

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 POSGRADO E INVESTIGACION

CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA**

**“EFICACIA DE CANDIDINA INTRALESIONAL EN EL TRATAMIENTO DE
VERRUGAS VULGARES RECALCITRANTES. ESTUDIO DOBLE CIEGO,
ALEATORIZADO Y CONTROLADO CON PLACEBO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

CLINICO



**PRESENTADO POR: DRA. DEISI MAGALY DEL CARMEN CRUZ PEREZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

DIRECTOR.

DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ

ASESORES DE TESIS .

DRA MA. DEL CARMEN PADILLA DESGARENNES



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.

**Eficacia de Candidina Intralesional en el tratamiento de
Verrugas Vulgares recalcitrantes. Estudio doble ciego,
aleatorizado y controlado con placebo**

Dra. Deisi Magaly del Carmen Cruz Pérez

Vo. Bo.

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

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

**Eficacia de Candidina Intralesional en el tratamiento de
Verrugas Vulgares recalcitrantes. Estudio doble ciego,
aleatorizado y controlado con placebo**

Dra. Deisi Magaly del Carmen Cruz Pérez

Vo. Bo.

Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes

Vo. Bo.

Dr. Daniel Alcalá Pérez
Jefe de Enseñanza e Investigación

Indice

Introducción	1
Antecedentes	1
Epidemiología	2
Etiología	3
Estructura del virus.	3
Patogénesis.	4
Cuadro clínico	5
Diagnostico	6
Diagnostico diferencial	7
Tratamiento	7
Tópicos	8
Intralesionales	10
Métodos ablativos	12
Tratamientos experimentales	13
Otros tratamientos	15
Planteamiento del problema	17
Justificación	18
Objetivos	19
Material y métodos	18
Tamaño de la muestra	20
Diseño del estudio	21
Variables	21
Recursos	24
Descripción general del estudio	
Manejo de riesgos.....	26
Análisis estadístico	26
Resultados	27
Conclusión y comentarios	39
Iconografía	40
Anexos	43
Bibliografía	46

Resumen

Las verrugas son proliferaciones benignas de la piel y de las mucosas causadas por infección del Virus de Papiloma Humano (VPH).

El tratamiento suele ser difícil por las fallas y recidivas, sin embargo se ha descrito que el 60% de las verrugas vulgares podrían remitir espontáneamente en un periodo de 1 a 2 años, se consideran recalcitrantes cuando todos los tratamientos fallan o las lesiones recidivan en poco tiempo.

La terapéutica depende de la edad del paciente, localización, número, morfología y tiempo de evolución de las lesiones.

No existe un tratamiento de elección, por lo que hay diferentes modalidades con respuesta variable.

En el tratamiento de verrugas vulgares se han comunicado mejores resultados con el uso de candidina en forma intralesional en comparación con el placebo por la misma vía o con otros tratamientos tópicos.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con candidina, no se puede descartar que la inyección por sí misma tenga cierto efecto placebo y aunque el mecanismo de acción no se conozca del todo podría incidir también sobre los resultados.

Es por esta razón que se propone en el presente estudio, comparar la eficacia de la aplicación de candidina contra la aplicación solución salina al 0.9% en forma intralesional, ya que consideramos es el comparativo idóneo por administrarse por la misma vía, con un vehículo similar y con la finalidad de evitar sesgos de adherencia al tratamiento.

Se estudiaron 43 pacientes de consulta externa del Centro Dermatológico Pascua con diagnóstico clínico de Verrugas vulgares, divididos en dos grupos, a 20 se les aplicó solución salina al 0.9% o y 23 fueron tratados con candidina. Para determinar la eficacia a los 4 meses, se utilizó el tamaño de una lesión de cada paciente como control para calcular el porcentaje de mejoría a uno, dos, tres y a los cuatro meses de tratamiento.

Los grupos estudiados fueron homogéneos con respecto a edad, tiempo de evolución, tamaño de la lesión control, número y localización de las lesiones, por lo cual permite comparar evitando sesgos.

El estudio se cerró con 43 pacientes incluidos debido a un número insuficiente de pacientes reclutados durante el periodo de tiempo destinado para tal efecto.

La eficacia de acuerdo a la curación clínica fue 28% mayor en el grupo en que se utilizó candidina, lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0.04$)

INTRODUCCION

Las verrugas son proliferaciones benignas de la piel y de las mucosas, que se producen como consecuencia de la infección por el virus del papiloma humano, su nombre proviene del latín “*verrúca*” que significa excrescencia.

El agente causal es el Virus de Papiloma Humano (VPH) que pertenece a la familia *Papovaviridae*, el cual puede producir una gama de manifestaciones, desde infección subclínica, lesiones de crecimiento lento o procesos malignos epiteliales.¹

En general se considera que la prevalencia de verrugas no genitales en la población general es del 7 a 12.9%²

El tratamiento suele ser difícil por las fallas y recidivas, sin embargo se ha descrito que el 60% de las verrugas vulgares podrían remitir espontáneamente en un periodo de 1 a 2 años, se consideran recalcitrantes cuando todos los tratamientos fallan o las lesiones recidivan en poco tiempo.^{3 4}

Las verrugas vulgares recalcitrantes pueden ser deformantes, ocasionan una carga psicológica considerable y son causa frecuente de consulta.

ANTECEDENTES

Desde la antigüedad los griegos y romanos conocían las verrugas, y aún hasta el siglo XIX las verrugas genitales se consideraban una variedad de sífilis o de gonorrea. Se consideró que todas las verrugas derivaban de un solo virus porque los aislamientos obtenidos de verrugas cutáneas, genitales o laríngeas podían inducir papilomas en otros sitios. Sin embargo, en la actualidad por medio de tecnología DNA recombinante se han identificado más de 100 genotipos diferentes de VPH.

Las verrugas peringueales y las verrugas vulgares que reaparecen después del tratamiento independientemente de la topografía, pueden ser deformantes y ocasionan una carga psicológica considerable, por lo cual muchos pacientes buscan atención médica.

Se han utilizado múltiples tratamientos, desde la sugestión acompañada de placebo en el año de 1924, crioterapia en 1940, podofilina en 1942, bleomicina en 1970, levamisol 1972, dinitroclorobenceno en 1973, imiquimod en 1980 y los primeros datos del uso de inmunoterapia con candidina se reportaron en el año de 1979.

Como terapias alternativas en nuestro país se utilizan herbolaria y homeopatía.

EPIDEMIOLOGIA

Esta entidad se encuentra dentro de las 10 dermatosis más frecuentes. Afecta a todas las razas, ambos sexos y cualquier edad, con un pico de incidencia en la segunda década de la vida.

La prevalencia de esta enfermedad se estima en alrededor de 32 pacientes por cada 1000 en el grupo etario de 15 a 74 años. En población escolar se encontró

una prevalencia de 3.9 a 4.7% entre los 11 y 16 años, 12% en niños de 4 a 6 y 24% de 16 a 18 años

Se presentan en tres formas clínicas principales: verrugas vulgares, plantares y planas. Las primeras representan el 70% de todas, afectan principalmente a niños en edad escolar. Las plantares son comunes en adolescentes y adultos jóvenes, y constituyen alrededor de 24% de las verrugas. Las lesiones planas representan solo el 4% y se observan principalmente en jóvenes y adultos. Otras formas menos frecuentes como las verrugas filiformes representan el 2%. .^{2, 4,5}

De acuerdo a las estadísticas del Centro Dermatológico Pascua, de enero a junio de 2009 solicitaron consulta de primera vez 12, 643 pacientes, de los cuales 610 acudieron por verrugas no genitales. De éstos el 47% correspondía al diagnóstico de verrugas planas, 46% con verrugas vulgares y 7% con plantares.

ETIOLOGIA

El agente causal de esta entidad, es el Virus de Papiloma Humano (VPH), hay varios serotipos implicados en el desarrollo de estas lesiones, los que se presentan más frecuentemente son los siguientes: 1, 2, 4, 57 en las vulgares y plantares; 3 y 10 en las planas; 6, 11, 42, 43, 44 en condilomas acuminados; 5 y 8 en lesiones de epidermodisplasia verruciforme.^{6,7.}

ESTRUCTURA DEL VIRUS.

