrumpen la disposición de los dermatoglifos <sup>4, 17, 19, 21 (Fig. 4)</sup>

Las filiformes adoptan un aspecto digitiforme o pediculado, son más frecuentes en cara y piel cabelluda; son consideradas una variante de las verrugas vulgares. Es necesario mencionar que la llamada “verruga del carnicero” se presta a confusiones, ya que para algunos autores representa una infección por VPH 7 pero para otros se trata en realidad de una lesión que corresponde a tuberculosis verrugosa. <sup>1, 3, 17, 19</sup>



**Figura 4. Verrugas vulgares, afectando región periungueal**

**2.-Plantares:** como su nombre lo indica, afectan plantas, sobre todo talones y ortijos debido a ello tienen una morfología característica, con un componente “endofítico”,<sup>19</sup> ya que se ven afectadas por el continuo traumatismo al que son sometidas comúnmente no hacen relieve sobre la superficie cutánea y causan dolor. Popularmente se les ha llamado “*ojos de pescado*”. Generalmente son las que ofrecen mayor resistencia al tratamiento.<sup>2, 21</sup> (Fig. 5) Algunas veces confluyen formando grandes placas de aspecto queratósico, amarillentas que reciben el nombre de “*mosaico*”.<sup>1, 17</sup>



**Figura 5. Verrugas plantares en un paciente masculino de 16 años de edad**

**3.-Planas:** son las menos comunes (4%), miden de 1 a 5 mm, pueden ser del color de la piel o hiperpigmentadas, generan escaso relieve sobre la superficie cutánea, predominan en cara, cuello y extremidades superiores, afectan sobre todo a adultos jóvenes y niños. En zonas como la barba o en las piernas de mujeres el rasurado favorece su diseminación. <sup>17, 19, 21</sup> (Fig. 6)



**Figura 6. Verrugas planas en cara.**

*Cortesía Dr. Armando Medina.*

**4.-Anogenitales o condilomas acuminados:** Afectan frecuentemente a adultos jóvenes. Son producidos casi en su totalidad por los serotipos 6 y 11. <sup>17</sup>

La infección por VPH en región genital puede ser subclínica y sólo en 1-2% de las personas infectadas se observan las características neoformaciones blandas de aspecto húmedo y vegetante, color rosado, pardo o grisáceo. <sup>1, 17</sup> Solitarias o múltiples, pueden manifestarse en 4 formas: pequeñas, en forma de coliflor, queratósicas, o semiaplanadas formando placas. La topografía más afectada es: región perianal, glande, surco coronario, frenillo, prepucio, labios mayores y menores, clítoris, introito y vagina. <sup>17</sup> (Fig. 7) La forma de transmisión es genito-genital, oro-genital y ano-genital, aunque también existe la posibilidad de ocasionar verrugas genitales al transmitir el VPH de otros sitios, como las manos.<sup>1</sup>



**Figura 7. Verrugas perianales pequeñas**

Otras formas clínicas en las que se involucra la infección por VPH en región genital son: papulosis bowenoide y condiloma gigante de Buschke-Lowenstein.<sup>17</sup> Existe una relación entre CaCU y VPH de 90-99%, principalmente con los serotipos 16, 18, 31 y 33.<sup>17</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

Se realiza clínicamente en base a las características de topografía y morfología. En algunos casos de afectación genital, se requiere el uso de colposcopio y ácido acético al 3-5% para visualizar las lesiones.<sup>17, 30</sup>

Puede utilizarse la citología cérvico -vaginal para diagnosticar displasias o CaCU. También se utiliza la microscopía electrónica para detectar las partículas virales, así como PCR e hibridación in situ para tipificar los genotipos. El VPH no se ha podido cultivar.<sup>17, 21, 23</sup>

En pacientes con verrugas genitales se debe buscar intencionalmente la coexistencia con otras enfermedades de transmisión sexual, principalmente sífilis e infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).<sup>1</sup>

Ante sospecha de malignidad, debe realizarse una biopsia.<sup>17, 21, 23</sup>

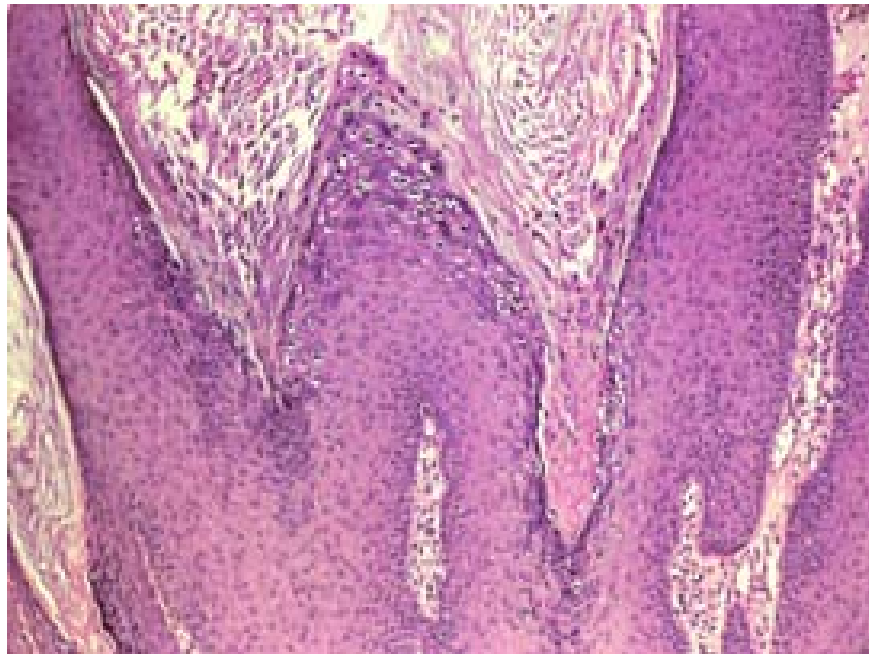
## **HISTOPATOLOGÍA**

En el estudio histopatológico de las verrugas vulgares, se observa hiperqueratosis con focos de paraqueratosis en columnas, constituidas por núcleos con aspecto redondo; zonas de hipergranulosis, en las que se encuentra la célula característica, el coilocito. Éstas son células grandes, con núcleos pequeños, picnóticos, hiper cromáticos, y citoplasma claro, el cual contiene gránulos de queratohialina, irregulares y elongados. En ocasiones el núcleo está vacuolado y exhibe inclusiones basófilas o eosinófilas.<sup>17, 31</sup> Existe marcada acantosis irregular, y la dermis superficial presenta elongación de las papilas (papilomatosis) y algunas veces, vasos dilatados y congestionados.<sup>31 (Fig. 8, 9 y 10)</sup>

En lesiones que surgen en mucosas, la característica predominante es la papilomatosis y generalmente tienen mayor número de coilocitos.<sup>22</sup>



**Figura 8. Verruga vulgar. Neoformación exofítica bien circunscrita con hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis (4x, H-E). Cortesía Dra. Gisela Navarrete.**



**Figura 9. Verruga vulgar. Hiperqueratosis. Presencia de coilocitos a nivel de la capa granulosa (10x, H-E). Cortesía Dra. Gisela Navarrete.**



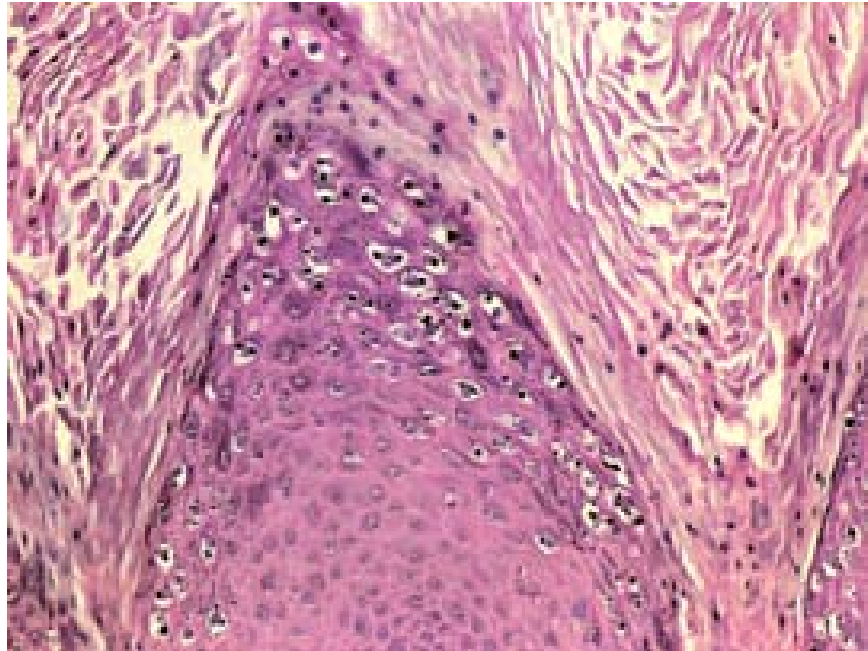


Figura 10. Verruga vulgar. Coilocitos en la capa granulosa (40x. H-E).

*Cortesía Dra. Gisela Navarrete.*

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es necesario establecer diferencias, según el tipo de verruga de que se trate, con las siguientes dermatosis:

V. vulgares: Molusco contagioso, cuernos cutáneos, queratosis seborreica, queratoacantoma, tuberculosis verrugosa, carcinoma epidermoide.

V. plantares: tilosis, queratosis y queratodermias.

V. planas: siringomas, acné, tuberculosis micronodular y tuberculídes de la cara, liquen plano y/o nítidus.

V. genitales: pápulas perladas del pene, pliegues cutáneos, queratosis seborreicas, condilomas planos, molusco contagioso. <sup>1, 2</sup>

## TRATAMIENTO

Aún cuando puede presentarse la resolución espontánea de las verrugas en un plazo aproximado de 2 años, no debemos abstenernos de ofrecer tratamiento, sobre todo si las lesiones ocasionan síntomas, como dolor o sangrado por traumatismo, si son numerosas o de gran tamaño; ante riesgo de malignidad y diseminación, o en inmunodeprimidos.<sup>17</sup> Se reconoce que las recurrencias son muy comunes, ya que se pueden curar las lesiones, pero ningún tratamiento logra eliminar al virus, persistiendo subclínicamente;<sup>1</sup> además, de que en ocasiones las lesiones son resistentes a los tratamientos convencionales.<sup>21</sup>

Desde la antigüedad, se han utilizado numerosos remedios, desde los místicos o encantamientos, hasta la utilización de preparados caseros, con mínima o nula respuesta.<sup>10</sup>

Dadas las múltiples acepciones de la enfermedad, es de esperarse que popularmente, se manejen diversos tratamientos, la mayoría sin ningún fundamento científico, entre ellos tenemos: frotar las lesiones con hojas de diferentes vegetales o frutas como el plátano; aplicando sabia de taratana (*Cassia alata*) o de cebolla morada, después de haber puncionado la verruga con espinas de limón (*Citrus sp*); otras veces se usa sal o un líquido llamado ácido de papel el cual es corrosivo.<sup>10</sup>

Otras sustancias descritas para tratar esta patología son: compuestos arsenicales o mercuriales, ácido nítrico, cloroetilo, dióxido de carbono, bisulfito de sodio, fosfato cálcico, leche fresca de vaca, bismuto, sulfato de magnesio; además de electrolisis, rayos X, autohemoterapia y aplicación de ultrasonido, entre otras.<sup>32</sup>

Aunque existen múltiples opciones terapéuticas, no existe una que sea totalmente eficaz.<sup>9, 21</sup>

Debe considerarse que las verrugas son por lo general asintomáticas, de ahí la modalidad de tratamiento que se escoja aplicar, el cual no debe ocasionar mayor molestia que la misma, dejándose los métodos más agresivos para los casos de verrugas recalcitrantes con pobre respuesta a las opciones tradicionales.<sup>21</sup>

Entre los efectos adversos de los tratamientos conocidos podemos mencionar: cicatrices, manchas hipo o hiperpigmentadas, formación de ampollas, dolor, dermatitis por contacto e incluso, surgimiento de nuevas lesiones, dispuestas en forma anular, en el sitio de aplicación de cualquier tratamiento que provoque ampollas.<sup>21</sup>

Se han reportado aceptables índices de curación con muchos de los tratamientos, incluso con placebo, aunque se sugiere que sólo sea de utilidad en aquellos casos que por su tiempo de evolución la resolución espontánea fuera una posibilidad.<sup>19,</sup>

33

Una lesión se considera eliminada por completo cuando se observan nuevamente los pliegues losángicos en el sitio donde se encontraba.<sup>21</sup>

Las nuevas modalidades terapéuticas se enfocan hacia la activación de la respuesta inmune del huésped o en mejorar la absorción o efecto de los medicamentos en el sitio afectado.<sup>34</sup>

Las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad se agrupan de la siguiente manera:

## I. QUERATOLÍTICOS

1. Ácido salicílico
2. Formaldehído y glutaraldehído
3. Cantaridina
4. Ácido tricloroacético

## II. CITOTÓXICOS

1. Podofilina
2. Podofilotoxina
3. 5-fluorouracilo (5-FU)
4. Bleomicina

### III. INMUNOMODULADORES

1. Imiquimod
2. Retinoides tópicos y sistémicos
3. Cimetidina
4. Interferones
5. Levamizol
6. Candidina

### IV. SENSIBILIZANTES/IRRITANTES/CONTACTANTES

1. Dinitroclorobenceno (DNCB)
2. Difenciprona (DPCP)
3. Ácido escuárico dibutiléster (SADBE)

### V. ABLATIVOS:

1. Crioterapia
2. Electrocirugía
3. Láser
4. Resección quirúrgica

### VI. PLACEBOS

1. Magnesia calcinada
2. Aplicación simulada de radiación (rayos X)
3. Toques de colorantes
4. Tela adhesiva

Otros: antivirales, terapia fotodinámica, ácido cítrico, ácido pirúvico.

La conducta expectante y/o uso de placebos, puede utilizarse en niños con lesiones escasas, o con corto tiempo de evolución. <sup>19</sup>

(Se presenta un resumen de los diferentes tratamientos empleados en verrugas vulgares en el <sup>Cuadro 2</sup>, el cual se encuentra al final de la sección de tratamiento).

## I. QUERATOLÍTICOS/CÁUSTICOS

### Ácido salicílico

#### Antecedentes

Se utiliza desde hace 2000 años en varias enfermedades cutáneas que cursan con hiperqueratosis, como verrugas, callos, psoriasis e ictiosis.<sup>3</sup>

Después de siglos de olvido, en 1763 despierta la atención de los científicos al descubrirse sus propiedades antipiréticas.<sup>35</sup>

El ácido salicílico (ácido 2-hidroxibenzoico, ácido orto hidroxibenzoico) recibe su nombre de *Salix* (del latín *sauce*) ya que se aisló por primera vez en 1828 en Munich por Johann Andreas Buchner a partir de la corteza del sauce blanco (*Salix alba*) y lo llamó salicilina.<sup>35, 36</sup>

Un año después, el químico francés Henry Leroux mejoró el procedimiento para su extracción. En 1838, Raffaele Piria trabajando en Universidad de Sorbona en París dividió la salicilina en un componente azucarado y en otro aromático (salicilaldehído); a éste lo sometió a hidrólisis y oxidación obteniendo una sustancia cristalizable e incolora que denominó “*ácide salicylice*” (ácido salicílico).<sup>36, 37</sup>

Es un ácido orgánico débil, incoloro, que cristaliza en forma de agujas, presenta una buena solubilidad en etanol y éter; también posee características anti-inflamatorias las cuales son más evidentes en sus derivados: ácido acetilsalicílico y salicilato de metilo.<sup>35</sup>

En los años 2000 y 2006, se realizaron revisiones sistemáticas de los tratamientos locales, y se consideró al ácido salicílico como el medicamento más efectivo, con un índice de curación del 75%.<sup>38, 39, 40</sup>

#### Mecanismo de acción

Se sugiere que actúa reduciendo la cohesión de los queratinocitos ocasionando su descamación. Existen en el mercado más de 80 preparaciones del ácido salicílico, con diferentes vehículos.<sup>3</sup>

Después de aplicado puede absorberse a través de la piel llegando a alcanzar concentraciones sanguíneas detectables. Su toxicidad sistémica es rara y consiste en náusea, vómito, confusión, mareo, tinnitus, delirio, psicosis, estupor y coma con alcalosis respiratoria.<sup>3</sup>

Se han utilizado hasta concentraciones del 70% con excelentes resultados.<sup>3</sup>

El tratamiento con ácido salicílico es barato y efectivo, pero un inconveniente que presenta es lo laborioso de su aplicación sobre todo si el paciente tiene una enorme cantidad de lesiones, por lo que exige cierto grado de perseverancia.<sup>39</sup>

#### Administración y dosis

Es el tratamiento más utilizado, de fácil aplicación y de costo accesible. Se utiliza a concentraciones variables, a partir de 17% en una base de colodión, en gel, solución, o en parches de caucho (generalmente para verrugas plantares). Se presenta también con ácido láctico. Se aplica diariamente por las noches, hasta por 12 semanas. La forma sugerida de empleo es dejar secar cinco minutos después de aplicado y ocluir con una cinta adhesiva. El porcentaje de curación es del 60 al 80%. Los efectos indeseables reportados son maceración e irritación, principalmente.<sup>2, 17, 19</sup>

#### **Ácido bi o tricloroacético**

Con aplicación tópica al 35-80% una vez por semana ocasiona queratolisis por desnaturalización de proteínas; su tasa de curación es del 70% al cabo de seis semanas. Su limitante es el dolor importante que produce y el riesgo de producir ulceraciones.<sup>17, 19</sup>

## **Aldehídos: formaldehído y glutaraldehído**

### **Formaldehído** <sup>41, 42, 43, 44</sup>

El formaldehído (metanal, metanaldehído, formalina, formol) es un gas incoloro inflamable con olor muy punzante.

Se emplea en la fijación y conservación de tejidos y cadáveres, así como desinfectante, antiséptico y en la formulación de desodorante, cosméticos, productos de higiene, fumigantes, manufactura de plásticos, fibras sintéticas, resinas, textiles, herbicidas, colorantes, explosivos y en la fabricación de extintores de incendio.