Es un virus ADN del subgrupo A de la familia *papoviridae*, grupo *Papova* (papiloma-polioma-vacuolizante), es epidermitrópico, tiene forma icosaédrica y carece de cubierta, mide 55 nm de diámetro. Se replica en el núcleo de las células infectadas. El genoma viral está compuesto por una doble cadena de ADN, constituida aproximadamente por 8.000 pares de bases, rodeado por una cápside de 72 capsómeros. En el genoma se encuentran varias regiones: a) la región E (early, expresión temprana), con los genes E1 a E7 que codifican las proteínas implicadas en los procesos de replicación, transcripción y transformación del ADN ; b) la región L (late, expresión tardía)) con los genes L1 y L2 implicados en la

producción de la cápside viral y c) la región LCR, que contiene los genes implicados en la regulación de la transcripción y replicación. La clasificación de los distintos genotipos de VPH se hace mediante la homología de secuencias, principalmente las correspondientes a E6, E7 y L1.(fig. 1)^{8,9}

La diferencia entre los serotipos se establece cuando existe una diferencia mayor al 10% entre las secuencias de ADN para E6 y E7.

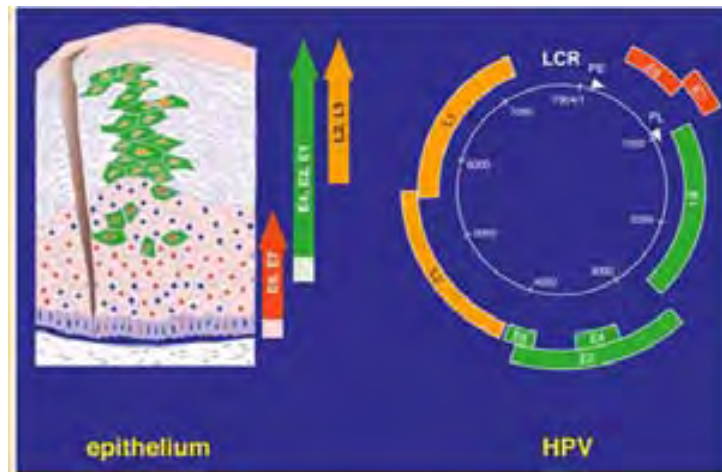


Fig. 1. Estructura del virus y expresión de las proteínas en epidermis
Imagen tomada de *Nature Reviews Immunology* 2004; 4: 46-55

PATOGÉNESIS.

El ciclo vital del virus del papiloma se completa solo en los epitelios escamosos muy diferenciados. La infección se inicia cuando el virus entra en las células basales epiteliales. Esta capa de células normalmente no es accesible a los virus debido a la barrera mecánica formada por las capas celulares superiores, por lo tanto, es probable que exista una abrasión o traumatismo previo del epitelio que las exponga al virus; una vez a este nivel, la replicación se acopla al programa del desarrollo de los queratinocitos, ocasionando pérdida de la diferenciación normal y persistencia de las capas más superficiales por largo tiempo.

Las lesiones pueden observarse entre cuatro semanas y nueve meses después del inicio de la infección, aunque el virus también puede permanecer inactivo dentro de las células epiteliales sin lesiones clínicas visibles.

De acuerdo al grado de respuesta inmunológica y el genotipo viral, se producirá el alivio espontáneo de la infección, la cronicidad de las lesiones o se inducirá la aparición de tumores cancerígenos.

En la actualidad se cuenta con suficientes demostraciones clínicas que sugieren el importante papel de la inmunidad celular en la infección por VPH.

Ciertas citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), la interleucina 1 (IL-1), el factor transformante de crecimiento beta ($TGF-\beta$), interferon γ , la leucorregulina y algunos factores de crecimiento epidérmico tienen efecto inhibitorio en la expresión genómica viral. Es posible que exista alteración transitoria de los mecanismos de control autocrino de estas citocinas en las células infectadas lo que conduce a la persistencia de las lesiones y a que estas sean recalcitrantes a cualquier modalidad terapéutica, incluso en pacientes inmunocompetentes.

Posiblemente la falta de inducción de apoptosis por $TGF-\beta$ y $TNF\alpha$ esté relacionada con la progresión maligna de las lesiones.¹⁰

Otros mecanismos implicados en la persistencia de las lesiones se deben a que el VPH no causa lisis celular y por tanto las células infectadas liberan muy poca cantidad de su antígeno, no se produce viremia y además los queratinocitos de la epidermis no expresan CD80 y CD86 que son necesarios para que los linfocitos T reconozcan al virus.

Cuadro clínico:¹¹

El aspecto clínico de las verrugas es variable y depende del tipo de VPH y de la topografía. Las verrugas se manifiestan con más frecuencia en las manos, pies, cara y piernas, se clasifican desde el punto de vista morfológico en tres tipos : Vulgares, plantares y planas.

a) **Vulgares:** Aparecen más frecuentemente en el dorso de manos, dedos, región periungueal y sitios de traumatismos: codos y rodillas. Corresponden a neoformaciones exofíticas de aspecto queratósico, de color marrón, gris o del color de la piel. Su tamaño varía de 1 a 10 mm, las lesiones se pueden agrupar para formar placas.

Las verrugas periungueales son comunes en personas que tienen el hábito de morder las uñas o de manipular la cutícula y frecuentemente se complican con irritación o infección. Si se localizan en la cara palmar y pulpejos interrumpen la disposición de los dermatoglifos y cuando se afecta el pliegue ungueal proximal pueden ocasionar onicodistrofia

Las verrugas filiformes, una variante de verrugas vulgares, tienden a localizarse en cara y piel cabelluda y presentan diminutas y múltiples proyecciones papilomatosas .

b) **Plantares:** Se presentan en sitios de presión de los pies.

Se trata de lesiones gruesas endofíticas e hiperqueratósicas, generalmente son dolorosas y dificultan la deambulación. Se caracterizan por presentar en la superficie puntos negros que representan capilares trombosados y hemorragia capilar. Las verrugas en mosaico resultan de la agrupación de numerosas verrugas plantares o palmares en placas.

c) **Planas:** Son las menos comunes, se presentan con frecuencia en la cara y extremidades, como neoformaciones de 1 a 5 mm que generan escaso relieve de la superficie cutánea, del color de la piel, café, eritematosas o hiperpigmentadas.

La autoinoculación por rascado puede determinar que las verrugas se distribuyan linealmente (Fenómeno de Köebner).



Fig. 2 Verruga vulgar (periungueal)

Fig. 3 Verruga plantar

Fig. 4 Verrugas planas

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de las verrugas vulgares es sencillo si presentan las características clínicas típicas.

Actualmente el uso de la dermatoscopia, permite observar con mayor facilidad los capilares trombosados que corresponden a puntos y globulos rojos. También se observan proyecciones papilomatosas diminutas y la interrupción de los dermatoglifos. Estas características a veces son difíciles de observar con el ojo desnudo.^{12, 13}

Sin embargo, hay que considerar otras patologías y puede ser necesario realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico o para identificar lesiones displásicas.

También se utiliza microscopía electrónica para detectar las partículas virales, PCR y técnicas de hibridación in situ para tipificar los genotipos.

En el estudio histopatológico se observa hiperqueratosis con focos de paraqueratosis en columnas, zonas de hipergranulosis, en las que se encuentra la célula característica, el coilocito. Estas 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 y eosinófilas. Existe marcada acantosis irregular y la dermis superficial presenta elongación de las papilas.¹⁴

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL. ¹¹

El diagnóstico diferencial según el tipo de verruga de que se trate, se establece con las siguientes entidades.

V. vulgares: molusco contagioso, cuerno cutáneo, queratosis seborreica, queratoacantoma y carcinoma epidermoide.

V. plantares: tilosis, queratosis, queratodermia y queratosis por arsénico.

V. planas: siringomas, acné, queratosis seborreica plana, tuberculosis micronodular de la cara y angiofibromas.

TRATAMIENTO. ^{15, 16, 17}

La terapéutica depende de la edad del paciente, localización, número, morfología y tiempo de evolución de las lesiones. El alto porcentaje de regresión espontánea, sobre todo en los niños, justifica que la abstención terapéutica sea una opción posible. Sin embargo debido al estigma social, muchos pacientes acuden a solicitar tratamiento.

No existe un tratamiento de elección, por lo que hay diferentes modalidades con respuesta variable, la mayoría de las lesiones involuciona espontáneamente, sin embargo un porcentaje considerable son recalcitrantes al mismo. Los tratamientos más utilizados son la crioterapia y las preparaciones a base de ácido salicílico.

El objetivo de este se basa en la destrucción física de las células infectadas con un porcentaje medio de curación a los 3 meses de un 60 a 70%.

Tópicos

Acido salicílico. Acido 2-hidroxibenzoico o ácido ortohidroxibenzoico. Esta sustancia disminuye la formación de sulfato de colesterol en el interior de los queratinocitos. También ejerce un efecto solubilizador directo sobre el estrato córneo, con disolución del cemento intercelular y disminuye el grosor de la piel (efecto queratolítico). Los preparados comerciales contienen concentraciones del 12 - 26%. También existen parches adhesivos, en los que el ácido salicílico se

encuentra al 40%, y preparados a base de coloidón. El coloidón contiene colofonia, el cual puede causar dermatitis por contacto y de esta forma puede activar una respuesta de tipo inmunitaria local. Los porcentajes de curación oscilan entre 60 y 80%. La oclusión puede mejorar los índices de curación, ya que este método promueve la maceración de la capa de queratina y reduce la función de barrera. El uso de ácido salicílico es el tratamiento más efectivo y seguro disponible actualmente. No resulta eficaz para el tratamiento de verrugas anogenitales.⁴

Tretinoína. Los retinoides tópicos tienen un papel importante en la diferenciación, proliferación y apoptosis, en este caso interrumpen el crecimiento y diferenciación acelerada de la epidermis, reduciendo el grosor de las lesiones. Se utiliza en verrugas planas a concentraciones de 0.01 - 0.1 %.

Acido tricoloroacético. Produce destrucción tisular local. Se utiliza principalmente en el tratamiento de condilomas en concentraciones de entre 35 y 80%, según la localización de las lesiones. Se aplica una vez por semana. La tasa de curación con uso durante seis semanas alcanza 70%. No hay absorción sistémica y puede utilizarse en el embarazo.

Formaldehído. (Formalina o formol). Es un gas incoloro inflamable, se emplea en la fijación y conservación de tejidos y cadáveres, así como desinfectante, antiséptico y en la fabricación de desodorantes, cosméticos y productos de higiene. Ocasiona desnaturalización de proteínas. En la piel produce necrosis por coagulación superficial.

Glutaraldehído. Es un líquido incoloro, de olor picante y soluble en agua. Se utiliza como antiséptico para material clínico y de laboratorio. Posee cualidades bactericidas, fungicidas y virucidas ya que altera la síntesis de ácidos nucleicos y desnaturaliza las proteínas.

Estos dos últimos (aldehídos) se han utilizado en fórmulas magistrales en concentraciones de 5 a 20%, con aplicación diaria, no son muy recomendables ya que existen tratamientos menos tóxicos. El uso de estos puede generar dermatitis de contacto alérgica, dolor y necrosis extensos. No existen estudios acerca de su eficacia.

Cantaridina.^{18,19} Es un producto vesicante producido por escarabajos pertenecientes a la orden *Coleoptera*, de la familia *Meloidae*. Se ha utilizado para el tratamiento de molusco contagioso y verrugas desde 1950. Se comercializa como solución al 0.7% o en combinación con podofilina y ácido salicílico. Requiere supervisión médica, según la tolerancia, se utiliza diariamente o cada 1 a 3 semanas. El paciente debe lavarse después de 2 a 6 horas.

Este medicamento se absorbe por las capas lipídicas de las membranas celulares, la aplicación tópica activa o libera serina proteasas neutras que causan degeneración de la placa desmosómica, ocasionando separación de los tonofilamentos. Este proceso conduce a acantolisis, formación de una ampolla intraepidérmica y muerte celular. Se observan ampollas dentro de las 24 o 48 horas, e involución de las mismas 4 a 7 días después de la aplicación. Se asocia a complicaciones severas como linfangitis, linfedema y celulitis cuando no se utiliza adecuadamente.

No hay estudios acerca de la eficacia. Se ha reportado efectiva en verrugas periungueales.

Dinitroclorobenceno y difenciprona. El dinitroclorobenceno (DNCB) es un potente sensibilizador tópico que se ha utilizado en el tratamiento de la alopecia areata y las verrugas vulgares. Induce una respuesta de hipersensibilidad retardada. Debido a la posible capacidad de mutagénesis hizo que se usaran otros fármacos como dibutiléster del ácido escuárico (SADBE) y difenilciclopropenona (llamado también difenciprona). Antes del tratamiento, se debe informar al paciente sobre la necesidad de inducir una dermatitis por contacto alérgica, la naturaleza experimental de la terapia y los posibles efectos adversos. La difenciprona

(DPCP) se administra mediante un aplicador con la punta de algodón saturado de esta sustancia al 2% en acetona sobre un área de aproximadamente 1 cm². Por lo general, se produce una reacción eccematosa después de 5 días o más, que indica que la sensibilización ya se ha originado; de otro modo una segunda aplicación puede ser necesaria. Luego, el tratamiento se realiza con difenciprona en proporciones de 0.01% hasta 2%, y se repite cada semana para inducir eccema de contacto leve; la concentración se ajusta según la respuesta. Las áreas tratadas se deben cubrir con un vendaje adhesivo para evitar la transferencia pasiva. Si no aparece respuesta después de 6 semanas, se considera que la sensibilización tópica ha fracasado. Los porcentajes de curación reportados son entre 60 y 69%. Este método no se debe usar durante el embarazo o la lactancia.

Intralesional.

Interferón. Son una familia de proteínas con actividad biológica derivada de las células que participan en la respuesta inmune. Hay 3 tipos alfa (IFN α), beta (IFN β) y gama (IFN γ). Tiene propiedades antivirales, antitumorales e inmunomoduladoras. Se ha utilizado en condilomas, aunque no se considera un tratamiento de primera línea. El IFN α se aplica por vía intralesional, 1 mcU tres veces por semana durante tres semanas. Produce efectos sistémicos adversos como síntomas gripales y leucopenia. Los porcentajes de curación son aproximadamente del 52%. Con el IFN β se ha logrado buena respuesta en 81 % vs 17% en controles. No se recomienda su uso en niños.

Bleomicina. Es una mezcla citotóxica de polipéptidos obtenida del hongo *streptomyces verticellus*, tiene propiedades antibacterianas, antivirales y antitumorales. . El mecanismo de acción se basa en su capacidad de inhibición de la síntesis y fragmentación del DNA, sin embargo a nivel local actúa por destrucción de los queratinocitos. La bleomicina inyectada en la dermis tiene un efecto citotóxico directo sobre el queratinocito de la epidermis y el conducto dermico. Se utiliza en concentraciones de entre 0.05 y 1 U/ml, se recomienda no

utilizar dosis mayores de 3 ml con 0.5 U/ml. El dolor postratamiento es frecuente y se requiere uso de analgésicos no esteroideos. Los porcentajes de curación con bleomicina oscilan entre 47 y 100%.²⁰

Candidina.^{21, 22, 23, 24} Es un extracto antigénico obtenido de *Candida albicans*. En un principio se utilizó para valorar la respuesta inmune celular o hipersensibilidad retardada, en niños mayores de 1 año de edad portadores de inmunodeficiencias. Antes de esa edad, las intradermorreacciones en general son negativas.

Las pruebas de hipersensibilidad retardada, consisten en la aplicación de un preparado de antígenos comunes que se inocula en forma intradérmica (0.1ml), y se considera una respuesta positiva, si se consigue una induración mayor de 0.5 cm a las 48 hrs. 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.

La utilización de extractos de *Candida* para verrugas virales se conoce desde 1979 (Harada), sin embargo fue hasta el año 2000 en que se reconoció nuevamente su eficacia y en hasta el año 2001 que se realizó en nuestro país el primer estudio con buenos resultados.

Mecanismo de acción.

No es bien conocido, se sugiere 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 TCD4 y macrófagos.

Se ha propuesto que el fragmento F2 de una nanoproteína (MP-F2) de la pared celular de *Candida albicans* es uno de los más fuertes quimiotácticos para neutrófilos, además induce la producción de interleucinas 8, 6, 1 β y TNF α ;

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. (Los receptores TLR son receptores de patrones los cuales detectan microbios patógenos y son parte importante de la primer línea de defensa del sistema inmune innato). Se sugiere que de esta forma logra inducir una respuesta inmune celular contra VPH, tanto a nivel local como sistémico, y es como se logra la remisión de lesiones lejanas al sitio de aplicación de la candidina.