Disuelto en agua tiene un efecto cáustico y ocasiona desnaturalización de proteínas. En contacto con la piel produce necrosis por coagulación superficial con formación de costras e insensibilidad debido a la formación de ácido fórmico de gran poder corrosivo.

El formaldehído puede ocasionar irritación intensa de mucosas, piel y las vías respiratorias superiores, tanto en su forma gaseosa como de vapor o en aerosol.

Aún se discute sobre la posibilidad de tener efectos cancerígenos. <sup>41, 42, 43, 44</sup>

### **Glutaraldehído** <sup>45, 46</sup>

El glutaraldehído (glutaral, pentanodial) es un líquido incoloro, de olor picante, soluble en agua y solventes orgánicos.

Se utiliza solo o en combinación con otros productos como antiséptico para la limpieza, desinfección y esterilización de material clínico delicado y de superficies, así como en laboratorios de anatomía patológica para la fijación de tejidos y en radiología, durante el revelado de placas.

Posee cualidades bactericidas, fungicidas y virucidas ya que es alquilante de los grupos sulfhidrilo, hidroxilo, carbonilo y amino, alterando así la síntesis de ácidos nucleicos y desnaturalización de proteínas.

Con su utilización se pueden presentar náuseas, cefalea, irritación de mucosas y dermatitis por contacto.

Para su uso como antiséptico se presenta en soluciones acuosas, asociado con otro aldehído (glutaraldehído + formaldehído).<sup>45, 46</sup>

Ambos aldehídos se han utilizado en fórmulas magistrales en concentraciones entre 5 y 20% de aplicación diaria, para tratar verrugas, hiperhidrosis plantar u onicomycosis aunque no es recomendable ya que existen tratamientos más eficaces y menos tóxicos.<sup>45</sup>

Pueden generar dermatitis de contacto alérgica, dolor y necrosis extensos.<sup>28</sup>

### **Cantaridina**

Es un extracto semipurificado obtenido de los insectos formadores de ampollas, principalmente de *Cantharis vesicatoria* y *Epicauta vittata*, de la familia Meloidae. Se absorbe por las capas lipídicas de las membranas celulares y activa la liberación de serin-proteasas, las cuales degeneran a los desmosomas ocasionando acantolisis, formación de ampollas y destrucción celular.<sup>21, 47</sup> Se expide al 0.7% en vehículo formador de película, conteniendo acetona, éter y alcohol, aunque también se ha comercializado asociada con podofilina al 5% y ácido salicílico al 30%. Puede utilizarse diariamente o cada 1 a 3 semanas. Se retira a las 4 horas de aplicada. Como efectos adversos se registran, un dolor intenso y formación de múltiples ampollas e incluso pueden formarse verrugas alrededor del sitio de la ampolla.<sup>4, 19, 21</sup> Si se ingiere, puede ocasionar la muerte. Está proscrito su uso en mucosas.<sup>17, 47</sup>



## II. CITOTÓXICOS

### Podofilina (podofilotoxina)

La podofilina es una resina extraída de *Podophyllum emodi* o *P. peltatum* cuyo metabolito activo es la podofilotoxina y se obtiene a partir de la purificación de la primera.<sup>11</sup> Interfieren con la formación de microtúbulos durante la metafase, originando posteriormente muerte celular.<sup>4, 22</sup>

Ambos fármacos se utilizan principalmente para condilomas acuminados, sin embargo la podofilina se emplea en solución en concentraciones del 25-35%, pero para las lesiones localizadas en vagina o meato uretral se recomienda una concentración al 10-25%. Debe lavarse 6 horas después de su aplicación, la cual es semanal. Ofrece curación del 32 al 79%, pero con recurrencias del 22 al 65% en 9 meses. El área total tratada no debe ser mayor de 10cm<sup>2</sup> y no debe aplicarse más de 0.5ml/dosis. Si las lesiones persisten, después de 6 aplicaciones, deben considerarse otras opciones terapéuticas. Por la intensa irritación que produce puede ocasionar ulceraciones, fibrosis y fimosis. También se ha asociado con efectos secundarios sistémicos como náusea, vómito, confusión, insuficiencia renal, parestesias, leucopenia y coma.<sup>1, 17</sup> La podofilotoxina se presenta en solución al 0.5%, gel o crema al 0.15%. Se aplica en verrugas anogenitales 2 veces al día durante 3 días, repitiéndose semanalmente 4 ó 5 veces. Ofrece una curación del 68 al 88%.<sup>1, 17</sup> Tiene como efecto colateral el eritema moderado.<sup>8</sup> Están contraindicadas durante el embarazo ya que son mutagénicas.<sup>1, 17</sup>

### 5-fluorouracilo (5-FU)

Se considera un antimetabolito que bloquea la síntesis de ADN al inhibir a la enzima timidilato sintetasa, además de tener efectos sobre el sistema inmune.<sup>22, 48</sup> Sus presentaciones son: crema y ungüento al 1 y 5% y soluciones inyectables 1, 2 y 5%. Se emplea en verrugas planas diariamente o 2 veces por semana, dependiendo de la tolerancia. Ofrece curación del 68-97%.<sup>3, 17</sup>

En el año 2004, se reportó el empleo de 5-FU en presentación de solución intravenosa, para tratar verrugas vulgares, administrándose vía intralesional 0.2-0.5ml, logrando una curación del 85%. <sup>49</sup>

## **Bleomicina**

Es una mezcla citotóxica de polipéptidos con propiedades antibacterianas, antivirales y antitumorales. Se aisló en 1960 a partir de un hongo geofílico: *Streptomyces verticellus*. Actúa inhibiendo la síntesis del ADN, y también ocasionando ruptura de éste, por formación de radicales libres. Ejerce su citotoxicidad sobre los queratinocitos. <sup>50</sup>

Se presenta en concentraciones entre 0.25 y 1 mg/ml, y su vía de administración es intralesional; la dosis utilizada es de 0.1-1ml por verruga. Se puede repetir la dosis cada 4 semanas. La curación referida es del 63 al 100%.

Para disminuir la molestia de su aplicación, así como los efectos adversos se han ensayado diversos métodos, como el uso de aguja bifurcada o mediante dermatografía. <sup>32</sup> Además de que puede alcanzar concentraciones plasmáticas significativas, a nivel local ocasiona importante dolor postratamiento, además de prurito, eritema e induración; debe evitarse en zonas periungueales, ya que puede generar onicodistrofia, fenómeno de Raynaud y cambios escleróticos. Tiende a producir manchas hipercrómicas que duran más de un año. <sup>21, 50</sup>

### **III. INMUNOMODULADORES**

La terapia inmunomoduladora, consiste en inducir una respuesta específica contra el VPH. <sup>19</sup>

#### **Imiquimod**

Es una amina imidazoquinolina heterocíclica, modificadora de la respuesta inmune. <sup>51</sup>

Induce la producción de IFN $\gamma$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ , IL-1, 6 y 8, así como TNF $\alpha$ . Se utiliza en mayores de 12 años para tratar condilomas, aunque también se ha empleado en verrugas vulgares y planas con resultados aceptables; <sup>52</sup> se comercializa en crema al 5%. Una vez aplicado se deja durante 8 horas, se emplea 3 veces a la semana por 16 semanas con una curación del 40-56%. Su principal efecto secundario es una reacción inflamatoria, con escama, edema e incluso ocasionar erosiones, mialgias y un cuadro similar al resfriado. <sup>17, 19, 52</sup>

#### **Interferones**

Son una familia de proteínas con actividad biológica derivadas de las células que participan en la respuesta inmune y se dividen en 3 grupos: alfa (IFN $\alpha$ ), beta (IFN $\beta$ ) y gamma (IFN $\gamma$ ). <sup>53</sup>

Tienen propiedades antivirales, antitumorales e inmunomoduladoras. Actúan a nivel de la transducción del genoma viral y estimulan la lisis de células tumorales. <sup>22</sup>

Se utilizan en condilomas por vía intralesional, 1mU por dosis 3 veces a la semana por 3 semanas; aunque algunos autores recomiendan aplicar  $10^5$  a  $10^6$  unidades por lesión, 3 veces por semana durante 1-2 meses. Con IFN $\alpha$  se reporta curación del 52%, con el IFN $\beta$ , del 81% y el IFN $\gamma$ , no ha demostrado utilidad. También se han empleado en epidermodisplasia verruciforme. <sup>53</sup> No se recomiendan en niños, por su toxicidad potencial, además de la poca experiencia

que con ellos se tiene.<sup>17, 28</sup> Como efectos adversos al tratamiento se pueden presentar un cuadro similar al resfriado, náusea, anorexia, hipertensión y neuropatía periférica.<sup>8</sup>

### **Cimetidina**

Se cree que inhibe la función de los linfocitos-T supresores, activa los Th1 y estimula la producción de IL-2 e IFN $\gamma$ . Se emplea para verrugas vulgares en niños, a 40mg/kg/día con resultados variables.<sup>17, 19</sup> En algunos estudios se ha combinado con levamizol, alcanzando un índice de curación del 87%.<sup>28</sup>

### **Levamizol**

Es un antihelmíntico que induce la proliferación de linfocitos Th1 y estimula la producción de linfocinas. Se emplea a dosis de 5mg/kg o 150mg/día por 5 días, o 1-2 veces por semana durante varias semanas.<sup>2, 12</sup> Se ha reportado curación en un 77%.<sup>22</sup>

### **Retinoides**

Se considera que los retinoides, análogos estructurales de la vitamina A, ejercen su efecto semejante al de una hormona, ya que se unen a receptores nucleares de retinoide X (RXR) o a receptores para el ácido retinoico (RAR). Se sugiere que su mecanismo de acción reside en la capacidad para disminuir la cohesión de los queratinocitos, además de favorecer el recambio y diferenciación celulares. Se cree que poseen cierto efecto inmunomodulador asociado.<sup>17, 21, 54</sup>

Se emplean para verrugas planas, tanto por vía tópica (tretinoína) o por vía oral (isotretinoína)<sup>21</sup> Debe evitarse su empleo durante el embarazo.<sup>21</sup>

La tretinoína: Se utiliza a concentraciones de 0.01% a 0.1%, diariamente por varias semanas.

## Candidina

### Antecedentes

La candidina o levurina es un extracto antigénico obtenido de *Candida albicans*. (Fig. 11) En un principio se utilizó para valorar la respuesta inmune celular (linfocitos T) o hipersensibilidad retardada, en pacientes mayores de un año de edad portadores de inmunodeficiencias.<sup>55, 56, 57, 58</sup> Antes de esa edad, las intradermorreacciones en general son negativas.<sup>59</sup>



**Figura 11. Candidina**

Las pruebas de hipersensibilidad retardada, consisten en la aplicación de un preparado a partir de antígenos comunes. Se inocula en forma intradérmica 0.1 ml de la sustancia, y se considera una respuesta positiva, si se consigue una induración mayor de 0.5cm a las 48h.<sup>55, 59, 60</sup> En ocasiones se presenta una zona de eritema pocas horas después de la administración del antígeno y que cede en 12-18 hrs. Esta reacción se debe a hipersensibilidad inmediata y no valora la respuesta mediada por células.<sup>59</sup>

Existen dos preparados de *C. albicans*:

- A) Extractos alergénicos: se utilizan para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hipersensibilidad inmediata a *C. albicans*.<sup>61, 62</sup>
- B) Productos para valorar hipersensibilidad retardada o para pruebas inmunológicas, se utilizan en intradermorreacciones y pueden ser de dos tipos: crudos o derivados de polisacáridos. En este estudio se utiliza el que está compuesto de levaduras muertas a una concentración de 30mg/ml.<sup>61, 62</sup>

Las pruebas inmunológicas constituyen una herramienta útil que apoya el diagnóstico presuntivo y el pronóstico de las enfermedades micóticas y para ello se emplean dos tipos de antígenos: crudos y purificados. Los primeros están constituidos por moléculas glucoproteínicas del agente patógeno y que muestran buena reactividad en pruebas de precipitación e intradérmicas; son de bajo costo y se emplean para estudios epidemiológicos. Los purificados o complejo polisacárido-proteína desproteinizado son más específicos en pruebas como ELISA y fijación del complemento y son ideales para precisar mejor un diagnóstico de micosis.<sup>63</sup> Sin embargo, se han observado reacciones positivas similares para *Candida*, en pruebas de hipersensibilidad retardada con ambos antígenos aunque los llamados crudos son de mucho menor costo.<sup>61</sup>

Obtención de antígenos para hipersensibilidad retardada:

A) Suspensión de levaduras muertas o antígenos crudos

Se obtienen a partir de varias cepas de *C. albicans* cultivadas durante 5 días, se suspenden en solución salina y se calientan a 56°C durante una hora, para asegurarse de inactivar las células levaduriformes. La suspensión se estandariza y se almacena a 4-8° C.<sup>61</sup>

B) Antígenos polisacáridos:

En este caso las cepas de *Candida* se cultivan por 10 días, para luego prepararse en suspensión con solución salina, se centrifugan por 10 minutos y el concentrado celular se lava en acetona y posteriormente el sedimento se refrigera hasta que

las células se secan. Después se les añade una solución buffer y se esteriliza en autoclave a 120° C por 20 minutos y se centrifuga, el sobrenadante obtenido, contiene el antígeno y se titula mediante reacción de fijación del complemento.<sup>61</sup>

La hipersensibilidad retardada frente a *C. albicans*, está presente hasta en el 78% de los adultos sanos, ya que este organismo es la levadura patógena predominante en piel y mucosas.<sup>62</sup>

Otros preparados que se utilizan con los mismos fines son: tricofitina, esporotricina, toxoide tetánico o antígenos del virus que ocasiona la parotiditis; sin embargo, la más útil sigue siendo la candidina, ya que para obtener una respuesta positiva con cualquier antígeno se requiere que el paciente haya estado expuesto previamente al antígeno y la *Candida albicans* se considera una levadura ubicua, por lo que existe una alta posibilidad que todo paciente en estudio haya estado ya en contacto con dicha levadura.<sup>55</sup>

En 1975, con las investigaciones sobre derivados proteínicos purificados (PPD), fitohemaglutinina e incluso con la utilización del antígeno de verrugas (extracto de partículas virales vivas) en cultivos de linfocitos para valorar la transformación de éstos, se empezaron los estudios acerca de la relación entre inmunidad celular y verrugas.<sup>60, 64</sup>

La utilización de extractos de *Candida* para verrugas virales se conoce desde 1979, año en que Harada, en Japón, publicó por primera vez una serie de casos en los que utilizó la candidina intralesional para tratar verrugas virales.<sup>65</sup>

Por algunas razones no del todo conocidas, permaneció sin considerarse útil para esta dermatosis hasta que en los últimos años despertó nuevamente el interés de los investigadores. Además, en los últimos tiempos la terapia inmunomoduladora ha adquirido mayor aceptación, por ofrecer más facilidad para los tratamientos con buenos resultados.<sup>65</sup>

Así, en el año 2000, en la Reunión de la Academia Americana de Dermatología, se presentaron trabajos en los que consideraban eficaz la candidina para el tratamiento de las verrugas. En el Hospital Central Militar de México se iniciaron

estudios similares de dicha sustancia en verrugas vulgares recalcitrantes en el año 2001.<sup>57</sup>

Se han reportado también buenos resultados en verrugas planas recalcitrantes, sin presentar secuelas ni recaídas.<sup>66, 67</sup>

#### Mecanismo de acción

No es bien conocido, pero se ha propuesto que actúa estimulando una respuesta inmune de tipo celular (hipersensibilidad retardada), partiendo del hecho de que las células infectadas por VPH no expresan el Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (CMH-I) lo que lleva a una respuesta inmunológica deficiente. Se reconoce que para la eliminación de las células infectadas se requiere una adecuada inmunidad mediada por células T CD4 y macrófagos.<sup>49</sup>

Se ha propuesto que el fragmento F2 de una manoproteína (MP-F2) de la pared celular de *Candida albicans* es uno de los más fuertes quimiotácticos para neutrófilos además de inducir la producción de interleucinas (IL): IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ); así mismo dicho antígeno es capaz de estimular a los receptores tipo Toll 2, 4 y 9, lo que le permite actuar como modificador de la respuesta inmune.<sup>33</sup> Se sugiere que de esta forma logra inducir una respuesta inmune celular dirigida contra VPH, tanto a nivel local como sistémico.<sup>28</sup> Y que es como se logra la remisión de lesiones lejanas al sitio de aplicación de la candidina.<sup>6, 67</sup>

#### Administración y dosis

La candidina se utiliza en una concentración de 30mg/ml, y aunque actualmente existen escasos estudios acerca de su empleo, en éstos se ha utilizado de manera intralesional a dosis de 0.1cc (aunque algunos autores sugieren diluirla 1:1 con xilocaína simple al 1-2%), aplicando una inyección cada 3-4 semanas; generalmente se administra en una sola lesión, de preferencia la de mayor tamaño o más antigua. Se han manejado un total de 3 dosis por paciente, aunque en teoría podrían llevarse a cabo más aplicaciones, según la respuesta. Como efectos adversos se han comunicado dolor, eritema, induración y prurito en el sitio



de aplicación. Los índices de curación señalados son del 43-72%, sin recurrencias.<sup>28, 57</sup>

#### **IV. CONTACTANTES**

##### **Ácido escuárico dibutiléster (SADBE), Dinitroclorobenceno (DNCB) y difenciprona (DPCP)**

Inducen una reacción de hipersensibilidad retardada local mediante conjugación a un hapteno, lo que ocasiona destrucción de las verrugas, aunque pueden ocasionar una reacción generalizada con formación de vesículas. El DNCB se ha proscrito ya que es mutagénico. Requieren sensibilización previa, aplicándose en piel sana; la curación reportada es de 60 a 69% para verrugas plantares y periungueales. Como efectos colaterales se pueden presentar dermatitis de contacto alérgica severa y a veces, urticaria.<sup>13, 17, 19, 68</sup>

#### **V. ABLATIVOS**

##### **Resección quirúrgica**

Se utiliza solamente en verrugas genitales, no en otros sitios ya que puede dejar cicatriz y tiene altas recurrencias (21%); ofrece una curación del 89-93%.<sup>17</sup>