Administración y dosis

La candidina se utiliza a una concentración de 30 mg/ml, y aunque actualmente existen pocos estudios acerca de su empleo, en éstos se ha utilizado de manera intralesional a dosis de 0.1 cc, aplicando una inyección cada 3 o 4 semanas. Generalmente se administra en una sola lesión, de preferencia la de mayor tamaño o más antigua. Se han manejado 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 son del 43 – 72%.

Métodos ablativos

Crioterapia. El mecanismo de este método se atribuye al efecto directo del congelado y a la estasis vascular. La congelación tisular da lugar a la formación de cristales de hielo intra y extracelulares, a la ruptura de las membranas celulares, a cambios del pH, a la alteración de múltiples funciones homeostáticas, y al shock térmico. Se utiliza nitrógeno líquido el cual tiene una temperatura de vaporización de -196° C. Puede utilizarse como monoterapia o asociada a agentes queratolíticos. El nitrógeno líquido se aplica con una torunda de algodón o con criopulverizador sobre la verruga, hasta que se obtiene un halo de hielo visible alrededor de la circunferencia de la verruga, hecho que requiere de 5 a 30 segundos en función de la localización y del tamaño de la lesión. Se aplican ciclos con intervalo de 3 a 4 semanas en cada verruga. La aplicación de nitrógeno

líquido una vez por semana o cada 15 días es tan eficaz como la aplicación cada 3 semanas. En cambio, el plazo de curación es más rápido cuanto más corto es el intervalo entre las aplicaciones. En las verrugas plantares la exéresis de la hiperqueratosis permite aumentar de forma significativa el porcentaje de curación. El tratamiento combinado con la aplicación de agentes tópicos posdestrucción acelera la curación y disminuye la tasa de recidivas. El porcentaje de curación varía de 31 a 52%. El porcentaje de curación es menor en las verrugas de larga evolución y en las verrugas de gran tamaño.²⁵

Láser. El láser de CO₂ produce vaporización celular que destruye las células infectadas y sella con calor los pequeños vasos. Su alto costo limita su uso, además de que los resultados son comparables con otros tratamientos ablativos.

Resección quirúrgica. Tiene indicaciones precisas, sobre todo en verrugas anogenitales y/o filiformes, su aplicación en otro tipo de lesiones no es recomendable porque deja cicatriz y tiene alto índice de recurrencias.

Tratamientos experimentales

Cidofovir. Es un análogo nucleosido de monofosfato de deoxicitidina, se ha utilizado para el tratamiento de lesiones de molusco contagioso recalcitrantes en pacientes con VIH. La presentación es en crema al 1 o 3%. Para el tratamiento de verrugas se aplica diariamente durante 10 a 14 días. Aún faltan estudios para determinar su eficacia y efectos adversos.²⁶

Terapia fotodinámica.

Se basa en la aplicación tópica de ácido 5-aminolevulínico, seguido por exposición a luz de longitud de onda entre 590 - 700 nm. Cuando esta sustancia se metaboliza y fotoactiva daña las células. La aplicación de ácido aminolevulínico en verrugas recalcitrantes de las manos y de los pies reporta curación de 42%.²⁷

Placebos.^{28, 29, 30, 31}

El efecto placebo ocurre después de la administración de un **placebo** que es un sustancia que sin tener efecto farmacológico incide favorablemente sobre la evolución de una enfermedad. Es importante recalcar que el tratamiento placebo se acompaña de sugerencias verbales de mejoría clínica, haciendo que el paciente considere que el tratamiento es real y efectivo.

El efecto placebo se refiere a un fenómeno biológico debido a la interacción de la terapia y el aspecto psicoló-neuro-endocrino-inmunológico del paciente, que puede ser atribuido a conducta expectante de este de obtener mejoría y a un condicionamiento Pavloviano. Los mecanismos de este complejo fenómeno se han estudiado en el ámbito del dolor y analgesia. Recientemente se han estudiado las implicaciones del placebo en la enfermedad de Parkinson, estados depresivos y en el sistema inmune. Se han comunicado modificaciones en los mediadores de la respuesta inmunitaria de tipo Th1 (IL-2, IFN γ)

Con respecto al tratamiento de verrugas vulgares, la sugestión brinda resultados aceptables, y por ello se han empleado algunas sustancias sin acción farmacológica, como cloruro de sodio, glucosa, magnesia calcinada, lactato de calcio, tinturas, hipnosis, administración simulada de rayos X, oclusión de las lesiones con tela adhesiva, y se ha logrado curación en algunos pacientes. Se usan de 1 a 3 meses y bajo un ritual estricto. Se ha reportado una efectividad del 30%.

Otros tratamientos.

Podofilina. Es una resina sin refinar que se extrae de las raíces del manzano de mayo *Podophyllum peltatum* o *Podophyllum emodi*. Se utiliza principalmente para el tratamiento de condilomas acuminados en concentraciones de 25 al 35% en compuestos de tintura de benjuí. Requiere que sea aplicada por el médico, la cual debe ser con precisión y permitir secar pocos minutos. La resina debe ser lavada completamente después de 4 hrs. Si se utiliza en áreas hemorrágicas o superficies extensas puede provocar vómito, diarrea, daño hepático, renal, neuropatía periférica, supresión de médula ósea, coma y muerte debido a

absorción sistémica. Esta contraindicada durante el embarazo y la lactancia, y tampoco se puede aplicar sobre lesiones hemorrágicas. Las tasas de curación oscilan entre 32 y 79 % con recurrencias entre 22 y 65% en nueve meses.³²

Podofilotoxina. Es un compuesto que se obtiene a partir de la purificación de la podofilina y es más activa de esta. Se utiliza para el tratamiento de verrugas anogenitales. Lo hay en solución al 0.5%, gel o crema al 0.15%. requiere aplicación dos veces al día durante tres días y se repite este mismo ciclo semanalmente durante 4 o 5 veces. Los efectos secundarios más frecuentes son eritema y erosión. Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, en niños y en lesiones hemorrágicas. Su tasa de curación es de entre 68 y 88%.

Estos dos últimos medicamentos generalmente no son efectivos para verrugas de otros sitios debido a que no penetran a través de la capa de queratina, sin embargo pueden utilizarse con precaución y bajo oclusión.

Imiquimod. (1-(2 metipropil)- H imidazol [4,5] quinolina - 4 amina). Es el primer miembro de una nueva familia de fármacos, modificadores de la respuesta inmunitaria, que estimula la inmunidad celular innata y adquirida, lo que le confiere propiedades antivíricas, antitumorales e inmunorreguladoras. Induce la síntesis y liberación de citocinas como IFN- α , interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF α). Además, estimula otros elementos de la inmunidad innata, como la actividad de linfocitos citolíticos, la secreción de óxido nítrico por los macrófagos y la inducción de la proliferación y diferenciación de los linfocitos B. Los efectos sobre la inmunidad celular adquirida son estimulación indirecta de la citocina IFN- γ , también activa y potencia la migración de las células de Langerhans hacia los ganglios linfáticos regionales, lo que produce la presentación de los antígenos a los linfocitos T de memoria. Se ha utilizado en el tratamientos de verrugas vulgares asociadas a los tipos 1, 2 y 4 de VPH. La crema se encuentra en una concentración al 5%, se aplica tres a 5 veces por semana durante 16 semanas con una tasa de respuesta de 56%.

5-fluorouracilo (5-FU). El 5-FU es un análogo estructural de la tiamina, interfiere con el metabolismo y la acción de la pirimidina, inhibe la síntesis de timidilato sintetasa y de esta forma bloquea la síntesis de DNA. Existen presentaciones en crema al 1 y 5% y soluciones al 1, 2 y 5%. El ungüento al 5% se indica para el tratamiento de verrugas planas, aunque su valor es limitado por la alta incidencia de hiperpigmentación, eritema y erosión. Cuando se utiliza en región periungueal puede ocasionar onicolisis. Se utiliza diario o dos veces por semana según la tolerancia. La tasa de curación puede llegar al 100 % cuando se lo utiliza en forma oclusiva, diariamente durante 12 semanas. En general el uso de este medicamento se reserva para verrugas que no responden al tratamiento convencional.³³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las verrugas virales representan uno de los problemas más frecuentes de la práctica clínica dermatológica.

Las más difíciles de erradicar son las plantares, las periungueales y las de la cara.

El enfoque apropiado para el manejo de las verrugas depende de la edad del paciente, magnitud, localización y el tiempo de evolución.

Aproximadamente 60 % de las verrugas involucionan espontáneamente en un período de 2 años, sin embargo 40% pueden persistir después de este tiempo si no reciben tratamiento.

Muchos tratamientos para las verrugas implican la destrucción física de las células infectadas. La existencia de múltiples modalidades del tratamiento refleja el hecho de que ninguna es efectiva y no se cuenta con un antiviral específico.

Los tratamientos de primera línea son :ácido salicílico tópico, crioterapia con nitrógeno líquido, tretinoína, y extirpación por medio de curetaje o en forma quirúrgica en caso de verrugas filiformes.

La inmunoterapia es un tratamiento útil, ya que puede activar el sistema inmune que a su vez puede regular la proliferación de VPH

La candidina es un inmunomodulador, que actúa en el sitio de inyección e induciendo la respuesta inmune de tipo celular generalizada.

Se ha utilizado por vía intradérmica, en inyección de 0.1 – 0.3 cc, con 3 a 5 aplicaciones, en intervalos de 3 a 4 semanas.

Se demostró mayor efectividad cuando se comparó con ácido salicílico, debido a un mayor apego al tratamiento y en otros estudios se ha descrito una mejoría del 74 al 78% .³⁴

Sin embargo dado que el placebo es uno de los tratamientos para verrugas vulgares, y hay un estudio previo donde se reportó una eficacia de 24% cuando se utiliza este último en forma intralesional (aplicación de solución salina estéril al 0.9%), proponemos investigar lo siguiente:

¿Existe una diferencia mayor al 50% en efectividad al comparar el uso de 0.1 cc de candidina intralesional contra 0.1cc de solución salina intralesional para tratar verrugas vulgares resistentes a los tratamientos convencionales?

JUSTIFICACION

En el tratamiento de verrugas vulgares se han comunicado mejores resultados con el uso de candidina en forma intralesional en comparación con el placebo por la misma vía o con otros tratamientos tópicos.³⁴

Existen razones para pensar que la adherencia al tratamiento es significativamente mayor con candidina intralesional, comparado con tratamientos tópicos lo cual podría influir en la respuesta terapéutica.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con candidina, no se puede descartar que la inyección por sí misma tenga cierto efecto placebo y aunque el mecanismo de acción no se conozca del todo podría incidir también sobre los resultados.

Hay 2 estudios previos en la literatura mundial donde se reportan mejoría cuando se compara con placebo y no existen datos en la población mexicana.

Es por esta razón que se propone en el presente estudio, comparar la eficacia de la aplicación de candidina con la aplicación solución salina al 0.9% en forma intralesional, ya que consideramos es el comparativo idóneo por administrarse por la misma vía, con un vehículo similar y con la finalidad de evitar sesgos de adherencia al tratamiento.

Ha

Al administrar candidina 0.1 cc en forma intralesional existe al menos 50% de eficacia que con el uso de solución salina 0.1 cc intralesional en el tratamiento de las verrugas vulgares recalcitrantes .

OBJETIVOS:

GENERAL:

Determinar la eficacia del tratamiento utilizando candidina intralesional contra solución salina intralesional, durante 3 meses.

ESPECIFICOS:

1. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los grupos en estudio.
2. Cuantificar y comparar el porcentaje de curación
3. Identificar los efectos adversos más frecuentes

MATERIAL Y METODOS

Definición de la población de estudio y ubicación espacio-temporal

Pacientes con verrugas vulgares resistentes al tratamiento convencional, que acudan al Centro Dermatológico Pascua y que cumplan con los criterios de inclusión. Se asignarán en forma aleatoria a ambos grupos de tratamiento, durante el periodo comprendido de Noviembre de 2008 a Marzo de 2009.

Criterios de inclusión

Se incluirán pacientes de ambos sexos, mayores de 6 años de edad, con diagnóstico clínico de verrugas vulgares, sin limitación del número de lesiones y topografía, que no hayan respondido por lo menos a 2 tratamientos previos realizados durante un periodo de 6 meses, sin tratamiento actual, con un periodo de lavado mínimo de 4 semanas antes de ingresar al estudio, y que estén de acuerdo en participar en el estudio, previa firma de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión

Pacientes que no aceptaran participar en el estudio o con alguna de las siguientes condiciones: diabetes, hipertensión, embarazo, inmunosupresión, condilomas acuminados, dermatosis generalizadas (psoriasis, vitiligo) o en tratamiento con cualquier tipo de inmunoterapia e hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

En base a que es un estudio comparativo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que se espera una mejor respuesta con el tratamiento, se tomaron las siguientes consideraciones para determinar el tamaño de la muestra.

$$n=(Z\alpha+Z\beta)^2(p)(q)(r+1) / (d)^2(r)$$

Donde:

α .- Probabilidad de error permitido en el estudio 5%

β .- Potencia estadística esperada 20%

$Z\alpha$.- Valor Z correspondiente al nivel de confianza. $(1 - \alpha)$. 1.645

$Z\beta$. Valor Z correspondiente a la potencia estadística. $(1 - \beta)$.-0.842

p .- promedio ponderado de éxito 51%

$q=1-p=49\%$

d .- = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar 30%

r .- = No. de pacientes en estudio / No. de pacientes en el grupo control = 1

$n=30$

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Ensayo clínico controlado aleatorizado. (doble ciego)

VARIABLES

A. Independientes

- Eficacia (curación de lesiones) con
 - a) candidina intralesional
 - b) placebo intralesional

B. Dependientes

- Efectos adversos: dolor, eritema, prurito

- Cicatrices postratamiento

VARIABLES demográficas

- Edad
- Sexo

Variables de la enfermedad

- Número de lesiones
- Tamaño de las lesiones
- Topografía
- Tiempo de evolución
- Tratamientos previos
- Duración de los tratamientos

DEFINICION DE VARIABLES

Variable demográficas	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Periodo transcurrido entre la fecha de nacimiento de la persona a la fecha de intervención.	Años cumplidos del sujeto al momento del estudio.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres.	Definido como el rol social del hombre o de la mujer	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Variables de la enfermedad				
Topografía	Ubicación de las lesiones en los segmentos corporales	Se observará y describirá cada región corporal afectada	Cualitativa	Zonas afectadas: -Cabeza : cara -Cuello -Extremidades superiores (brazos, antebrazos, manos, dedos) -Extremidades inferiores (muslos, piernas, pies, ortejos)
Numero de verrugas	Es el conteo del total de verrugas	Se contabilizarán todas las verrugas vulgares del cuerpo de cada paciente	Cuantitativa Discreta	Números enteros
Tamaño de las verrugas	Representa las medidas que tienen las lesiones	Se obtiene mediante una regla, considerando dos diámetros mayores de la verruga tratada	Cuantitativa continua	Milímetros
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	Meses
Tratamientos previos	Medios o prácticas reconocidas por la ciencia médica para el tratamiento de verrugas vulgares y utilizadas	Se cuestionará por tratamientos médicos llevados a cabo	Cualitativa	1.tópicos -ácido salicílico -imiquimod -nitrógeno líquido -retinoides -podofilina 2.sistémicos -levamisol -magnesia calcinada -retinoides orales 3.cirugía 4.rayos X 5.sin especificar
Duración del tratamiento previo	Tiempo durante el cual estuvo llevando a cabo el tratamiento	Se interrogará por el inicio y término de cada tratamiento utilizado	Cuantitativa Discreta	Meses

Variables de resultado

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de Medición
Efectos adversos	Respuesta a un fármaco que es nociva o tóxica y se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad	Evaluated según la escala análoga visual aplicada a los pacientes a lo largo del estudio, a nivel local: dolor, eritema y edema.	Cualitativa Nominal	Ausente Leve Moderado Severo
Eficacia	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera	Se evalúa en base a la respuesta observada con ambos tratamientos aplicados durante 3 meses, con intervalo de 4 semanas entre cada uno y con un periodo de vigilancia de 4 meses. Curación: se determinará en base a la desaparición de la verruga tratada Mejoría: Disminución en el tamaño de la verruga tratada	Cuantitativa Discreta	Expresada en porcentajes y la mejoría en categorías.
Cicatrices postratamiento	Sustitución de las lesiones por la presencia de tejido conectivo	Se buscará intencionadamente para detectar cicatrices en los lugares que el paciente señale que hayan existido lesiones	Cualitativa nominal	Si No

RECURSOS:

-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.