##### **Electrocirugía**

Requiere anestesia local, se ha empleado para condilomas, pero existe un gran riesgo de inhalar partículas virales viables. Su tasa de curación es del 72-94%, pero con recurrencias de hasta 50%.<sup>17</sup>

## **Crioterapia**

Se utiliza nitrógeno líquido el cual tiene una temperatura de vaporización de  $-196^{\circ}$  C, puede administrarse en spray o mediante un hisopo de algodón por 10-20 segundos, incluyendo un halo perilesional de 1-2mm. El objetivo es inducir la formación de una ampolla por encima de la unión dermoepidérmica, ocasionando destrucción tisular, sin llegar a ulceración. <sup>4, 19, 69</sup>

Se aplican ciclos con intervalo de 3-4 semanas en cada verruga, con un porcentaje de curación de alrededor del 96%. En verrugas planas se aplica por 3 segundos en cada lesión y se sugiere continuar con ácido retinoico local una vez que se hayan eliminado las costras. Cuando el VPH afecta plantas se recomienda el uso previo de ácido salicílico y hasta que se consigue remover el estrato córneo aplicar el nitrógeno por 10 segundos cada 15 días. En lesiones periungueales el tratamiento produce intenso dolor, y se realiza de igual forma que con las plantares, con precaución de no exceder el tiempo de congelación ya que se pueden lesionar los nerviecillos superficiales y dejar como secuelas áreas de anestesia. <sup>17</sup>

En cuanto a condilomas, se obtiene una curación del 92%, y se aplica hasta formarse un halo de 1mm alrededor de la lesión; en lesiones mayores, se sugiere el uso de criosondas en pinza. Deben llevarse a cabo numerosas sesiones. <sup>17</sup>

Esta opción terapéutica puede emplearse en pacientes embarazadas, sin riesgo. <sup>21</sup>

Las limitantes de la crioterapia son el dolor que produce, y en ocasiones la formación de verrugas alrededor del sitio de la ampolla. <sup>19, 21</sup>

## **Láser**

Se emplea el láser de bióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) de onda continua, el cual vaporiza las células infectadas y provoca hemostasis por calor. Se ha utilizado en verrugas periungueales, plantares y genitales. Su desventaja es su alto costo y además, la curación que ofrece (32-81%) es similar a otros tratamientos. Además, puede ocasionar onicodistrofia en lesiones periungueales y existe el riesgo de

generar cicatrices. Se sugiere tratar un margen de 1cm alrededor de la lesión para lograr la curación, ya que es posible que exista infección subclínica por VPH en la piel circundante a una verruga.<sup>17</sup>

Otro láser utilizado es el de colorante pulsado, con el que se ha reportado curación del 83-99% con pulsos de alto flujo, para tratar principalmente verrugas planas. Es posible que además de actuar destruyendo los capilares, también ocasione destrucción térmica no específica de la verruga.<sup>17, 28</sup> Puede usarse durante el embarazo.<sup>21</sup>

El riesgo de la vaporización con láser implica la liberación de humo en el cual se han detectado partículas virales viables de VPH, hepatitis y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>21</sup>

## **VI. PLACEBOS**

Existen muchas teorías que tratan de explicar los efectos de la sugestión o persuasión e hipnosis sobre la evolución de las enfermedades, pero ninguna es concluyente.<sup>70</sup>

La sugestión brinda aceptables resultados, y por ello se han empleado algunas sustancias sin acción farmacológica, como cloruro de sodio, glucosa, magnesia calcinada, lactato de calcio, tinturas, así como hipnosis y administración simulada de rayos X, incluso se ha empleado solamente la oclusión de las lesiones con tela adhesiva, y se ha logrado curación en algunos pacientes.<sup>3, 4, 71</sup> Se usan de 1 a 3 meses y bajo un ritual estricto.<sup>2</sup> Su efectividad es variable, y se atribuye a la coincidencia de la desaparición espontánea o a la modificación de la inmunidad, inducida por factores psicógenos.<sup>28, 72</sup>

## **OTROS**

### **Terapia fotodinámica (TFD)**

Emplea sustancias por vía tópica o sistémica que se metabolizan y activan mediante la radiación lumínica, dañando las células anormales que han captado tal sustancia. Para tratar verrugas recalcitrantes y papilomatosis laríngea se ha utilizado el ácido aminolevulínico en crema al 20% en 3 sesiones semanales, obteniéndose una curación del 58%-70%. <sup>20, 28</sup>

### **Cidofovir (no disponible en México)**

Es un nucleósido acíclico de amplio espectro contra virus ADN, inhibe la DNA polimerasa. <sup>14, 22</sup> Se emplea en crema al 3% por 10-14 días en verrugas genitales; en el primer estudio realizado, se reportó curación del 47% de los pacientes <sup>14</sup> Aún está en estudio su utilización. <sup>17, 21, 28</sup>

### **Ácido cítrico**

Recientemente se ha descrito el uso tópico de dicho ácido al 50% en solución acuosa para el manejo de verrugas planas, con una curación similar al uso de tretinoína. Se sospecha que actúa como queratolítico. <sup>54</sup>

### **Ácido pirúvico**

Se obtiene a partir del ácido tartárico procedente de la fermentación de uvas, tiene, como el resto de alfa-hidroxiácidos, la capacidad de influir en la cohesión de los queratinocitos, facilitando su descamación lenta y progresiva. Se ha aplicado al 95-99% en verrugas plantares, una vez por semana, con curación del 95%, y cuyos efectos adversos fueron dolor y prurito. <sup>10</sup>

Se han reportado también como queratolíticos los ácidos glicólico al 15% y fórmico al 85%. Su mecanismo de acción reside en la exfoliación debido a la dehiscencia de los corneocitos provocada por estos ácidos, aunque también se ha propuesto destrucción tisular por deshidratación. La tasa de curación alcanzada ha sido de 64%.<sup>28</sup>

### **Compuestos de zinc**

Se ha mencionado que este mineral actúa como cofactor para la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), tiene efecto anti-inflamatorio y además, in vitro se ha demostrado sus efectos moduladores sobre TNF $\alpha$  e IL-6. La deficiencia en el organismo de zinc, se ha asociado a linfopenia. Debido a todo ello se ha considerado como inmunomodulador, y se ha sugerido su uso por vía oral para tratar verrugas vulgares.<sup>73</sup>

Sin embargo, en este Centro Dermatológico se realizó un estudio comparativo de sulfato de zinc contra crioterapia, encontrándose solo una curación del 16% con el primero.<sup>73</sup>

Los siguientes tratamientos deben evitarse en las pacientes embarazadas: citotóxicos, interferones, imiquimod y retinoides.<sup>21</sup>

**Cuadro 2. Resumen de los tratamientos utilizados para verrugas** <sup>20, 21</sup>

**I. Cáusticos/queratolíticos**

Tipo de tratamiento	Tipo de verruga en el que se indica	Desventajas principales
Ácido salicílico	Vulgares, periungueales, plantares	Irritación, cicatrices
Ácido tricloroacético	Vulgares	Irritación, cicatrices
Cantaridina	Vulgares	Irritación, cicatrices, ampollas
Aldehídos	Plantares, vulgares	Irritación, cicatrices, DxC alérg

\*DxC alérg: Dermatitis por contacto alérgica

**II. Citotóxicos**

Tipo de tratamiento	Tipo de verruga en el que se indica	Desventajas principales
Podofilina	Condilomas acuminados	Dolor, úlceras
5-Fluorouracilo	Planas	Inflamación importante
Bleomicina	Vulgares	Dolor, oncodistrofia

**III. Inmunomoduladores**

Tipo de tratamiento	Tipo de verruga en el que se indica	Desventajas principales
Imiquimod	Verrugas genitales	Irritación, ulceraciones
Interferones	Anogenital	Dolor
Retinoides -tópicos	Planas	Fotosensibilización, irritación
-sistémicos	Inmunosupresión, planas	Recaídas al retirar el fármaco
Cimetidina	Resistentes, en niños	No demostró utilidad en adultos
Levamisol	Adyuvante	

**IV. Contactantes**

Tipo de tratamiento	Tipo de verruga en el que se indica	Desventajas principales
DNCB y DPCP	Resistentes	Irritación, DxC alérgica
SADBE	Resistentes	Irritación, DxC alérgica

DNCB: Dinitroclorobenceno; DPCP: Difenciprona; SADBE: Ácido escuárico dibutiléster

**V. Ablativos**

Tipo de tratamiento	Tipo de verruga en el que se indica	Desventajas principales
Extirpación	Resistentes	Cicatrices, recurrencias
Electrocirugía	Resistentes	Cicatrices, recurrencias
Crioterapia	Todas	Manchas, cicatrices, dolor
Láser	Resistentes	Cicatrices, recurrencias

## **ADHERENCIA O APEGO A UN TRATAMIENTO** <sup>74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82</sup>

Como ya se explicó en páginas previas, existen numerosos tratamientos para verrugas vulgares, sin embargo debemos señalar la necesidad de individualizarlos, dependiendo de las características tanto del paciente, como de la enfermedad.

El apego por parte del paciente reside en varios factores entre ellos la confianza y empatía que haya desarrollado con el médico, accesibilidad económica del principio terapéutico, así como comodidad en su aplicación; la existencia de mejoría de la patología con el transcurso del tiempo, y también no menos importante, la presencia o ausencia de efectos indeseables del medicamento, que en la mayoría de los casos son causa de abandono.

Es de suma importancia valorar la adhesión a un tratamiento que de entrada puede ser bueno, ya que de no realizarse en forma correcta conduce al fracaso terapéutico, sin embargo no existe ningún sistema para evaluar tal aspecto en forma precisa, por tanto, la elección del método depende de la información que se desea obtener y los recursos con que se cuenta. Un método sencillo y económico es la realización de entrevistas y cuestionarios, que permiten detectar los motivos de una mala adhesión; por otro lado aunque no puede medirse la evolución, es otro factor que orienta en forma indirecta acerca de la adherencia terapéutica real. <sup>74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82</sup>

## PREVENCIÓN

La finalidad principal de la vacunación contra el VPH es disminuir la incidencia de CaCU.<sup>83</sup>

Se han evaluado dos tipos de vacunas contra VPH:<sup>84</sup>

1. Terapéuticas: Diseñadas para combatir la infección inducen respuesta inmune celular y se dividen en:
  - A) Basadas en péptidos: Se sintetizan a partir de secuencias de las proteínas E6 y E7 del virus. Su finalidad es activar a los linfocitos T. Su inconveniente principal es el de presentar baja inmunogenicidad.
  - B) Basadas en proteínas: se utilizan proteínas completas. Aún se encuentran en fase experimental.
  - C) Vectores virales (vacuna/adenovirus): Se utilizan virus como “vehículos” a los que se les han introducido genes específicos. Como vectores virales, se han empleado los virus de la viruela y el adenovirus; dadas sus características, no deben administrarse en inmunodeprimidos. Continúan en estudio.
  - D) Vacunas de ADN: Consisten en administrar “ADN desnudo”, en plásmidos. Actualmente se están estudiando en animales.
  - E) Basadas en células: Se trata de la manipulación de células presentadoras de antígenos con proteínas, péptidos o ADN de antígenos reconocidos, como la proteína E6 y E7.
  
2. Profilácticas: Se utilizan con fines de prevenir la infección por lo que son capaces de inducir una respuesta humoral. Están constituidas por partículas semejantes al virus lo que hace que parezcan viriones reales y contienen proteínas de la cápside (L1 y L2) pero no ADN, por lo que no son infectantes. (Fig. 12)



Este tipo de vacuna es con la que se cuenta actualmente; ofrece protección contra los serotipos VPH 6,11, 16 y 18 (Gardasil®). Fue aprobada en junio de 2006, para mujeres entre 9 y 26 años, pero hasta ahora, no se conoce con certeza su poder inmunogénico a largo plazo, ni su utilidad en varones.<sup>85, 86</sup>

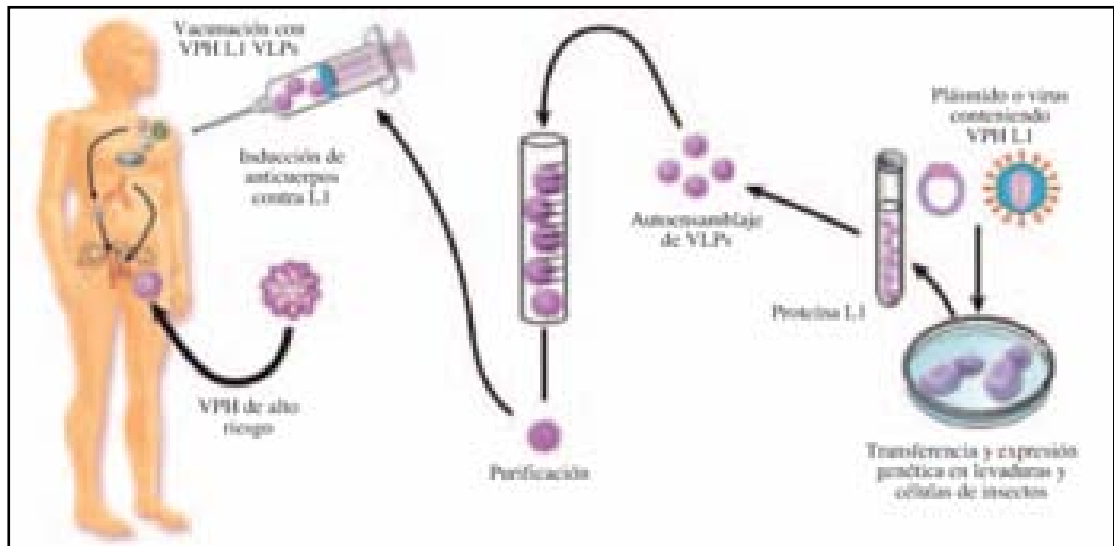


Figura 12. Síntesis de vacuna profiláctica contra VPH, e inducción de inmunidad. El proceso se realiza utilizando proteínas recombinantes L1 de la cápside viral. (imagen tomada de <http://scielo.isciii.es/img/revistas/onco/v30n2/02f5.gif>).

# **PROCOLO DE ESTUDIO**

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes que acuden a consulta por cualquier padecimiento, presentan una pobre adhesión a los tratamientos, siendo ésta aproximadamente del 30% al 50%.

Se han identificado cuatro factores que influyen en la adherencia a un tratamiento: complejidad del mismo, cantidad de dosis, duración y efectos secundarios. Es por ello que a mayor número de dosis, se observa un nivel más elevado de incumplimiento; lo mismo ocurre cuando se indica un procedimiento complejo para la utilización de un fármaco.

Con el uso de antígenos intralesionales como tratamiento, como candidina, en inyección de 0.1-0.3cc, con 3 aplicaciones, en intervalos de 3-4 semanas se ofrece la posibilidad de que la adherencia al tratamiento sea mayor (90%), debido a que se requiere administrar un menor número de dosis, y aunque el paciente refiera dificultad para acudir a sus citas oportunamente el especialista es quien aplica el medicamento, restándole así complejidad al tratamiento para el paciente. Con dicha terapia se ha reportado una mejoría del 80% en los estudios realizados.

Por lo anteriormente mencionado, hacemos notar el hecho de que no se han llevado a cabo otros protocolos de estudio en nuestro país en los que se comparen el empleo de candidina y ácido salicílico para tratar verrugas vulgares, y ya que se considera que su efectividad es similar, la diferencia entre ellos estaría dada por la adherencia al tratamiento.

Debido a lo expuesto, nos proponemos investigar lo siguiente:

¿Existe una diferencia mayor al 30% en efectividad y adherencia al tratamiento al comparar el uso de 0.1cc de candidina intralesional contra ácido salicílico tópico al 27% para tratar verrugas vulgares?

## **Justificación**

En el tratamiento de verrugas virales se han informado buenos resultados con la utilización intralesional de candidina, en comparación con la aplicación tópica de ácido salicílico. Existen razones para pensar que la adherencia a tratamiento es significativamente mayor con candidina intralesional, lo cual podría influir en la respuesta terapéutica.

Además, se considera que ésta última ofrece otras ventajas, tales como ser un tratamiento menos doloroso, no requerir de la aplicación en cada lesión, con menor posibilidad de generar cicatrices, necesitar menor número de aplicaciones del fármaco y, ya que el médico es quien la aplica, se considera que es una terapia supervisada, lo cual aumentaría la adherencia al tratamiento y con ello la efectividad del mismo.

Se sugiere que la inmunoterapia incrementa el reconocimiento del virus por el sistema inmune e induce la adquisición de una inmunidad dirigida específicamente contra el Virus del Papiloma Humano, lo que puede prevenir futuras infecciones clínicas, evitando en teoría las recaídas.

Es por todo lo anterior que proponemos en este estudio la inyección intralesional de candidina como inmunomodulador para el tratamiento de verrugas vulgares y elegimos compararla con ácido salicílico tópico ya que es el medicamento que cuenta con la mayor evidencia en efectividad que respalda su utilización.

### **Ha**

Al administrar en forma intralesional 0.1cc de candidina existe una mayor adherencia y con ello mayor efectividad que con el ácido salicílico en el tratamiento de las verrugas vulgares.

### **Ho**

Con la administración intralesional de candidina no existe una mayor adherencia ni mayor efectividad que con el ácido salicílico en el tratamiento de las verrugas vulgares.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

1. Determinar la efectividad del tratamiento utilizando candidina intralesional (0.1cc), contra ácido salicílico tópico al 27%, durante 3 meses.
2. Comparar la adherencia al tratamiento con ambos fármacos.

### **Específicos**

- 1.-Cuantificar y comparar el porcentaje de curación.
- 2.-Determinar el riesgo relativo entre mejoría clínica y grado de adherencia a tratamiento.
- 3.-Determinar el índice de recaídas en un periodo de 3 meses postratamiento.
- 4.-Identificar los efectos adversos más frecuentes.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Definición de la población de estudio y ubicación espacio-temporal**

Pacientes con verrugas vulgares del Centro Dermatológico Pascua estudiados durante el período comprendido de Agosto 2006 a Febrero 2007.