-Solución salina 0.9%: proporcionada por el almacén del Centro Dermatológico Pascua.

-Equipo de computación y software de procesamiento estadístico SPSS 13.0

-Cámara fotográfica digital 7.2 MP

-Jeringas, torundas, guantes estériles.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Se incluirán 30 pacientes por grupo mayores de 6 años de edad procedentes de la Consulta Externa del Centro Dermatológico Pascua con diagnóstico de verrugas vulgares que cumplan con los criterios de inclusión, en el periodo de Noviembre de 2008 a Marzo de 2009.

Se explicará acerca de la patología que presentan y de los objetivos del estudio, se le entregará al paciente o tutor una hoja de consentimiento informado para autorizar el estudio.

Se realizará a cada paciente historia clínica completa, con énfasis en antecedentes personales y familiares de alergias, inmunosupresión, utilización de tratamientos que comprometan el sistema inmunológico, patologías autoinmunes o utilización de inmunoterapia de cualquier tipo.

Se interrogará intencionadamente sobre la evolución de las verrugas, la aplicación de tratamientos previos, el tiempo durante el cual se utilizaron, la mejoría observada, así como la fecha de la última aplicación.

Mediante exploración física se detectarán y contabilizarán, el número y topografía por segmento corporal y se registrarán en dibujos anatómicos, antes de iniciar el tratamiento y cada 4 semanas durante 16 semanas.

Una vez seleccionados los pacientes se asignarán en forma aleatoria en dos grupos.

Al grupo 1 se les aplicará mediante jeringa con aguja calibre 27Gx13mm, un derivado antigénico obtenido de levaduras muertas de candida albicans (candidina) en forma intralesional en ángulo de 45°, en la verruga más antigua o en la verruga más grande en dosis de 0.1 cc en 3 aplicaciones, con intervalo de 4 semanas entre cada una de ellas. La aplicación se realizará en la misma lesión, y en caso de que esta hubiese desaparecido por completo antes del número de las dosis previstas, se procederá con la verruga más antigua de las restantes.

Al grupo 2 se les aplicará mediante jeringa con aguja calibre 27Gx13mm, solución salina 0.9%, a dosis de 0.1 cc en 3 aplicaciones, con intervalo de 4 semanas entre cada una de ellas. La aplicación se realizará en la misma lesión, y en caso de que esta hubiese desaparecido por completo antes del número de las dosis previstas, se procederá con la verruga más antigua de las restantes.

Para los pacientes de ambos grupos se llevará a cabo un control de asistencia y se registrará en la hoja correspondiente.

Se dará por terminado el tratamiento a las 16 semanas de su inicio.

En cada visita se investigará acerca de la presencia de efectos adversos conocidos para ambos tratamientos.

Se registrará el tamaño de la verruga tratada, el número de lesiones y en su caso la presencia de nuevas lesiones y se tomarán fotografías de las zonas afectadas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se obtendrá 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 aplicación, así como la intención del estudio.

A los pacientes que no presenten mejoría se les propondrá otra alternativa de tratamiento.

MANEJO DE RIESGOS.

Si se presentan efectos adversos como dolor y eritema, se indicará por vía oral un antiinflamatorio no esteroideo.

Aunque no se han reportado efectos adversos sistémicos con el uso de la candidina intralesional, se alertará al paciente y se vigilará 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 y se expresarán en porcentajes y rango intercuartílico.

La variable resultados se midió con porcentajes.

CURACIÓN CLÍNICA

Se valorará curación, en base a la desaparición de la lesión tratada (sitio de aplicación de candidina o placebo).

Se valorará el grado de respuesta a distancia, en la cual se considerará positiva cuando desaparezca por lo menos una verruga distante o diferente a la del sitio de aplicación de las sustancias en estudio.

Se considerará curación cuando la verruga tratada involucre al 100%.

Se considerará mejoría cuando la verruga tratada solamente disminuya de tamaño y se clasificará en categorías de acuerdo al porcentaje obtenido (1-50% leve, 51-75% moderada, 76-99% excelente) mismo que se calculará tomando en cuenta el tamaño en milímetros de la lesión tratada al inicio y al final del tratamiento.

Durante el estudio se buscará la presencia de cicatrices en los sitios de aplicación.

Resultados

Se estudiaron 43 pacientes de consulta externa del Centro Dermatológico Pascua con diagnóstico clínico de Verrugas vulgares (VV), divididos en dos grupos, a 20 se les administró solución salina al 0.9% y 23 fueron tratados con candidina. Para determinar la eficacia a los 4 meses, se utilizó el tamaño de una lesión de cada paciente como control para calcular el porcentaje de mejoría a uno, dos, tres y a los cuatro meses de tratamiento.

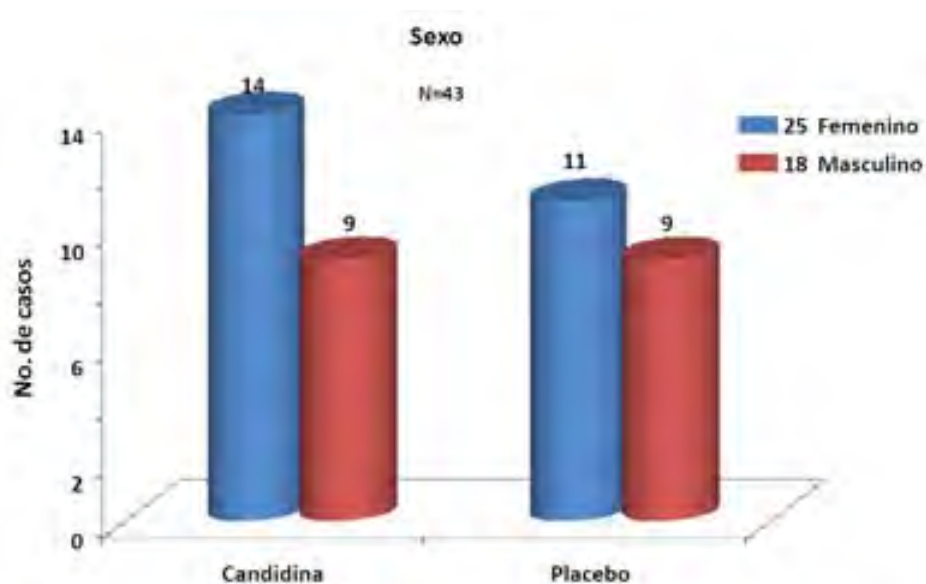
Características clínico epidemiológicas de los pacientes en estudio

Sexo

La distribución del género en ambos grupos fue muy similar con una relación $R=F/M=1.5$ en los casos y de $R=1.2$ en los controles

Tabla 1 Distribución por sexo

Descripción	Candidina N=23	Placebo N=20	Total	%
Femenino	14	11	25	0.58
Masculino	9	9	18	0.42



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 1

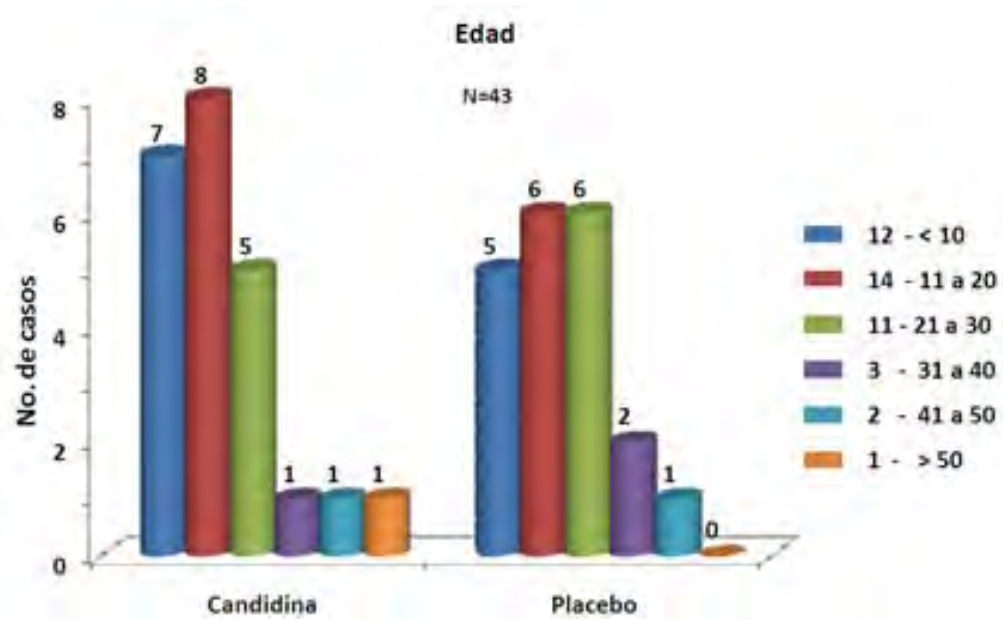
Edad

El 86.1% de los pacientes presentaron sus lesiones a una edad menor a los 30 años de edad y su distribución en relación a los grupos en estudio fueron muy similares

Tabla 2 Distribución por grupos de edad

Grupos de edad	Candidina n=23	Placebn n=20	Total	%
< 10	7	5	12	27.9%
11 a 20	8	6	14	32.6%
21 a 30	5	6	11	25.6%
31 a 40	1	2	3	7.0%
41 a 50	1	1	2	4.7%
> 50	1	0	1	2.3%
Rango	6 a 55	6 a 49		
Promedio	18±13*	20±11*		

T student (p=0.66)



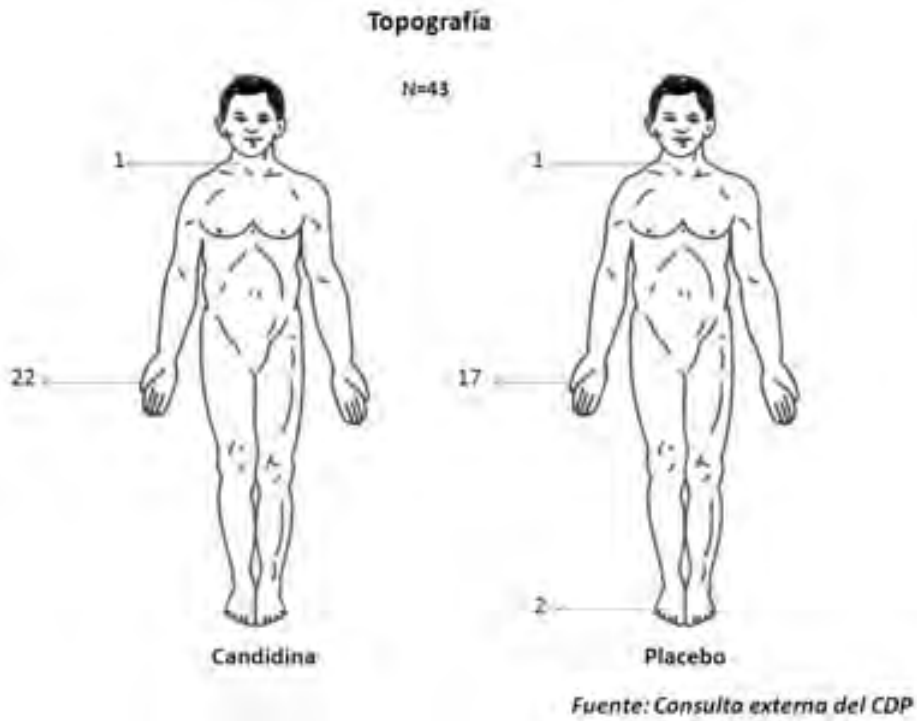
Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 2
Topografía

El 95% de los pacientes tratados con Candidina presentaron lesiones en manos, y solo 85% en el grupo control, solo un caso en cara y cuello y dos en piernas y pies

Tabla 3.- Topografía más frecuente

Topografía	Candidina	Placebo	Total	%
Manos	22	17	39	90.7%
Cara y cuello	1	1	2	4.7%
Piernas y pies	0	2	2	4.7%
Total	23	20	43	100.0%

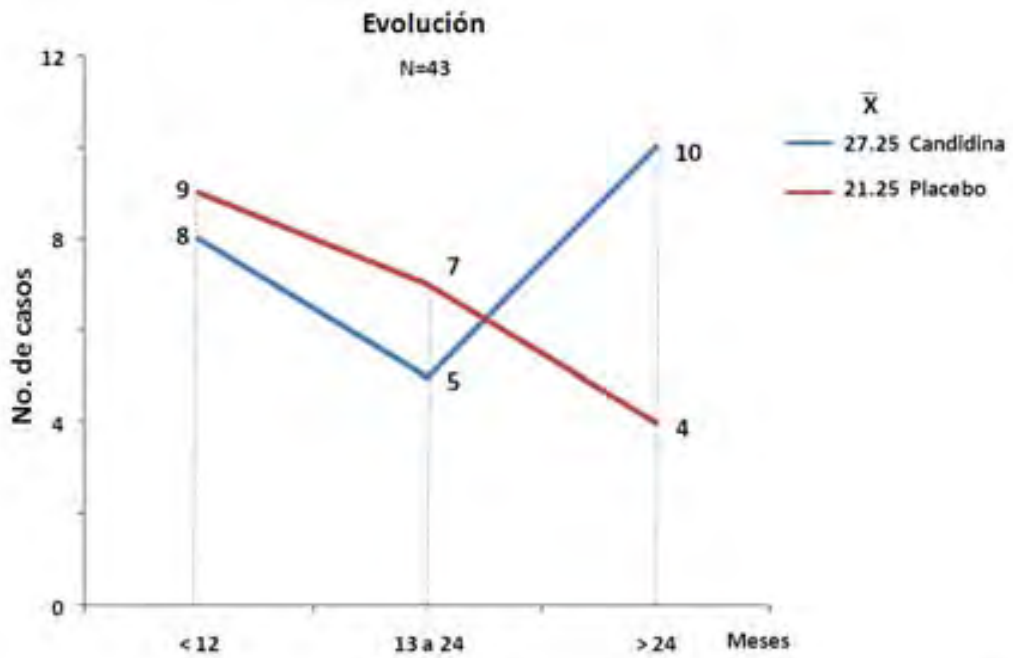


Gráfica 3
Evolución

Tabla 4.- Tiempo de evolución de las lesiones

Evolución	Candidina	Placebo	Total	%
< 12	8	9	17	40%
13 a 24	5	7	12	28%
> 24	10	4	14	33%
Total	23	20	43	100%
Rango	1 a 60	6 a 72		
Media	24+/-12*	16+/-6.5*		
Promedio	27.25	21.25		