### **Criterios de Inclusión**

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, cuya edad oscilaba entre los 6-18 años, con diagnóstico de verrugas vulgares, con cualquier número de lesiones, topografía y tiempo de evolución, sin tratamiento actual (mínimo haberlo suspendido 2 semanas antes de ingresar al estudio), con domicilio en el Distrito Federal y zona conurbada.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron todos los pacientes que refirieron explícitamente no poder asistir a sus citas de control; aquellos que sólo presentaban verrugas diferentes a las vulgares; a los que no aceptaron la aplicación intralesional de candidina y pacientes embarazadas, con algún tipo de inmunodepresión, dermatosis generalizada o que estaban bajo cualquier tipo de inmunoterapia y a pacientes con hipersensibilidad a los componentes de alguna de las fórmulas.

### **Tamaño de la muestra**

Considerando una mejoría del 60% en el grupo control (con el empleo de ácido salicílico), con alfa de 5% y beta de 20%, con potencia de 80%, utilizando la fórmula para los estudios de equivalencia de dos tratamientos:

$$n = \frac{2P(1-P)(Z\alpha+Z\beta)^2}{(d)^2}$$

Donde:

n= tamaño de muestra

$Z\alpha$  = constante calculada para alfa de valor 0.05, en una prueba unilateral (1.645)

$Z\beta$  = constante calculada para beta de valor 0.2, en una prueba bilateral (0.842)

P = proporción que se espera en el grupo control

d = diferencia máxima entre la efectividad de ambos tratamientos, que se tolerará para concluir que son equivalentes  
(30% = 0.3)

Sustituyendo:

$$n = \frac{2(0.60)(0.40)(1.645+0.842)^2}{(0.3)^2}$$

Se obtiene un tamaño de muestra de 33 pacientes por grupo.

### **Muestreo:**

Aleatorio simple

## **Diseño del estudio**

Ensayo clínico controlado aleatorizado

## **Variables** <sup>(cuadro 3)</sup>

### **A. Independientes**

- Efectividad (curación de lesiones) con:
  - a)Candidina intralesional
  - b)Ácido salicílico tópico al 27%
- Adherencia al tratamiento

### **B. Dependientes**

- Efectos adversos: dolor, eritema, prurito
- Cicatrices postratamiento
- Recaídas

### **C. Variables sociodemográficas**

- Edad
- Sexo
- Escolaridad:
- Número de lesiones
- Topografía
- Tiempo de evolución
- Tratamientos previos
- Duración de dichos tratamientos

### Cuadro 3. Definición de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Se preguntará por los años cumplidos	Cuantitativa Discreta	Numérica	Años
Sexo	Condición orgánica para designar hombre o mujer	Se observarán las características fenotípicas propias de cada sexo	Cualitativa	Nominal dicotomía	Masculino=M Femenino=F
Escolaridad	Máximo nivel de estudios alcanzado (impartidos por un establecimiento docente)	Se preguntará por el máximo nivel de estudios terminado, truncado o el actual	Cualitativa	Nominal politómica	0=Ninguna 1=Primaria 2=Secundaria 3=Preparatoria 4=Carrera técn-com 5=Licenciatura
Topografía	Ubicación de las lesiones en los segmentos corporales	Se observará y describirá cada región corporal afectada	Cualitativa	Nominal politomía	Zonas afectadas: -Cabeza (cara y piel cabelluda) -Cuello -Extremidades superiores (brazos, antebrazos, manos, dedos) -Extremidades inferiores (muslos, piernas, pies, ortijos) -Tronco (tórax, abdomen)
Cantidad de lesiones	Número de verrugas vulgares	Se contabilizarán todas las verrugas vulgares del cuerpo de cada paciente	Cuantitativa Discreta	Numérica	Números enteros
Tiempo de evolución de lesiones	Tiempo durante el que se han desarrollado las lesiones	Se preguntará por el tiempo transcurrido desde que surgió la primera lesión	Cuantitativa Discreta	Numérica	Meses
Tratamientos previos	Medios o prácticas reconocidas por la ciencia médica para el tratamiento de verrugas vulgares y utilizadas hasta un día antes de ingresar al estudio	Se cuestionará por tratamientos médicos llevados a cabo	Cualitativa	Nominal politomía	1. Tópicos -Ácido salicílico (diversas concentraciones) -Imiquimod -Nitrógeno líquido -Retinoides -Podofilina 2. Sistémicos -Levamisol -Magnesia calcinada -Retinoides orales -Cirugía -Sin especificar -Rayos X
Duración del tratamiento	Tiempo durante el cual estuvo llevando a cabo el tratamiento	Se interrogará por el inicio y término de cada tratamiento utilizado	Cuantitativa Discreta	Numérica	Meses (si fuesen solamente días, se clasificarán en menos de un mes)
Cicatrices postratamiento	Sustitución de las lesiones por la presencia de tejido conectivo	Se buscará visual e intencionadamente para detectar cicatrices en los lugares que el paciente señale que hayan existido lesiones	Cuantitativa discreta	Numérica	Números enteros
Recaídas	Reaparición de verrugas vulgares en el mismo sitio, una vez que hubiesen cedido previamente	Se preguntará por el número de lesiones que reaparecieron durante los 30 y 90 días después de terminado los tratamientos	Cuantitativa discreta	Numérica	Número de recaídas (verrugas que resurgieron)



Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Efectos adversos:	Consecuencia indirecta, molesta, desfavorable e indeseable del uso de un medicamento o terapia	Se preguntará por la presencia de dolor y se revisará en búsqueda de eritema, así mismo, se cuantificará cada uno de ellos	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia
Dolor (tratamientos tópicos)	Sensación molesta en el sitio de aplicación del tratamiento	Se interrogará al paciente si presenta dolor y en qué intensidad, en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa Escala visual	Ordinal	Ausente (0) Leve (1-3) Moderado (4-6) Severo (7-9)
Eritema	Coloración rojiza de la piel, por vasodilatación y congestión vascular	Se buscará la presencia de enrojecimiento en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa Escala visual	Ordinal	Ausente (0) Leve (1-3) Moderado (4-6) Severo (7-9)
Prurito	Sensación de comezón	Se preguntará por la presencia de comezón	Cualitativa Escala visual	Ordinal	Ausente (0) Leve (1-3) Moderado (4-6) Severo (7-9)
Efectividad	Capacidad para lograr un efecto deseado	Se valorará con la curación (remisión) de lesiones	Cuantitativa	Numérica	Expresada en porcentajes, y posteriormente en categorías
-Candidina	Antígeno crudo (levaduras muertas) de Candida albicans.	Aplicación intralesional en la verruga más antigua y en la más reciente	Cuantitativa	Numérica	Cantidad de verrugas que ceden con el tratamiento
-Ácido salicílico	Compuesto sólido, blanco, ligeramente soluble en agua; en disolución aumenta la concentración de iones Hidrógeno y al combinarse con bases forma sales; posee efecto queratolítico.	Aplicación tópica con una concentración del 27%, en cada verruga	Cuantitativa	Numérica	Número de lesiones que ceden con el tratamiento
Adherencia al tratamiento	Implicación activa y voluntaria del paciente en un curso de comportamiento aceptado de mutuo acuerdo con el fin de producir un resultado terapéutico deseado	Se valorará en base a -% de aplicación del tratamiento -No. de citas a las que acude -Puntualidad del mismo paciente en las citas	Cuantitativa Continua	Numérica	Porcentajes (%) y posteriormente en categorías

## Recursos

-Ácido salicílico 27% en gel (Duoplant®). Otorgado por cortesía de la casa Farmacéutica Stiefel mediante muestras médicas (Fig.13)

-Candidina: proporcionada en conjunto por el Dr. Alejandro Palma del Laboratorio de Ciencias Biológicas UAM-Xochimilco, y el servicio de Micología del Centro Dermatológico Pascua. (Fig.14)

-Equipo de computación y software de procesamiento estadístico SPSS 13.0

-Cámara fotográfica digital de 7.2 MP

-Consumibles: guantes estériles, jeringas, torundas.



Figura 13. Duoplant



Figura 14. Candidina

## Descripción general del estudio:

Se estudiaron a 66 pacientes entre 6 y 18 años de edad procedentes de la Consulta Externa del Centro dermatológico Pascua con diagnóstico de verrugas vulgares que cumplieran con los criterios de inclusión, en el periodo de Agosto 2006 a Febrero de 2007.

Se les explicó ampliamente acerca de la patología que presentaban y de los objetivos del estudio, se les entregó y solicitó que firmaran una hoja de consentimiento informado, y en caso de ser menor de edad, se le pidió a un padre o tutor que realizara dicho trámite en su representación.

Se realizó a cada paciente una historia clínica completa, prestando mayor atención a la presencia de antecedentes personales y familiares de alergias, de inmunosupresión de cualquier etiología, la utilización personal de tratamientos que comprometiesen el sistema inmunológico, a la coexistencia de patologías autoinmunes o la utilización de inmunoterapia de cualquier tipo.

Se interrogó intencionadamente sobre la evolución de las verrugas, la aplicación de tratamientos previos, el tiempo durante el cual se utilizaron, la mejoría observada, así como el tiempo que tuviesen de haberlos suspendidos (el cual se consideró debía ser de mínimo dos semanas antes de iniciar este estudio (en caso contrario se dejó un “periodo de lavado” similar).

Mediante exploración física completa se detectaron y contabilizaron las verrugas por segmento corporal, y se registraron, tanto su número como topografía, en dibujos anatómicos, antes de iniciar el tratamiento y cada 4 semanas durante un total de 12 semanas; posteriormente al mes y 3 meses después de haber finalizado éstos.

Para fines de este estudio no se contabilizaron las verrugas planas, plantares, genitales, perigenitales ni perianales debido a que según la literatura algunas requieren como tratamiento ideal otros fármacos diferentes a los estudiados, o mejor aún, la combinación de algunos.

Una vez seleccionados los pacientes se asignaron en forma aleatoria simple en dos grupos, designándose como A para el tratamiento con ácido salicílico y B para candidina.

Al primero de ellos (A) se les otorgó e indicó aplicar en forma directa ácido salicílico en gel al 27% por las noches en cada verruga y posteriormente cubrirlas con un fragmento de tela adhesiva. Así mismo, se les entregó un diario en el cual

registraban la aplicación diaria del medicamento. Dicho documento se intercambiaba por otro, en cada cita hasta la finalización del estudio.

Al grupo B se le aplicó mediante aguja de calibre 27Gx13mm un derivado antigénico obtenido de levaduras muertas de candida (candidina) en forma intralesional en ángulo de 45°, en la verruga más antigua, a dosis de 0.1ml en 3 aplicaciones, con intervalo de un mes (4 semanas) entre cada una. La aplicación se realizó mensualmente en la misma lesión, con excepción de que si ésta hubiese cedido por completo antes del número de dosis previstas, se procedía con la verruga más antigua de las restantes. (Fig.15)



**Figura 15. Método para la aplicación de candidina**

Para los pacientes de ambos grupos se llevó a cabo un control de su asistencia a las citas y se registró en la hoja correspondiente.

Se dieron por concluidos los tratamientos a las 12 semanas de su inicio.

En cada visita se investigó acerca de la presencia de los efectos adversos conocidos para ambos tratamientos, evaluándose mediante una escala visual análoga elaborada para este fin (ver anexos); en la cual se le solicitaba al paciente que le otorgara una puntuación a cada uno de los síntomas y en caso de tratarse de alguien analfabeta, se le pedía se identificara con alguna de las imágenes

presentadas en dicha escala. También en cada cita se llevó a cabo un conteo de las lesiones, se registró la presencia de nuevas verrugas o recaídas y se tomaron fotografías de las zonas afectadas.

Después de las 12 semanas de tratamiento se realizó un seguimiento de 3 meses para vigilar la presencia de recaídas. Se consideró como recidiva a cada lesión que una vez que hubiera desaparecido, reapareciera en el mismo sitio.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se obtuvo una hoja de consentimiento informado de cada paciente posterior a una explicación amplia y clara sobre la patología y los procedimientos a realizar, las molestias posibles de su utilización, así como la intención de la realización del estudio.

Aquellos pacientes que no presentaron una mejoría adecuada se les propuso alguna otra alternativa de tratamiento, como crioterapia, combinación de modalidades terapéuticas, e incluso aumentar el número de dosis de los tratamientos estudiados; siempre se individualizó el tratamiento según el caso.

## **MANEJO DE RIESGOS**

Ante la presencia de efectos adversos, tales como dolor y eritema, se indicó el empleo de algún antiinflamatorio no esteroideo vía oral, el cuál, según los pacientes, no fue requerido en ningún caso.

Aunque no se han reportado efectos adversos sistémicos con el uso de estos fármacos a las dosis manejadas se alertó al paciente y se vigiló la presencia de cualquier reacción anafiláctica o sistémica.

## ANÁLISIS

Las variables sociodemográficas se describieron con medidas de tendencia central o de dispersión en caso de ser cuantitativas y de distribución normal en caso de ser cualitativas. Se expresaron en porcentajes y rango intercuartílico.

La variable de resultados se midió con porcentajes.

Se calcularon las medidas de utilidad clínica de Riesgo Relativo (RR), Número Necesario a Tratar (NNT) y Reducción de Riesgo Absoluto (RRA).

## CURACIÓN CLÍNICA

Se valoró la mejoría y curación, en base a la disminución en el número de lesiones con respecto al conteo inicial de las mismas y a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento; así como al mes y a los 3 meses postratamiento en ambos grupos para determinar y cuantificar las verrugas vulgares en caso de reaparición de las mismas o de las que aún persistían después de haber finalizado el esquema. Durante dicho periodo de tiempo se buscó y contabilizó la presencia de cicatrices en la misma topografía en que se localizaban las verrugas vulgares.

La mejoría clínica se clasificó en categorías de acuerdo al porcentaje obtenido (1-50% leve, 51-75% moderada, 76-99% excelente) mismo que se calculó tomando en cuenta el número de lesiones al inicio y al final del tratamiento. Se consideró una curación total en los pacientes que se resolvieron al 100% las verrugas. (Tabla 1)

$$\% \text{ de mejoría} = \frac{\text{lesiones que cedieron}}{\text{lesiones iniciales}} \times 100$$

**Tabla 1. Mejoría Clínica**

Porcentaje	Grado
1-50	Leve
51-75	Moderada
76-99	Excelente
100	Curación

## ADHERENCIA

Para valorar adherencia se tomaron en cuenta los siguientes factores:

**1. Cantidad de citas a las que asistieron:** en promedio fueron 5 para cada paciente (en ocasiones menos, si se presentó curación del padecimiento en menos del tiempo esperado). Se asignó un porcentaje de la siguiente forma:

$$\% \text{ de asistencia} = \frac{\text{citas a las que asistió}}{\text{citas programadas}} \times 100$$

**2. Puntualidad:** cantidad de citas que se cumplieron en fecha y hora. Se consideró como cita impuntual toda aquella en la que el paciente asistió sin programación, o existió la necesidad de llamarle para reprogramar. Se expresó en porcentajes:

$$\% \text{ de puntualidad} = \frac{\text{citas a las que asistió puntualmente}}{\text{citas programadas}} \times 100$$

**3. Dosis del medicamento:** cantidad de aplicaciones por cada tratamiento.

En el grupo A (ácido salicílico), se obtuvo un porcentaje mensual, obtenido de la razón entre el número de aplicaciones requeridas por mes, y aquellas que realmente se aplicaron:

$$\% \text{ de dosis} = \frac{\text{aplicaciones realizadas}}{\text{aplicaciones indicadas}} \times 100$$

Posteriormente se les calificó con puntos, en base al porcentaje obtenido.

Con respecto al grupo B (candidina), se asignó un punto por cada aplicación del medicamento, teniendo en cuenta como esquema completo 3 dosis. Es necesario aclarar que si el paciente requirió menor número de dosis para alcanzar la curación del 100%, se le asignó en ese momento el puntaje mayor, que fue de 3.

Considerando que en algunas situaciones la cantidad total de aplicaciones requeridas fue menor debido a la resolución del padecimiento en un periodo de tiempo menor al esperado se realizó un ajuste al momento de calcular el porcentaje de cada caso.

Con todo lo anterior se asignó la siguiente puntuación para cada rubro: (Tabla 2)

**Tabla 2. Datos para calcular adherencia en cada tratamiento**

Puntuación	I. % citas a las que acudió	Ila. Porcentaje aplicaciones con Tto A	Iib. No. De dosis con candidita	III. Porcentaje de asistencia puntual
3	>/=76%	>/=76%	3	>/=76%
2	51-75%	51-75%	2	51-75%
1	26-50%	26-50%	1	26-50%
0	</= 25%	</=25%	0	</=25%

Obteniéndose así como mayor puntuación: 9 (3 puntos por cada categoría, las cuales son 3, 3 x 3)

Con dicho resultados, evaluamos de la siguiente manera la adherencia al tratamiento: (Tabla 3)

**Tabla 3. Adherencia**

Puntuación	Adherencia
7-9	Buena
4-6	Regular
1-3	Mala

## Efectos adversos

Se asignó una puntuación para cada efecto adverso (eritema, dolor y prurito) en base a la escala visual análoga aplicada en cada visita y al final se sacó un promedio por cada manifestación por paciente, asignándose en 4 categorías (0 ausente, 1-3 leve, 4-6 moderado, 7-9 severo) (Tabla 4)

Así mismo se valoró de igual forma la presencia de dolor a la aplicación de candidina y se clasificó en categorías de forma similar.

**Tabla 4. Efectos adversos**

Puntuación	Grado
0	Ausente
1-3	Leve
4-6	Moderado
7-9	Severo



# **RESULTADOS**

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 66 pacientes los cuales fueron divididos en forma aleatoria en 2 grupos de 33 pacientes cada uno (relación 1:1). El Grupo A recibió ácido salicílico tópico al 27%, mientras que al Grupo B se le aplicó candidina.

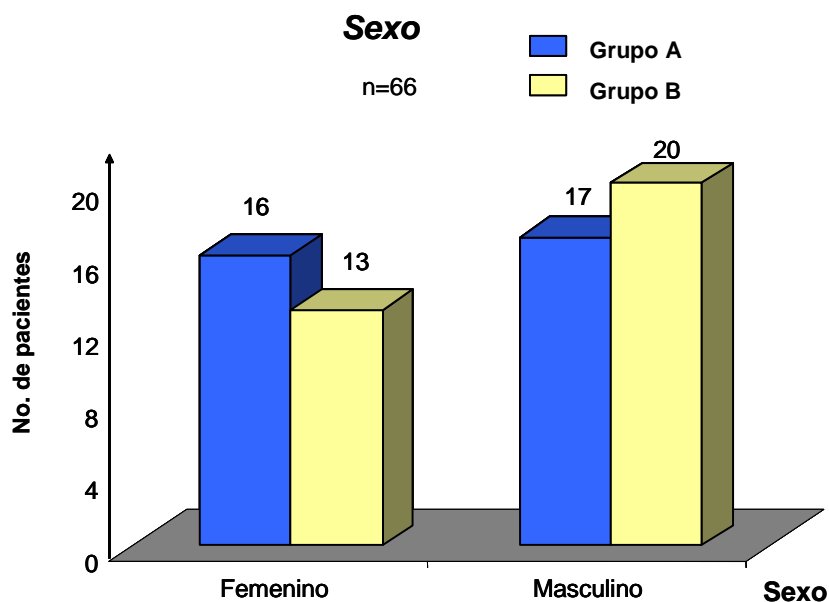
### CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

#### 1.-Sexo

Se observó que ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a la distribución por sexo. (Tabla 5, Gráfica 1)

Tabla 5. Distribución por sexo

Sexo	Grupo A	Grupo B	Total	Porcentaje
Femenino	16	13	29	43.9%
Masculino	17	20	37	56.1%
Total	33	33	66	100.0%
R=M/F	1:1	1.5:1		



Fuente: Consulta externa del CDP

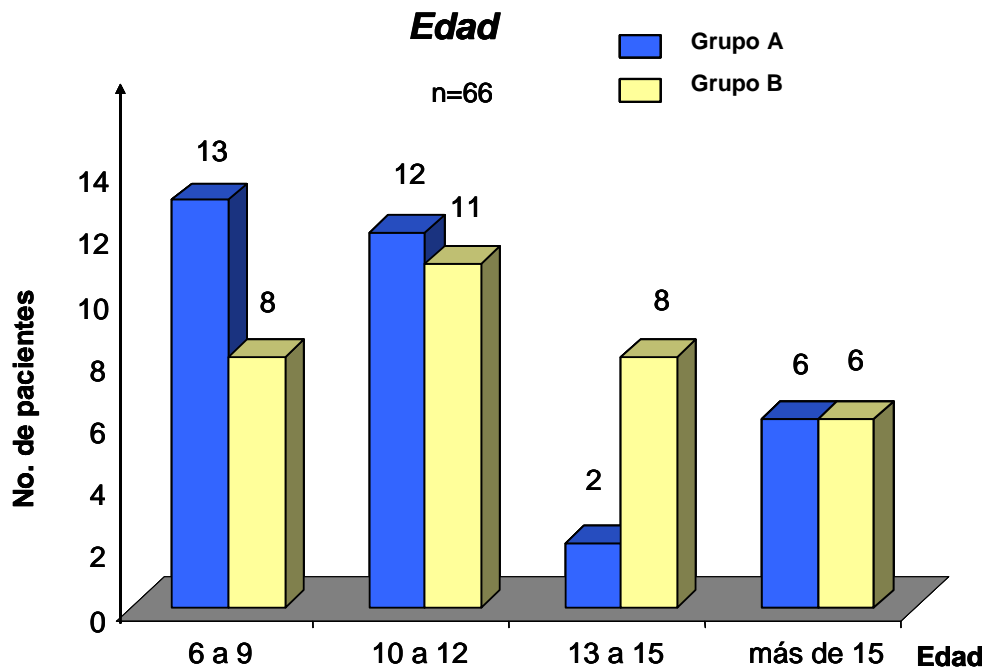
Gráfica 1. Distribución por sexo

## 2.-Edad

El 67 % de los pacientes tenían una edad de entre 6 a 12 años. El promedio de edad en el grupo A fue de 10.79, y de 11.76 en el B. (Tabla 6, Gráfica 2)

Tabla 6. Distribución por edad (años)

Grupos x edad	Grupo A	Grupo B	Total	Porcentaje
6 a 9	13	8	21	32%
10 a 12	12	11	23	35%
13 a 15	2	8	10	15%
más de 15	6	6	12	18%
Total	33	33	66	100%
Promedio	10.79	11.76		
Rango	6 a 18	6 a 18		



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 2. Distribución por edad (años)

### **3.-Escolaridad**

Treinta y ocho pacientes (57.6%) se encontraban cursando la educación primaria y sólo 2 (3%), estudiaban una licenciatura al momento del estudio. (Tabla 7)

**Tabla 7. Distribución por escolaridad**

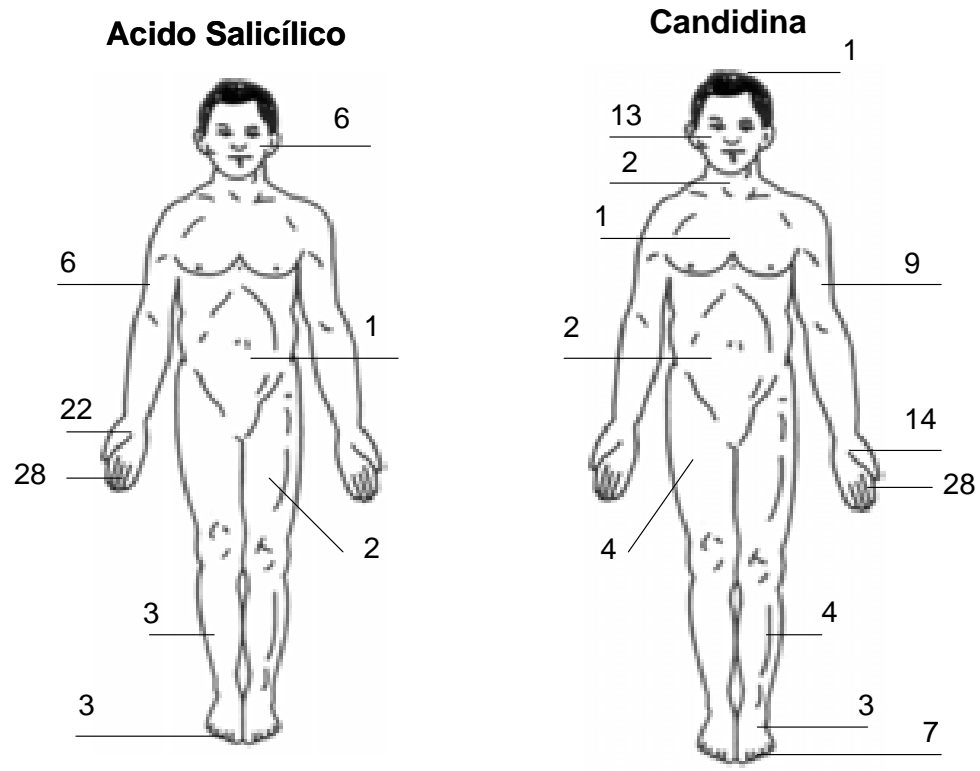
Escolaridad	Grupo A	Grupo B	Total	Porcentaje
Ninguna	1	0	1	1.5%
primaria	22	16	38	57.6%
secundaria	5	11	16	24.2%
Bachillerato	4	5	9	13.6%
Licenciatura	1	1	2	3.0%
Total	33	33	66	100.0%

#### 4.-Topografía

Los segmentos anatómicos más afectados fueron las extremidades superiores, y de ellos, las manos y los dedos, representando entre ambos el 57.8% del total de la topografía afectada. (Tabla 8, Figura 16)

**Tabla 8. Segmentos anatómicos afectados en cada grupo**

Topografía	Grupo A	Grupo B	Total	Porcentaje
Cara	6	13	19	11.9%
Piel cabelluda	0	1	1	0.6%
Cuello	0	2	2	1.3%
Tórax	0	1	1	0.6%
Abdomen	1	2	3	1.9%
Antebrazo	6	9	15	9.4%
Manos	22	14	36	22.6%
Dedos	28	28	56	35.2%
Muslo	2	4	6	3.8%
Pierna	3	4	7	4.4%
Pie	0	3	3	1.9%
Ortejos	3	7	10	6.3%
Total de veces que se afectaron las regiones	71	88	159	100.0%



**Figura 16. Distribución de verrugas por segmento anatómico. El número indica la cantidad de pacientes que presentaron afección de las regiones señaladas.**

### **5.-Número de verrugas vulgares**

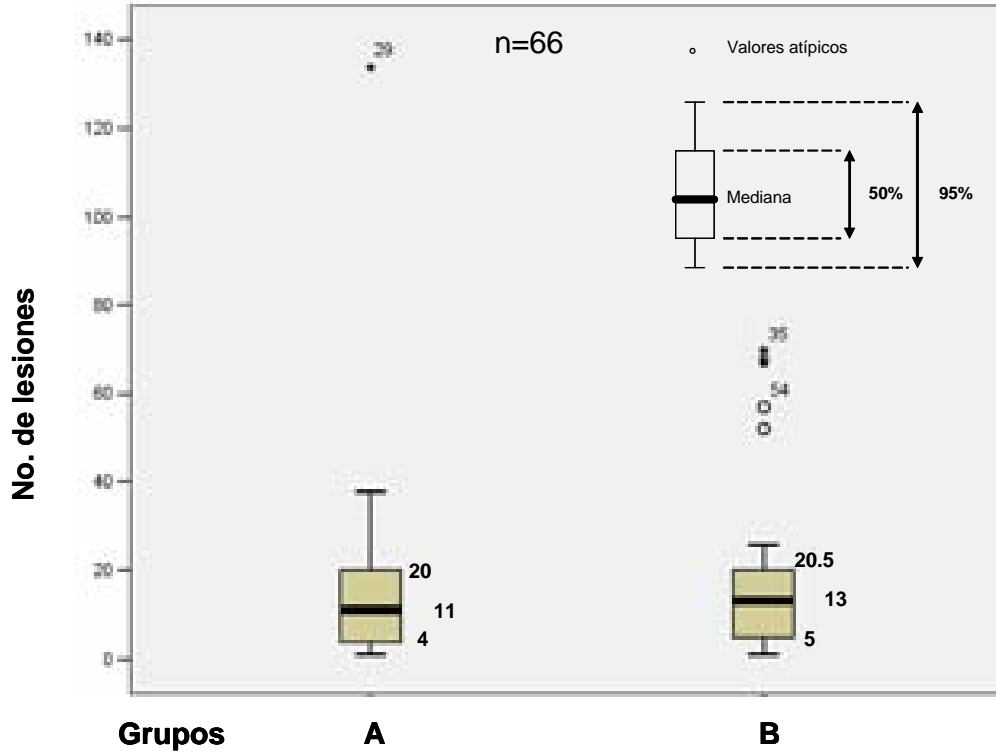
Se agruparon en categorías con respecto al número de lesiones de 5 en 5 para su clasificación. (Tabla 9) El 50% de los pacientes en el grupo A presentaron de 4 a 20 verrugas cada uno, con un promedio de 17; en el grupo B, el 50%, tenían entre 5 y 20.5 lesiones, con una promedio de 18.7. (Gráfica 3) Al comparar ambos podemos notar que son homogéneos en cuanto a la cantidad de verrugas que presentaban.

**Tabla 9. Distribución de la cantidad de lesiones en los pacientes**

<b>No. de lesiones</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
1 a 5	11	10	21	31.8%
6 a 10	5	6	11	16.7%
11 a 15	4	4	8	12.1%
16 a 20	6	5	11	16.7%
21 a 25	1	2	3	4.5%
26 a 30	2	1	3	4.5%
mas de 30	4	5	9	13.6%
Total	33	33	66	100.0%
*Promedio	17	18.7		
mediana	11	13		
rango	1 a 134	1 a 70		
Desviación estándar	23.4	20.3		

\* T student  $p=0.315$

## Cantidad de lesiones



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 3. Distribución del número de lesiones en los Grupos A (ácido salicílico) y B (candidina)

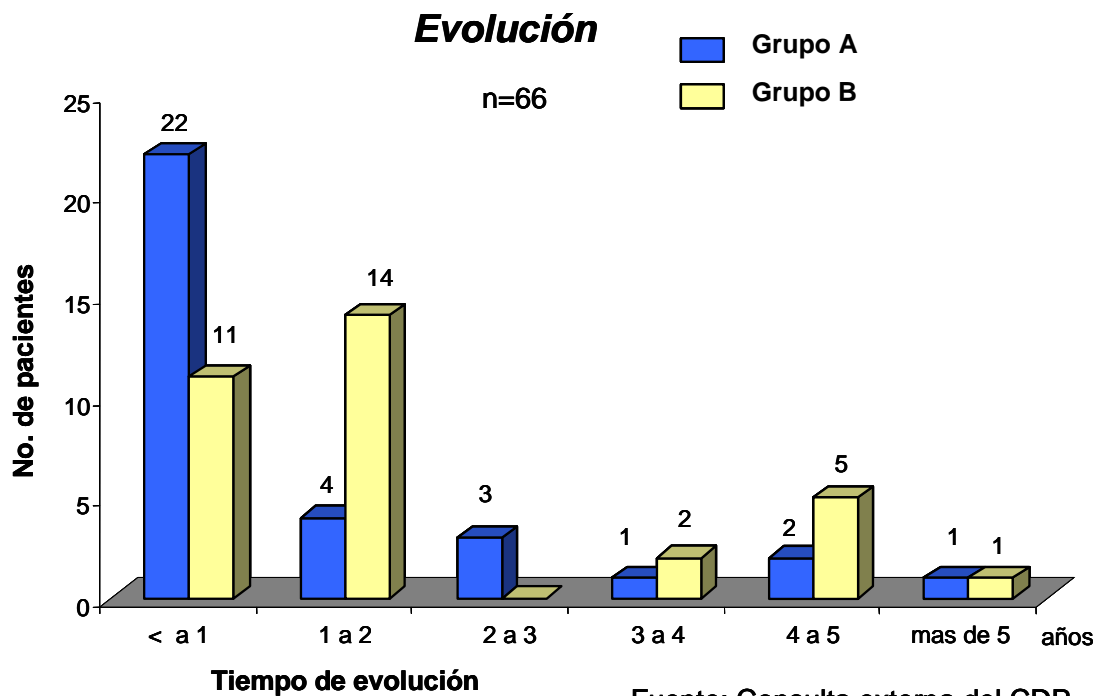


## 6.-Evolución

Treinta y tres pacientes (50%), referían una evolución menor de un año; sólo 2 individuos (3%) tenían una duración mayor a 5 años de evolución. En la tabla 10 se muestra la evolución para el resto de los pacientes. (Tabla 10, Gráfica 4)

Tabla 10. Evolución de las lesiones

Evolución	Grupo A	Grupo B	Total	Porcentaje
Menor a 1 año	22	11	33	50.0%
1 a 2 años	4	14	18	27.3%
2 a 3 años	3	0	3	4.5%
3 a 4 años	1	2	3	4.5%
4 a 5 años	2	5	7	10.6%
mas de 5	1	1	2	3.0%
Total	33	33	66	



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 4. Evolución de las lesiones

## 7.-Tratamientos previos

De todos los tratamientos empleados previamente, el ácido salicílico en diferentes concentraciones ocupó el primer lugar con el 38.4% de los casos, por otro lado, 13 pacientes (15.1%), habían utilizado un medicamento cuyo nombre no recordaban o algún remedio de tipo casero. (Tabla 11)

**Tabla 11. Tratamientos empleados por los pacientes antes del estudio**

<b>Tratamientos previos</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
Ac. salicílico	11	22	33	38.4%
Sin especificar	4	9	13	15.1%
Magnesia Calcinada	3	9	12	14.0%
Levamisol	3	6	9	10.5%
Nitrógeno líquido	1	6	7	8.1%
Retinoides	1	3	4	4.7%
Podofilina	1	3	4	4.7%
Rayos X	0	2	2	2.3%
Retinoides VO	0	1	1	1.2%
Extirpación	0	1	1	1.2%
Total de veces que se usaron tratamientos	24	62	86	100.0%

### **8.-Duración del tratamiento previo**

El tiempo promedio durante el cual se utilizó algún tratamiento previamente fue de 1.15 meses para el grupo A, y de 4.3 meses para el grupo B.

Cuarenta y cuatro pacientes usaron algún tratamiento, desde un periodo menor a un mes hasta más de 5 meses. Mientras que 22 pacientes (33.3%), no habían utilizado ningún método terapéutico antes de su ingreso al estudio. (Tabla 12)

**Tabla 12. Duración de los tratamientos previos**

<b>Duración del tratamiento</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
Sin tratamiento	18	4	22	33.3%
Menos de un mes	0	4	4	6.0%
Un mes	7	6	13	19.7%
Dos	4	6	10	15.1%
Tres	1	1	2	3.0%
Cuatro	2	5	7	10.6%
Cinco	0	2	2	3.0%
Más de 5 meses	1	5	6	9.0%
Total	33	33	66	100.0%
Promedio	1.15	4.3		
Rango	0 a 12	0 a 36		
Desviación estándar	2.27	7.35		

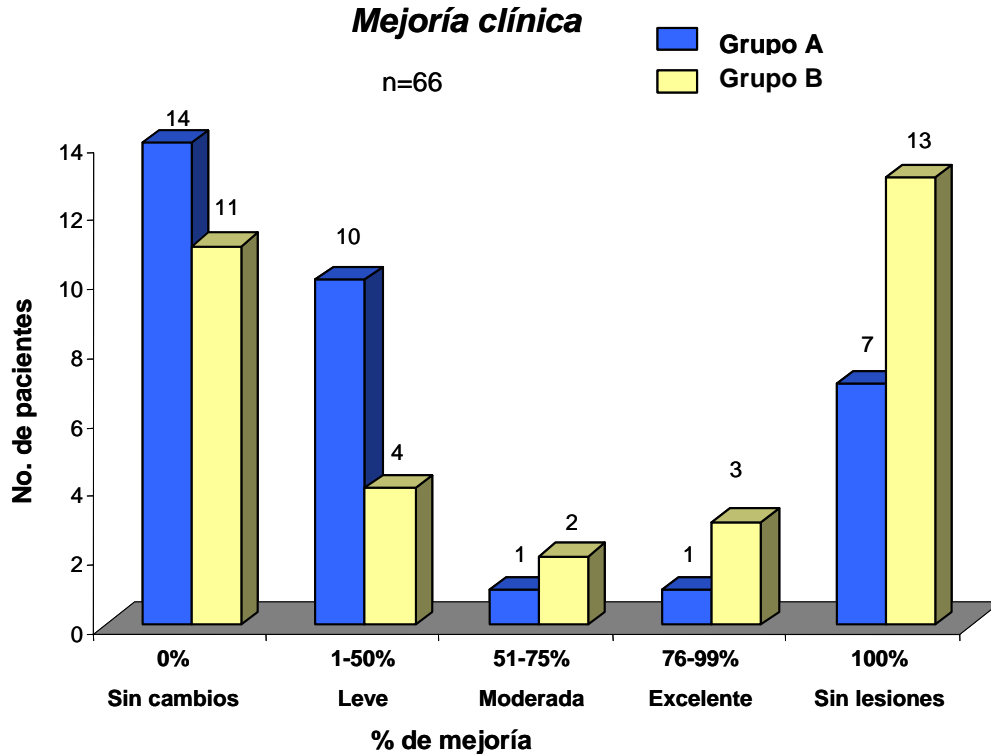
## 9.-Mejoría clínica

La mejoría promedio observada fue moderada en el Grupo B en comparación con el A en el cual fue leve. (Tabla 13, Gráfica 5)

Tabla 13. Mejoría alcanzada en cada grupo

Mejoría	Grupo A	Grupo B	Total
Sin cambios	14	11	25
Leve (1-50%)	10	4	14
Moderada (51-75%)	1	2	3
Excelente (76-99%)	1	3	4
Sin lesiones	7	13	20
Total	33	33	66
Promedio de mejoría por grupo	Leve (31%)	Moderada (52%)	
Desviación estándar	0.41	0.46	

\*p < 0.05



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 5. Mejoría clínica por categorías

## 10.-Efectividad del tratamiento

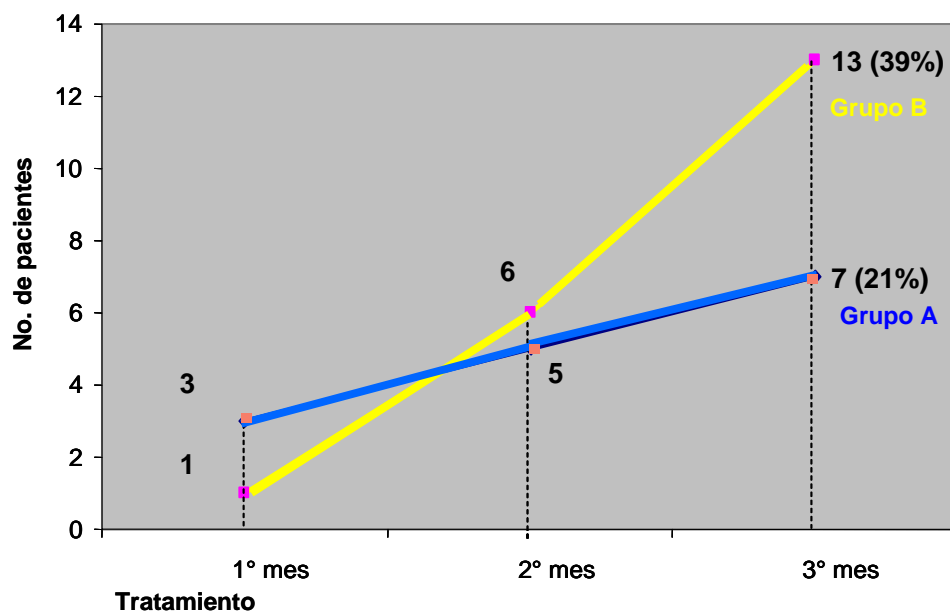
Al finalizar el primer mes de tratamiento del total de pacientes, 4 mostraron una curación del 100%, y al completar los 3 meses 20 pacientes presentaron la resolución total de las verrugas, de ellos 13 correspondieron al Grupo B. (Tabla 14, Gráfica 6)

Tabla 14. Pacientes que presentaron una curación del 100%

Tratamiento	Grupo A	Grupo B	Total
1° mes	3	1	4
2° mes	5	6	11
3° mes	7	13	20
Porcentaje	21%	39%	30%

### Efectividad del tratamiento

n=66



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 6. Número y porcentaje de pacientes que presentaron una curación del 100%

## EFFECTOS ADVERSOS

### ***Dolor***

Del total de pacientes, el 36.4% negó haber presentado algún grado de dolor relacionado al tratamiento.

En el grupo A, se alcanzaron las puntuaciones más altas con respecto a la intensidad del dolor según la escala (0 a 9) de dolor empleada. (Tabla 15)

**Tabla 15. Representación de la intensidad del dolor como efecto adverso**

<b>Intensidad del dolor</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
0	9	15	24	36.4%
1	2	6	8	12.1%
2	4	8	12	18.2%
3	6	2	8	12.1%
4	3	1	4	6.1%
5	3	1	4	6.1%
6	4	0	4	6.1%
8	1	0	1	1.5%
9	1	0	1	1.5%
Total	33	33	66	100.0%

### ***Eritema***

El 50% del total de pacientes refirieron no haber presentado eritema. Por otra parte, la intensidad del mismo alcanzó puntuaciones más altas en el Grupo B. (Tabla 16)

**Tabla 16. Representación de la intensidad del eritema como efecto adverso**

Intensidad del eritema	Grupo A	Grupo B	Total	Porcentaje
0	21	12	33	50%
1	0	5	5	8%
2	2	7	9	14%
3	4	5	9	14%
4	2	0	2	3%
5	4	1	5	8%
7	0	2	2	3%
8	0	1	1	2%
Total	33	33	66	100%

### **Prurito**

En total, el 48.5% de los pacientes negaron presentar prurito pero el número de quienes sí lo presentaron fue similar en ambos grupos (17 por grupo). (Tabla 17)

**Tabla 17. Representación de la intensidad del prurito como efecto adverso**

Intensidad del prurito	Grupo A	Grupo B	Total	Porcentaje
0	16	16	32	48.5%
1	2	3	5	7.6%
2	4	6	10	15.2%
3	2	4	6	9.1%
4	2	1	3	4.5%
5	2	1	3	4.5%
6	1	1	2	3.0%
7	3	1	4	6.1%
8	1	0	1	1.5%
Total	33	33	66	100.0%

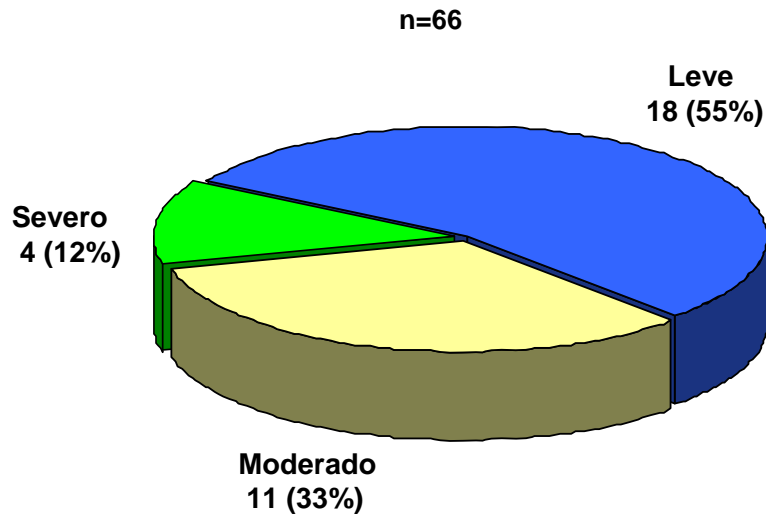
### ***Dolor referido con la inyección de candidina***

Más de la mitad de los pacientes (55%) refirieron dolor leve con la inyección de candidina, y solamente 4 (12%) calificaron dicho síntoma como severo. (Tabla 18)

**Tabla 18. Evaluación del dolor a la inyección de candidina**

<b>Dolor a la inyección</b>	<b>Casos</b>	<b>Porcentaje</b>
Leve	18	55%
Moderado	11	33%
Severo	4	12%
Total	33	100%

### ***Dolor referido con la inyección de candidina***



Fuente: Consulta externa del CDP

**Grafica 7. Evaluación del dolor a la inyección de candidina**



## ***Cicatrices***

Al finalizar el estudio, el 89.4% de los pacientes no presentaron cicatrices como consecuencia del tratamiento. En el grupo A, sólo se observaron en un paciente mientras que en el grupo B, se presentaron en 6 casos. (Tabla 19)

**Tabla 19. Presencia de cicatrices al término del tratamiento**

<b>No. de cicatrices</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
Cero	32	27	59	89.4%
Una	0	2	2	3.0%
Dos	0	3	3	4.5%
Tres	0	1	1	1.5%
Cuatro	1	0	1	1.5%
Total	33	33	66	

## ***Recidivas***

En sólo 3 pacientes (4.5%) se observó alguna recaída. En el 34.8% no fue posible valorar tal situación ya que durante todo el estudio no se logró ninguna mejoría en ellos y el 60.6% no presentó recidivas en un lapso de 3 meses postratamiento. (Tabla 20)

**Tabla 20. Presencia de recidivas a los 3 meses de seguimiento**

<b>Lesiones que recidivaron</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
Sin recaídas	17	23	40	60.6%
Una	1	1	2	3.0%
Más de una	1	0	1	1.5%
No valorable	14	9	23	34.8%
Total	33	33	66	100.0%

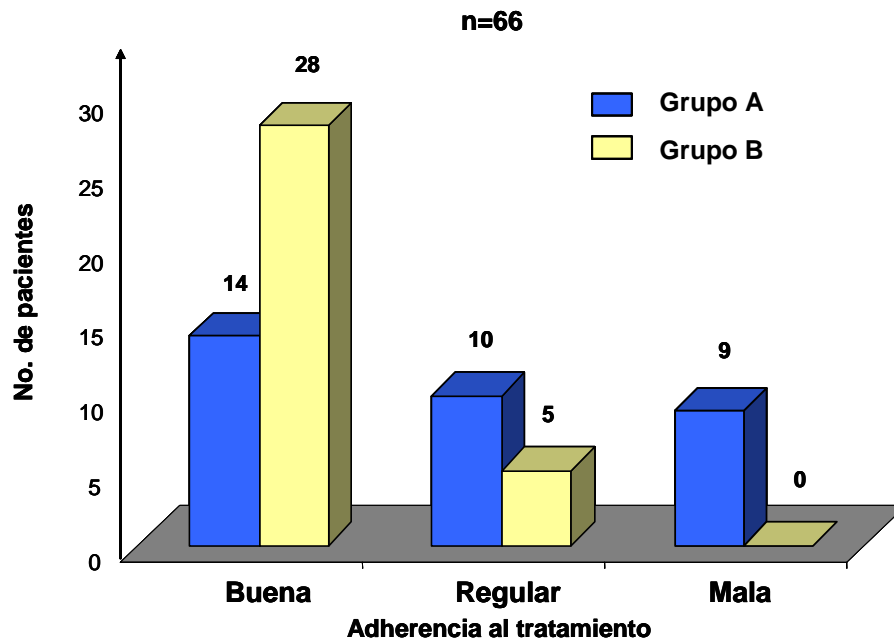
### **Adherencia al tratamiento**

Dos terceras partes (63.6%) de los pacientes mostraron una buena adherencia y de ellos la mayoría pertenecen al grupo B. En cambio, en el grupo A se observó una mala adherencia en 9 pacientes. (Tabla 21, Gráfica 8)

**Tabla 21. Adherencia al tratamiento**

Grado de Adherencia	Grupo A	Grupo B	Total	Porcentaje
Buena	14	28	42	63.6%
Regular	10	5	15	22.7%
Mala	9	0	9	13.6%
Total	33	33	66	100.0%

### **Adherencia al tratamiento**



Fuente: Consulta externa del CDP

**Gráfica 8. Adherencia al tratamiento**

## ***Evaluación estadística***

### **RIESGO RELATIVO (RR)**

El término riesgo relativo determina la probabilidad de tener una respuesta adversa por no apegarse al tratamiento al comparar ácido salicílico en relación a la candidina en el tratamiento de las verrugas vulgares bajo las siguientes condiciones.

- Ambos tratamientos tienen una respuesta equivalente
- La candidina tiene mayor adherencia al tratamiento que el ácido salicílico
- Una mayor adherencia se relaciona con una mayor efectividad
- Valores de 0 significa máximo riesgo
- Valor de 1 significa igual respuesta entre los dos tratamientos
- Valores mayores a 1 significa que nuestra hipótesis no es valorable

El cálculo del RR se determinó a partir de la siguiente tabla:

Mejoría	Grupo A	Grupo B	Total
Sin lesiones	7	13	20
Con lesiones	26	20	46
Total	33	33	66

**RR**= Incidencia en tratamiento Ácido Salicílico / Incidencia Candidina= 0.625

**RRR**= reducción del riesgo relativo  $(1-0.62)*100=37.5\%$

**RAR** =Reducción de riesgo absoluto =Incidencia Candidina – Incidencia del ácido salicílico =0.21

**NNT**=número necesario a tratar =  $1 / RAR = 4.7$

## DISCUSIÓN

Los dos grupos estudiados fueron homogéneos en cuanto a edad, sexo, topografía y número de verrugas lo cual permitió establecer comparaciones evitando sesgos que alterasen los resultados.

La efectividad expresada en términos de curación clínica, fue 18% mayor en el Grupo B (13 de los pacientes de este grupo-39%-, contra 7 -21%- en el A). También se presentó una diferencia de 21% en el porcentaje de mejoría global por grupos a favor de la candidina al cabo de tres meses, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). Sin embargo ambos medicamentos se consideran de efectividad similar debido a que la diferencia observada fue menor al 30%, de acuerdo a la fórmula elaborada para el tamaño de muestra.

Se observó que con mayor número de dosis de candidina la respuesta al tratamiento fue mejor es decir, con cada dosis se incrementó la posibilidad de que los pacientes presentaran resolución hasta del 100% de sus lesiones, no ocurrió así con el ácido salicílico, el cual mostró una respuesta sostenida, con cada mes de tratamiento.

El grupo B presentó mayor adherencia al tratamiento que el grupo A. En este último pudimos observar una respuesta más rápida al tratamiento, sin embargo, la mejoría alcanzada al final fue mejor con candidina.

Se observó un riesgo relativo de 0.62 para la respuesta al tratamiento con candidina, lo que indica que sí hay una relación entre adherencia al tratamiento y la respuesta obtenida; al comparar dicha relación se encontró que fue 37.5% mayor con candidina comparada con ácido salicílico. Esto permite establecer que la adherencia es un factor importante que influye sobre la respuesta al tratamiento.

Con estos datos fue posible calcular el número necesario a tratar (NNT) el cual fue de 4.7 con lo que se puede deducir que se requiere administrar candidina en 5 pacientes para obtener el beneficio en uno de ellos, colocándose de esta manera como una buena alternativa para tratar verrugas vulgares.

Los efectos adversos fueron bien tolerados en ambos tratamientos. El dolor fue el que se presentó con mayor frecuencia en el grupo A y el eritema en el grupo B; de los pacientes del Grupo A, el dolor se presentó en el 72%, eritema en el 36% y prurito en el 52%. Mientras que los del Grupo B comunicaron cursar con dolor en un 55%, eritema 64% y prurito en el 52%. En este último grupo el 55% refirió un dolor leve al recibir la inyección con candidina y sólo 4 pacientes (12%) calificaron este síntoma como severo.

Ambos tratamientos ocasionaron muy pocas cicatrices como resultado de su aplicación, con más frecuencia en aquellos que recibieron candidina. En este estudio se observaron más cicatrices por paciente que lo señalado en otras investigaciones.

La diferencia en el número de recidivas por grupos no fue significativa, observándose tan sólo en el 4.5% de los sujetos estudiados. Sin embargo, es importante mencionar que uno de los pacientes en el grupo A, presentó 34 verrugas recidivantes.

Podemos decir que la candidina y el ácido salicílico son equivalentes en cuanto a efectividad, sin embargo, con la primera se observa una mayor adherencia al tratamiento, la cual influye en la respuesta final.

No es posible debido al diseño del estudio afirmar qué tan eficaz es un tratamiento con respecto al otro (este no era el objetivo), ya que no son comparables en cuanto a los efectos adversos, a la vía de aplicación, a su formulación y modo de acción. Por ello se habla de mayor efectividad, no de eficacia en este estudio.

El empleo de candidina para tratamiento de verrugas vulgares es una nueva opción que debe considerarse para aquellos pacientes con gran cantidad de lesiones o cuando éstas son recalcitrantes.

## **COMENTARIOS**

El tratamiento para verrugas vulgares debe individualizarse en base a la edad del paciente, número y tipo de lesiones, topografía, antecedentes de tratamientos previos y efectos secundarios que se pueden presentar.

La candidina es un medicamento que ejerce su función como inmunomodulador, actuando no sólo en el sitio de la inyección, sino induciendo una respuesta inmune de tipo celular generalizada. Ha mostrado una efectividad similar al ácido salicílico. Considerando que las verrugas en general son asintomáticas, debemos utilizar como primera elección aquellos tratamientos que ocasionen menores reacciones adversas a los pacientes, aunque en nuestro estudio en general la aplicación fue bien tolerada.

Recordemos que para obtener una buena respuesta con cualquier tratamiento es necesario una adecuada adherencia por parte del paciente, la cual es mayor si la modalidad terapéutica en cuestión es de bajo costo, tiene menor número de efectos adversos, requiere menor número de dosis, la mejoría se observa más rápidamente, es de fácil aplicación y manejo, no se presentan recaídas y si existe una adecuada relación médico-paciente.

La candidina cumple con la mayoría de tales premisas, por lo que permite al médico llevar un adecuado control que se refleja en el grado de curación obtenido.

La pregunta que persiste es acerca de por qué algunos pacientes no responden, a pesar de no tener inmunodeficiencias reconocidas.

Una de las teorías que surge para explicar esto es que las verrugas activas secretan ciertos factores “bloqueadores” de la respuesta inmune, induciendo tolerancia, en un grado máximo, de tal modo que los linfocitos no responden a los sustratos empleados. Otra posibilidad es que exista alguna inmunodeficiencia específica subclínica para ciertos tipos de VPH, no detectada aún, y que pudiera tener alguna base genética manifestada con la predisposición a padecer esta enfermedad.

Recordemos también que la mayor parte de los genes del VPH se expresan en los queratinocitos diferenciados es decir, en los estratos granuloso y córneo, que pudieran estar así fuera del alcance de las células linfocitarias. En los estratos inferiores el virus infecta a las células basales y adopta un estado latente durante largo tiempo, inadvertido para el sistema inmune, y en donde es probable que la célula infectada no manifieste marcadores de membrana que pudieran dar inicio a la respuesta mediada por linfocitos Th1.

Otro factor que se observa en los tipos no oncógenos del VPH es que al infectar la célula epitelial su material genético queda separado de la célula huésped, por lo que posiblemente no es detectado.

Al administrar candidina ésta se disemina a través de la epidermis e incluso a la dermis, que muestra papilomatosis, y es en este nivel que induce el desarrollo de una respuesta inmune de tipo celular.

En los estudios histopatológicos de verrugas planas próximas a sufrir regresión se ha descrito la presencia de un infiltrado mononuclear importante lo que sugiere, que en algún momento del proceso infeccioso por VPH, éste es detectado por alguna razón, y entonces se genera la respuesta mediada por células, resultando en la resolución de las lesiones.

Sugerimos que el adecuado efecto observado con la aplicación de candidina es aditivo, ya que en este estudio como en los previos, se observó mejor respuesta conforme se aumenta el número de dosis. De hecho así se hizo al término de este estudio, a algunos de los pacientes que habían recibido candidina y que sólo presentaron una mejoría parcial, se les aplicaron una a dos dosis extras con intervalos de 4 semanas, lográndose así la resolución total del padecimiento.

Otro factor a considerar en aquellos pacientes que no respondieron (o sólo parcialmente) es la aplicación puntual de la dosis es decir, si se realizó exactamente a las 4 semanas o se prolongó el espacio de tiempo entre dosis, lo cual evitaría un fenómeno de reforzamiento.

No podemos descartar que la inyección por sí misma tenga cierto efecto placebo el cual incide también sobre los resultados y aunque el mecanismo de acción no se conozca del todo, sugerimos el empleo de candidina como una alternativa terapéutica más en el tratamiento de las verrugas vulgares, dejándola para aquellos casos con gran cantidad de lesiones, ante sospecha de falta de cumplimiento por parte del paciente para llevar un tratamiento prolongado, o en verrugas recalcitrantes.

Probablemente sea necesario realizar otros estudios con modelos in vitro para obtener una mejor comprensión acerca de los efectos de esta opción terapéutica sobre el sistema inmune, además de replantear ensayos clínicos a mayor escala para evidenciar alguna contraindicación, secuela importante o recidiva.



# **ICONOGRAFIA**

## ICONOGRAFIA

Caso 1:

Paciente masculino, de 10 años de edad, con verrugas vulgares en dedos de manos.

Recibió tratamiento con ácido salicílico y al cabo de 3 meses presentó una curación del 100%



Antes de iniciar tratamiento



Después de 3 meses de tratamiento

Caso 2:  
Paciente masculino, de 6 años de edad, con verrugas vulgares en manos.  
Recibió tratamiento con ácido salicílico y al cabo de 3 meses presentó una curación del 65%



Antes de iniciar tratamiento



Después de 3 meses de tratamiento

Caso 3:  
Paciente femenino, de 17 años de edad, con verrugas vulgares en antebrazos, manos y dedos. Presentaba también verrugas plantares.  
Se asignó al grupo con ácido salicílico y al cabo de 3 meses no presentó ninguna mejoría.



Al iniciar el tratamiento



Después de 3 meses de tratamiento

Caso 4:

Paciente masculino, de 16 años de edad, con verrugas vulgares en manos. Recibió tratamiento con candidina intralesional, y al cabo de 3 dosis, presentó resolución total de lesiones.



Antes de la primera dosis de candidina



Después de 3 dosis de candidina

Caso 5:

Paciente masculino, de 8 años de edad, con verrugas vulgares en antebrazos, manos y dedos, así como una lesión en dorso del pie derecho.

Se asignó al grupo de candidina, y después de 3 dosis, presentó sólo mejoría parcial.



Al iniciar el tratamiento



Después de 3 dosis de candidina, se observa disminución en el tamaño de lesiones.

Caso 6:

Paciente masculino, de 14 años de edad, con verrugas vulgares en dedos de manos.

Recibió tratamiento con candidina, y después de 3 meses con tratamiento, no presentó ningún grado de mejoría.



Al iniciar el tratamiento



Después de 3 dosis de candidina

# **ANEXOS**



## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### PROTOCOLO

Estudio de equivalencia acerca de la efectividad de la aplicación de candidina intralesional contra ácido salicílico al 27% en el tratamiento de verrugas vulgares.

México, D.F. a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 200\_

Por medio de la presente, yo \_\_\_\_\_, declaro libre y voluntariamente que acepto ser ingresado en el presente protocolo, "Tratamiento de verrugas vulgares con la administración intralesional de candidina".

Se me ha informado enteramente del padecimiento que presento, así como del estudio mismo, los procedimientos que se realizarán y los efectos adversos que podré enfrentar con el uso del tratamiento.

Reconozco que los tratamientos empleados y su vía de administración, llevan la finalidad de resolver, y/o en su defecto mejorar mi padecimiento.

También acepto el compromiso que implica mi participación en la investigación, para la obtención de resultados fidedignos, por lo que reconozco la importancia de seguir en lo posible las indicaciones otorgadas por el personal que dirige el estudio.

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

En caso de menor de edad:

Nombre del padre o tutor \_\_\_\_\_

Firmas: \_\_\_\_\_  
(paciente)

\_\_\_\_\_  
(padre o tutor)

\_\_\_\_\_  
(testigo)

\_\_\_\_\_  
(testigo)

## CUESTIONARIO-DIARIO PARA EL PACIENTE

**Protocolo:** Estudio de equivalencia acerca de la efectividad de la aplicación de candidina intralesional contra ácido salicílico al 27% en el tratamiento de verrugas vulgares

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Iniciales del paciente \_\_\_\_\_ No. de paciente: \_\_\_\_\_ No. del Mes de Tratamiento \_\_\_\_\_

Fecha de inicio: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Fecha de término \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Próxima Cita \_\_\_\_\_

Instrucciones: Diariamente marque con X si aplicó o no el medicamento. Si su respuesta es sí, marque X en el cuadro que corresponda, si lo aplicó en todas las verrugas, en más de la mitad, sólo en la mitad o en menos. Sino lo aplicó en todas las verrugas describa brevemente porqué.

\*Favor de contestar lo más sinceramente posible.\*

Día	Apliqué el medicamento	En todas	Más de la mitad	En la mitad	Menos de la mitad	¿Por qué?
1	Sí ___ No ___					
2	Sí ___ No ___					
3	Sí ___ No ___					
4	Sí ___ No ___					
5	Sí ___ No ___					
6	Sí ___ No ___					
7	Sí ___ No ___					
8	Sí ___ No ___					
9	Sí ___ No ___					
10	Sí ___ No ___					
11	Sí ___ No ___					
12	Sí ___ No ___					
13	Sí ___ No ___					
14	Sí ___ No ___					
15	Sí ___ No ___					
16	Sí ___ No ___					
17	Sí ___ No ___					
18	Sí ___ No ___					
19	Sí ___ No ___					
20	Sí ___ No ___					
21	Sí ___ No ___					
22	Sí ___ No ___					
23	Sí ___ No ___					
24	Sí ___ No ___					
25	Sí ___ No ___					
26	Sí ___ No ___					
27	Sí ___ No ___					
28	Sí ___ No ___					
29	Sí ___ No ___					
30	Sí ___ No ___					
31	Sí ___ No ___					

## HOJA DE REGISTRO DE ASISTENCIA DEL PACIENTE

### Protocolo

Estudio de equivalencia acerca de la efectividad de la aplicación de candidina intralesional contra ácido salicílico al 27% en el tratamiento de verrugas vulgares

**Nombre del paciente** \_\_\_\_\_

**Iniciales del paciente** \_\_\_\_\_ **No. de paciente:** \_\_\_\_\_ **Teléfono** \_\_\_\_\_

Cita No. \_\_\_\_\_

Fecha de Cita \_\_\_\_\_

Puntual: Sí \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_ Fecha en que acude \_\_\_\_\_

Porqué? \_\_\_\_\_

Cita No. \_\_\_\_\_

Fecha de Cita \_\_\_\_\_

Puntual: Sí \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_ Fecha en que acude \_\_\_\_\_

Porqué? \_\_\_\_\_

Cita No. \_\_\_\_\_

Fecha de Cita \_\_\_\_\_

Puntual: Sí \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_ Fecha en que acude \_\_\_\_\_

Porqué? \_\_\_\_\_

Cita No. \_\_\_\_\_

Fecha de Cita \_\_\_\_\_

Puntual: Sí \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_ Fecha en que acude \_\_\_\_\_

Porqué? \_\_\_\_\_

Cita No. \_\_\_\_\_

Fecha de Cita \_\_\_\_\_

Puntual: Sí \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_ Fecha en que acude \_\_\_\_\_

Porqué? \_\_\_\_\_

Cita No. \_\_\_\_\_

Fecha de Cita \_\_\_\_\_

Puntual: Sí \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_ Fecha en que acude \_\_\_\_\_

Porqué? \_\_\_\_\_

**CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA**  
**HOJA RECOLECCIÓN DE DATOS**  
**PROTOCOLO**

Estudio de equivalencia acerca de la efectividad de la aplicación de candidina intralesional contra ácido salicílico al 27% en el tratamiento de verrugas vulgares

No. Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

No. de paciente: \_\_\_\_\_

**Ficha de identificación:**

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

Edad \_\_\_\_\_ Sexo: M F Teléfono: \_\_\_\_\_

Escolaridad \_\_\_\_\_

**Antecedentes:**

Padece alguna clase de alergia? Sí\_\_\_ No\_\_\_ Cuál? \_\_\_\_\_

Padece de alguna otra enfermedad? Sí\_\_\_ No\_\_\_ Cuál? \_\_\_\_\_

Padece de VIH-SIDA? Sí\_\_\_ No\_\_\_ Confirmado por \_\_\_\_\_

Padece alguna clase de dermatitis? Sí\_\_\_ No\_\_\_ Cuál? \_\_\_\_\_

Está utilizando algún medicamento? Sí\_\_\_ No\_\_\_

Cuáles? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_.

Existe sospecha de embarazo? Sí\_\_\_ No\_\_\_ Confirmado? \_\_\_\_\_

**Padecimiento:**

Tiempo de evolución \_\_\_\_\_ meses

Tratamientos previos y tiempo que los utilizó:

1-

2-

3-

4-

5-

**A) Topografía:**

Cabeza \_\_\_\_ ( )

Cuello \_\_\_\_\_ ( )

Tronco \_\_\_\_\_ ( )

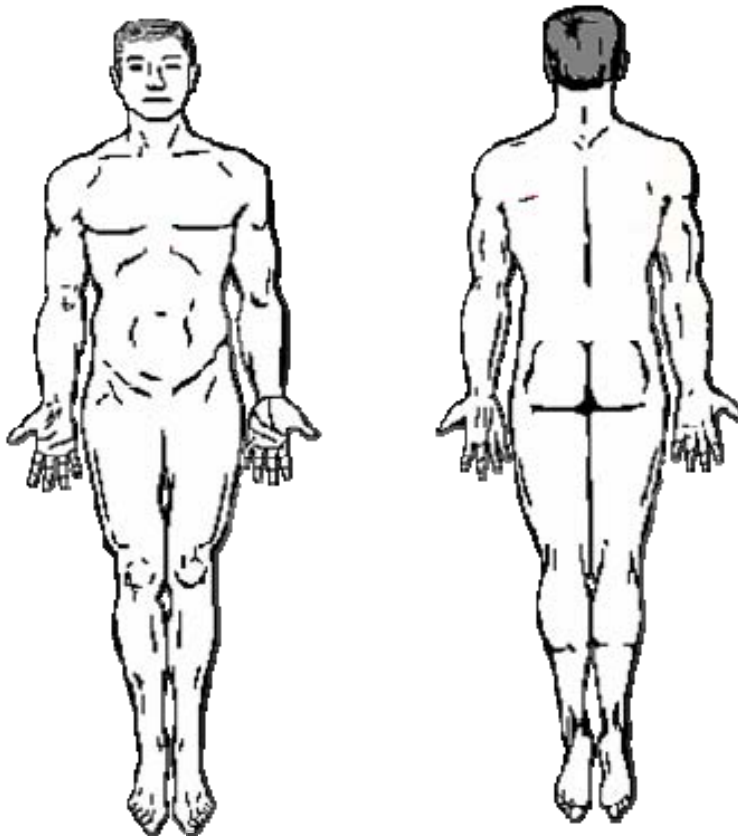
Extremidades superiores \_\_\_\_ ( )

Extremidades inferiores \_\_\_\_ ( )

**B) Cantidad de lesiones:** \_\_\_\_\_

**C) Verruga más antigua:** Topografía \_\_\_\_\_ Evolución \_\_\_\_\_

Tamaño \_\_\_\_\_



**TRATAMIENTO ASIGNADO**

1er mes: Fecha \_\_\_\_\_ No. paciente \_\_\_\_\_

Signos actuales (marcar con número, según escala):

-Eritema leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_

-Dolor leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_

-Prurito leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_

Número de lesiones\_\_\_\_\_ Tamaño de la 1er lesión\_\_\_\_\_ ( ↑ ↓ = )

Presencia de cicatrices\_\_\_\_\_

Lesiones nuevas\_\_\_\_\_ Topografía \_\_\_\_\_

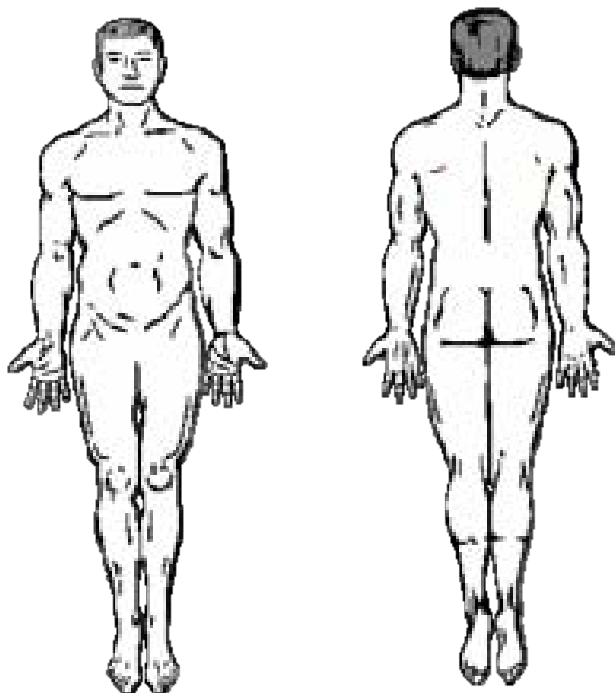
Recaídas (número de lesiones que reaparecieron)\_\_\_\_\_ Topografía\_\_\_\_\_

Número de aplicaciones del tratamiento \_\_\_\_\_

Adherencia al tratamiento: Porcentaje: \_\_\_\_\_

Referencia, antes de la presente cita, de: Dolor\_\_\_ Eritema\_\_\_ Prurito\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_



2º mes:                      Fecha \_\_\_\_\_                      No. paciente \_\_\_\_\_

Signos actuales (marcar con número, según escala):

-Eritema leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_

-Dolor leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_

-Prurito leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_

Número de lesiones \_\_\_\_\_ Tamaño de la 1er lesión \_\_\_\_\_ ( ↑ ↓ = )

Presencia de cicatrices \_\_\_\_\_

Lesiones nuevas \_\_\_\_\_ Topografía \_\_\_\_\_

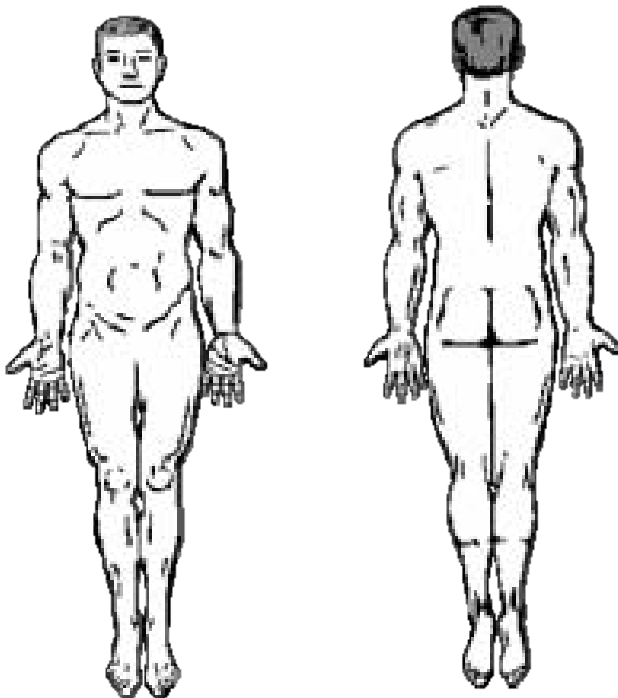
Recaídas (número de lesiones que reaparecieron) \_\_\_\_\_ Topografía \_\_\_\_\_

Número de aplicaciones del tratamiento \_\_\_\_\_

Adherencia al tratamiento: Porcentaje: \_\_\_\_\_

Referencia, antes de la presente cita, de: Dolor \_\_\_ Eritema \_\_\_ Prurito \_\_\_

Observaciones \_\_\_\_\_



3er mes: Fecha \_\_\_\_\_

No. paciente \_\_\_\_\_

Signos actuales (marcar con número, según escala):

-**Eritema** leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_

-**Dolor** leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_

-**Prurito** leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_

Número de lesiones \_\_\_\_\_ Tamaño de la 1er lesión \_\_\_\_\_ (↑ ↓ =)

Presencia de cicatrices \_\_\_\_\_

Lesiones nuevas \_\_\_\_\_ Topografía \_\_\_\_\_

Recaídas (número de lesiones que reaparecieron) \_\_\_\_\_ Topografía \_\_\_\_\_

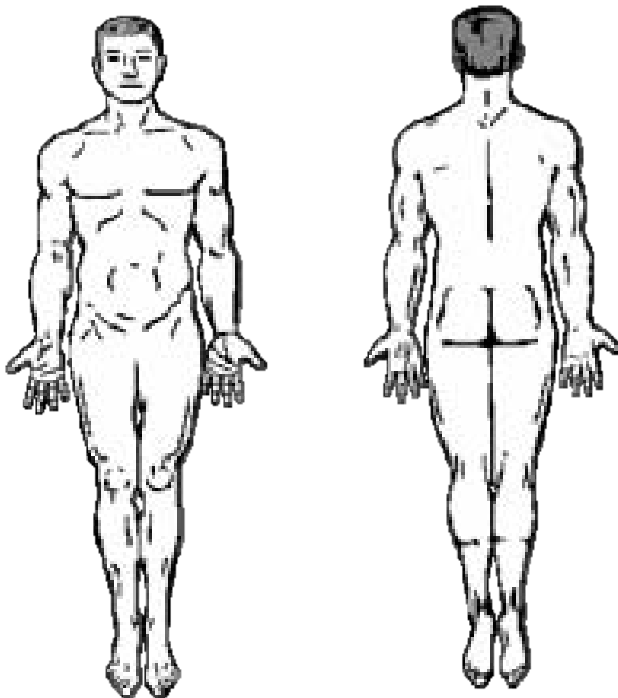
Número de aplicaciones del tratamiento \_\_\_\_\_

Adherencia al tratamiento: Porcentaje: \_\_\_\_\_

**Porcentaje total:** \_\_\_\_\_

Referencia, antes de la presente cita, de: Dolor\_\_\_ Eritema\_\_\_ Prurito\_\_\_

Observaciones \_\_\_\_\_





4º mes:      Fecha \_\_\_\_\_      No. paciente \_\_\_\_\_

Signos actuales (marcar con número, según escala):

-**Eritema** leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_\_\_

-**Dolor** leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_\_\_

-**Prurito** leve\_\_\_ moderado\_\_\_ severo\_\_\_\_\_

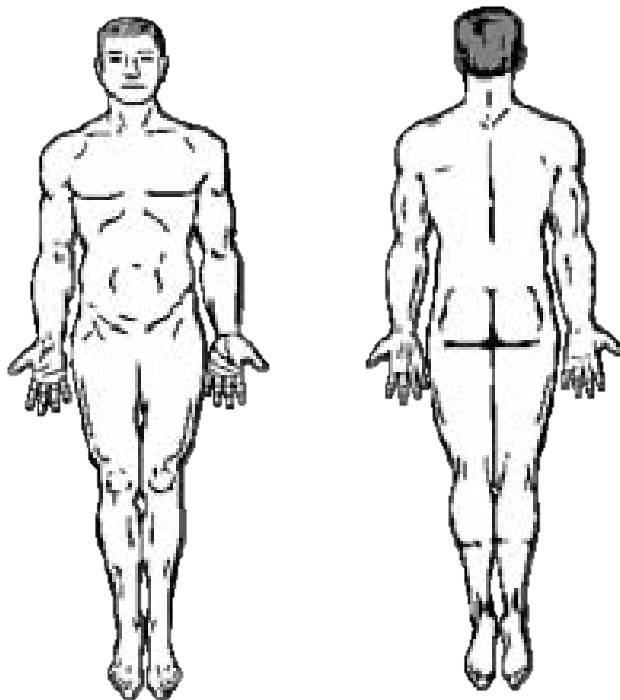
Número de lesiones \_\_\_\_\_

Presencia de cicatrices \_\_\_\_\_

Recaídas (número de lesiones que reaparecieron) \_\_\_\_\_

Porcentaje de adherencia (seguimiento) \_\_\_\_\_

Observaciones \_\_\_\_\_



6º mes:      Fecha \_\_\_\_\_      No. paciente \_\_\_\_\_

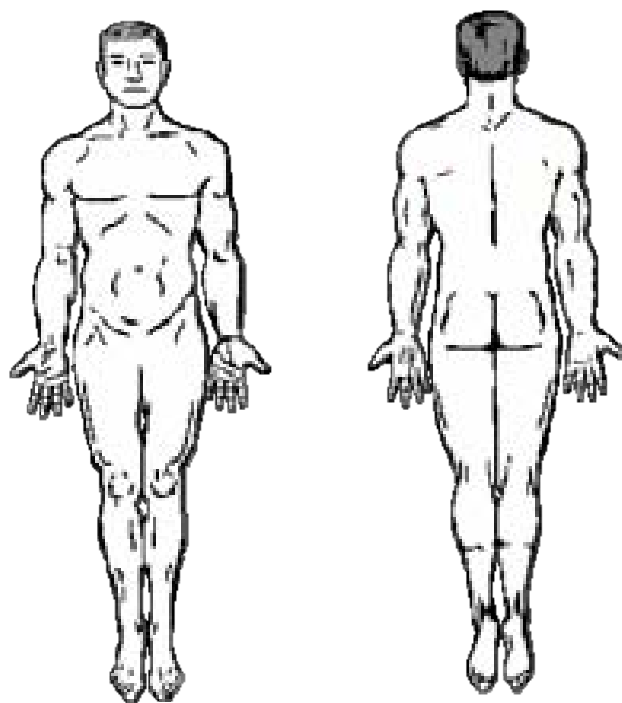
Número de lesiones \_\_\_\_\_

Presencia de cicatrices \_\_\_\_\_

Recaídas (número de lesiones que reaparecieron) \_\_\_\_\_

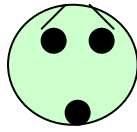
Observaciones \_\_\_\_\_

Porcentaje total de adherencia \_\_\_\_\_



## ESCALA VISUAL ANÁLOGA

Aplicable para dolor, eritema o prurito:



<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
Ausente	Leve			Moderado			<b>Severo</b>		

## Referencias Bibliográficas

1. Wolff K, Johnson R, Suurmond D. Fitzpatrick's, color atlas & synopsis of clinical dermatology. 5a ed. McGraw-Hill 2005; 776-81, 886-892
2. Arenas R. Dermatología. Diagnóstico y tratamiento. 3ª ed. Mc Graw Hill. México 2005; 656-667
3. Paredes LL. Uso de ácido salicílico oclusivo al 70% en pacientes con verrugas vulgares recalcitrantes. Dermatol Rev Mex 2003; 47(6): 281-91
4. Bellew S, Quartarolo N, Janniger C. Childhood warts: an update. Cutis 2004; 73:379-384
5. Sladden MJ, Johnston GA. Common skin infections in children. BMJ 2004; 329: 95-99
6. Marchese S, Roberson PK, Horn T. Intralesional injection of mumps or candida skin test antigens. Arch Dermatol 2001; 137: 451-55
7. Nemesio CL, Mirowski GW. Human papillomavirus: clinical significance and malignant potential Int J Dermatol 2001;40:373-379
8. Morales ML. Eficacia de la podofilotoxina en crema al 0.15% en el tratamiento de las verrugas anogenitales. Dermatol Rev Mex 2003;47(5):247-54
9. Brentjens M, Yeung-Yue KA. Human papillomavirus: a review. Dermatol Clin 20 (2002) 315–331
10. Sánchez MC. Estudio comparativo de la eficacia y seguridad del ácido pirúvico vs crioterapia en el tratamiento de verrugas plantares. Dermatol Rev Mex 2003; 47(5):219-31
11. Bettley FR. The treatment of skin carcinoma with podophyllum derivates. Br J Dermatol 1971; 84: 74-81
12. Moncada B, Rodriguez ML. Levamisole therapy for multiple warts. Br J Dermatol 1979; 101: 327-330
13. Naylor MF, Neldner KH, et al. Contact immunotherapy of resistant warts. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 679-83
14. Wu J, Pang KR. Advances in Antiviral Therapy. Dermatol Clin 2005;23: 313 – 322

15. León Bosquez VC. Diez dermatosis más frecuentes en el Centro Dermatológico Pascua durante 1970. México 1970, Univ Veracruzana. Tesis M. General, 174 pp
16. Espinobarros Trujillo Delia Elizabeth. Diez dermatosis más frecuentes en la infancia. Tesis CDP, 1982. 111pp
17. Sanclemente G. Infección por virus del papiloma humano. En: Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana. 1ª ed. Nieto Edits., México-Colombia 2005; 360-371
18. Sam S, Gayón E. Guía práctica para el abordaje y manejo de lesiones anogenitales por virus del papiloma humano en adolescentes. Acta Pediatr Mex 2006;27(3):151-6
19. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz. Clinical Pediatric Dermatology. 3a ed. Elsevier Saunders, EUA-China 2006; 405-411
20. Sterling JC. Guidelines for the management of cutaneous warts. Br J Dermatol 2001; 144:4-11
21. Reed BR. Warts and molluscum contagiosum, en Fitzpatrick JE, Morelli JG. Dermatology Secrets. 3ª ed. Mosby Elsevier. China 2007; 212-18 y 451-454
22. Fazel N, Wilczynski S et al. Clinical, histopathologic and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infections. Dermatol Clin 1999; 17(3): 521-536
23. Concha MR. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. Rev Chil Infect 2007; 24(3):209-14
24. Gissmann L, Zur H. Human papilloma virus DNA: physical mapping and genetic heterogeneity. Proc Nat Acad Sci USA 1976; 73(4): 1610-13
25. Miller CS. Infecciones virales en pacientes sin alteraciones inmunitarias. Dermatol Clin 1996; 14(2): 233-250
26. Tulvatana W, Kulvichit K. Conjunctival viral papilloma. N Engl J Med 2007; 356(13): 1352
27. Muñoz N, Bosch X. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348:518-27
28. Torrelo A. What's new in the treatment of viral warts in children. Pediatr Dermatol 2002; 19: 191-99

29. Berman A, Berman JE. Efflorescence of new warts: a sign of onset of involution in flat warts. *Br J Dermatol* 1978; 99: 179-182
30. Krejci EB, Sanchez ML. Genital human papillomavirus infection. *Clin Fam Pract* 2005;7:79-96
31. Weedon D. Enfermedades virales en Patología de Piel. Marbán Libros. España 2002. pp 592-594
32. Van der Velden EM, Ijsselmuiden OE. Dermatology with bleomycin as new treatment for verrucae vulgaris. *Int J Dermatol* 1997; 36: 145-50
33. Signore R. Candida albicans: an immune response modifier. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 512
34. Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997; 102(5A): 28-37
35. Química del ácido salicílico, en enciclopedias de internet  
[http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido\\_salic%C3%ADlico](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_salic%C3%ADlico)
36. History of aspirin en <http://inventors.about.com/library/inventors/blaspirin.htm>
37. Museo de Aspirina Bayer en <http://www.aspirina.com.mx/>
38. Bigby M. At what rates do commonly used local treatments lead to complete disappearance of the treated wart? *Arch Dermatol* 2003; 139: 801-2
39. Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art.No.: CD001781
40. Leman JA, Benton EC. Verrucas. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(3):143-149
41. Toxición, National Library of Medicine  
<http://toxtown.nlm.nih.gov/espanol/chemicals.php?id=47>
42. Formaldehído en Toxicología Estructurplan  
<http://www.estrucplan.com.ar/Producciones/entrega.asp?IdEntrega=794>
43. Formaldehído en wikipedia  
<http://es.wikipedia.org/wiki/Formaldeh%C3%ADdo>
44. Formaldehído en  
<http://wgbis.ces.iisc.ernet.in/energy/HC270799/HDL/ENV/envsp/Vol328.htm>
45. Solución de glutaraldehído en  
<http://www.academia.cat/societats/farmcl/l libre/higiene/4332.pdf>

46. Glutaraldehído en Toxicología Estructplan  
<http://www.estrucplan.com.ar/Producciones/entrega.asp?IdEntrega=158>
47. Moed L, Shwayder T, Wu M. Cantharidin Revisited. Arch Dermatol 2001; 137:1357-60
48. Dogra A, Gupta SK, Bansal A. Comparative efficacy of topical 5% 5-fluorouracil with electrosurgery in treatment of warts. Indian J Dermatol 2006;51:108-10
49. Zanini M, D'Apparecida C. 5-fluorouracil intralesional: uma opção terapêutica para verrugas virais periungueais e recalcitrantes. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(5): 201-204
50. Hasson A, Valdés R, et al. Bleomicina intralesional en dermatología. Revisión. Dermatología CMQ 2005; 3(1):15-21
51. Schwab RA, Lestón DM. Topical imiquimod for recalcitrant facial flat warts. Cutis 2000; 65(3): 160-162
52. Grussendorf E, Jacobs S. Efficacy of Imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. Pediatr Dermatol 2002; 19: 263-66
53. Osorio L. Terapia intralesional en Terapia Dermatológica. 2ª ed. CIB. Colombia 2003; 197-204
54. Vali, Anahita, and Faezeh Ferdowsi. "Evaluation of the efficacy of 50% citric acid solution in plane wart treatment. Indian J Dermatol 2007; 52(2)
55. Patiño PJ, Salgado H. Análisis de laboratorio en los pacientes que presentan infección recurrente y pueden sufrir de inmunodeficiencia. Salud Uninorte Col.2003;17: 40-50,
56. Ortega MC. Generalidades sobre inmunodeficiencias primarias. Universitas médica 2005; 46(2):48-51
57. Bonilla LA, Vera A, Benuto RE, Moren C. Candidina intralesional en el tratamiento de verrugas víricas recalcitrantes. Dermatología Rev Mex 2004; 48(6): 307-10
58. Torres Tirado Ana Laura. Intradermorreacciones en dermatología. Tesis CDP. 1984. 116pp
59. Carbajosa J. Esporotricina, elaboración a partir de la fase micelial. Tesis Centro Dermatológico Pascua. México 1982. pp: 54

60. Morison WL. Cell-mediated immune responses in patients with warts. *Br J Dermatol* 1975;93:553-56
61. Fava-Netto C. Candidin: comparison of two antigens for cutaneous delayed hypersensitivity testing. *Rev Inst Med trop Sao Paulo* 1996; 38(6): 397-99.
62. Signore R. Candida albicans intralesional injection immunotherapy of warts. *Cutis* 2002; 70: 185-92
63. Toriello C, Reyes-Montes MR, Taylor ML. Producción de antígenos fúngicos autóctonos en el inmunodiagnóstico de micosis en México. *Rev Invest Clin* 1997; 49:501-5
64. Ivanyi L, Morison WL. In vitro lymphocyte stimulation by wart antigen in man. *Br J Dermatol* 1976;94:523-27
65. Signore R. Candida immunotherapy of warts. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 1250-1251
66. Ritter MS, Meffert J. Successful treatment of flat warts using intralesional Candida antigen. *Arch Dermatol* 2003; 139: 541-42
67. Bonilla L, Vera A, benito R. Candidina intralesional en el tratamiento de verrugas planas en la cara. *Piel* 2005; 20(3): 112-14
68. Buckley DA, Keane FM. Recalcitrant viral warts treated by diphenycprone immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999;141:292-96
69. Connolly M, Bazmi K. Cryotherapy of viral warts: a sustainde 10-s freeze is more effective than the tradicional method. *Br J Dermatol* 2001; 145:554-57
70. Fiumara HA. Hipnosis y verrugas vulgares, consideraciones terapéuticas en 34 casos. Tesis Centro Dermatológico Pascua 1982. 63 pp
71. Meinekeb V, Reichratha J. Verrucae vulgares in children: successful simulated x-ray treatment. *Dermatol* 2002;204:287-289
72. Sáez MM. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento del VPH. Infección por VPH en la infancia. Intersistemas. México 2006
73. Vidal A. Evaluación terapéutica en el tratamiento de las verrugas vulgares con sulfato de zinc vs nitrógeno líquido. Tesis Centro Dermatológico Pascua. México 2005. pp: 73



74. Libertad M A. Acerca del concepto de adherencia terapéutica. Rev Cubana de Salud Pública 2004; 30(4)
75. Zaldívar P D. Adherencia Terapéutica y modelos explicativos. Salud para la vida (online). 2005
76. Serafino E. Using health services. Health Psychology 1990:285-318
77. Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20:484-90
78. Knobel H. Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20(10): 481-3
79. Marco A, Gallego C, Lonca M et al. Estudio multicéntrico penitenciario sobre adherencia a corto plazo de una pauta antirretroviral con Nelfinavir y/o Saquinavir. Rev Esp Sanid Penit 2002; 4: 4-9
80. López SR A, Bermejo F, Carrera E et al. Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev. esp. enferm. dig. v.97 n.4 Madrid abr. 2005
81. Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, et al. Factores predictivos de no adhesión al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20:491-7
82. Ingaramo RA. Estudio Nacional Sobre Adherencia al Tratamiento (ENSAT) Rev Fed Arg Cardiol 2005; 34: 104-111
83. Lowndes CM, Gill ON. Cervical cancer, human papillomavirus and vaccination. BMJ 2005;331;915-916
84. Roth SD, Sapp M. Characterization of neutralizing epitopes within the major capsid protein of human papillomavirus type 33. Virol J 2006; 3:83
85. MSD, Gardasil. Vacuna cuadrivalente contra virus del papiloma humano <http://www.msd.com.mx/msdmexico/hcp/products/gardasil.html>
86. Middleman AB. Immunization update: pertussis, meningococcus and human papillomavirus. Adolesc Med 2006; 17:547-63