*md,RI, meses P= 0.20



Fuente: Consulta externa del CDP

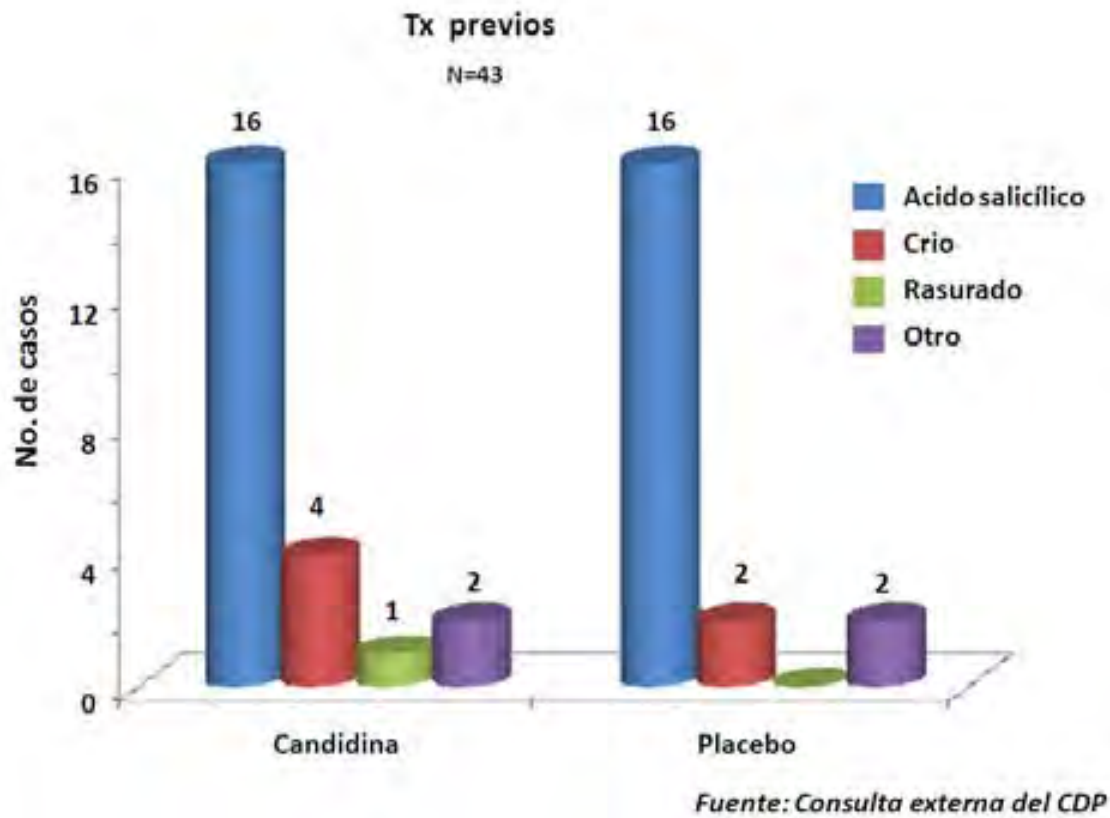
Gráfica 4

Tratamientos previos

Tabla 5.- Tratamientos diversos antes del tratamiento

Tratamientos	Candidina	Placebo	Total	%
Acido salicílico	16	16	32	0.74
Crio	4	2	6	0.14
Rasurado	1	0	1	0.02
Otro	2	2	4	0.09
Total	23	20	43	

T studen promedio de Tx previos (P= 0.2)



Gráfica 5

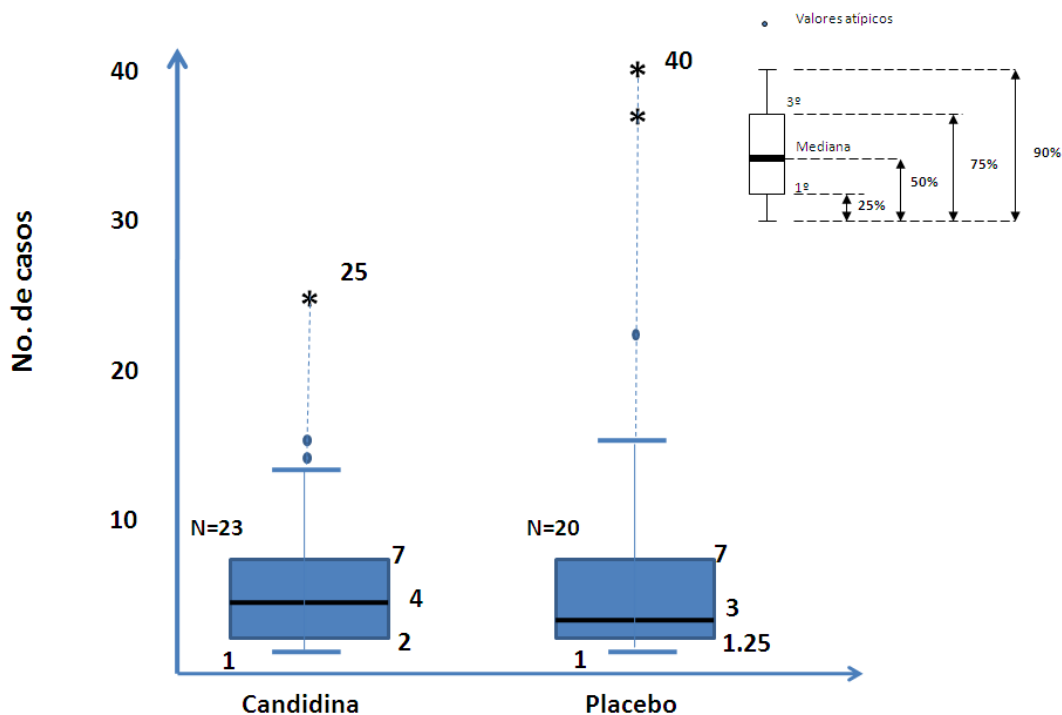
Número de lesiones

Tabla 6.- Numero de lesiones al inicio del tratamiento

Lesiones	Candidina	Placebo	Total	%
< 5	16	13	29	67%
5 a 15	6	4	10	23%
> 15	1	3	4	9%
Total	23	20	43	100%
Rango	1 a 25	1 a 40		
Mediana	4 +/-3*	3+/-6*		
Promedio	6	8.2		

*md,RI, número de lesiones (P= 0.90)

Distribución del número de lesiones



Gráfica 6

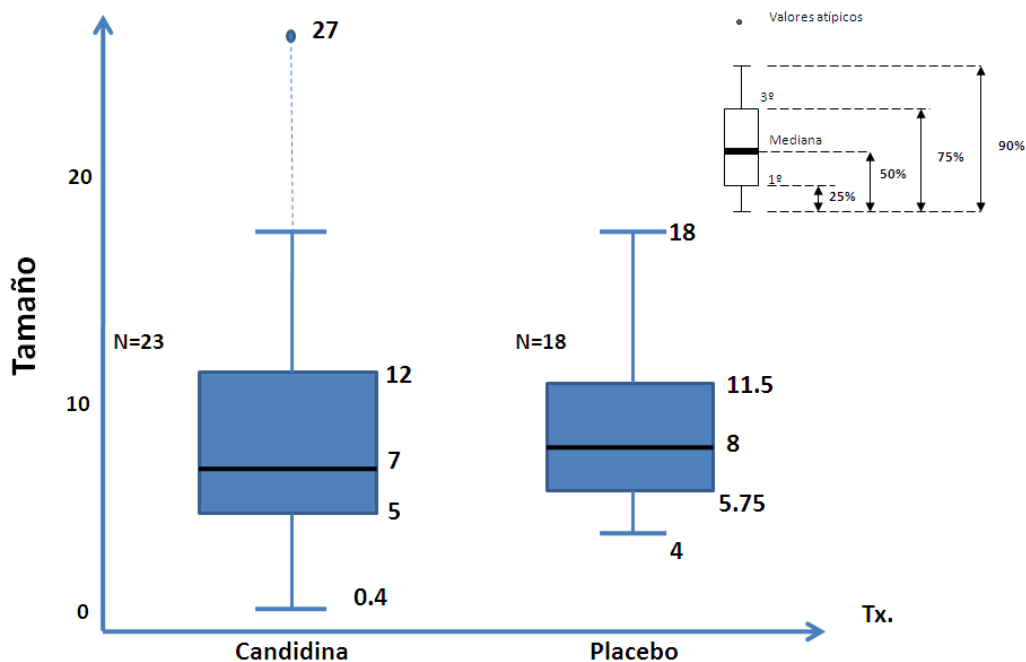
Tamaño de las lesiones de control al inicio del tratamiento

Tabla 7.-Tamaño de la lesión de control

Tamaño	Candidina	Placebo	Total	%
< 5	8	4	12	28%
6 a 10	8	10	18	42%
11 a 15	4	5	9	21%
> 15	3	1	4	9%
Total	23	20	43	100%
Rango	0.4 a 27	4 a 18		
Media	7	8		
Promedio	8.7 ±6*	8.8± 4*		

*T studen X, DS, milímetros (p= 0.94)

Distribución del tamaño de las lesiones de control al inicio del tratamiento



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 7

Respuesta al tratamiento en relación al tiempo de aplicación

Tabla 8.- Respuesta al tratamiento

Respuesta Tx.	Candidina	%	Placebo	%	OR	CI(95%)	p*
a un mes	4	17%	3	15%	1.2	(1.8 - 8.0)	0.83
a dos meses	3	13%	0	0%	2.5	(0.45 - 14.9)	0.23
a cuatro meses	3	13%	0	0%	4.4	(0.89 - 25)	0.04
no curó	13	57%	17	85%			
Total	23	100%	20	100%			

*X²



Fuente: Consulta externa del CDP

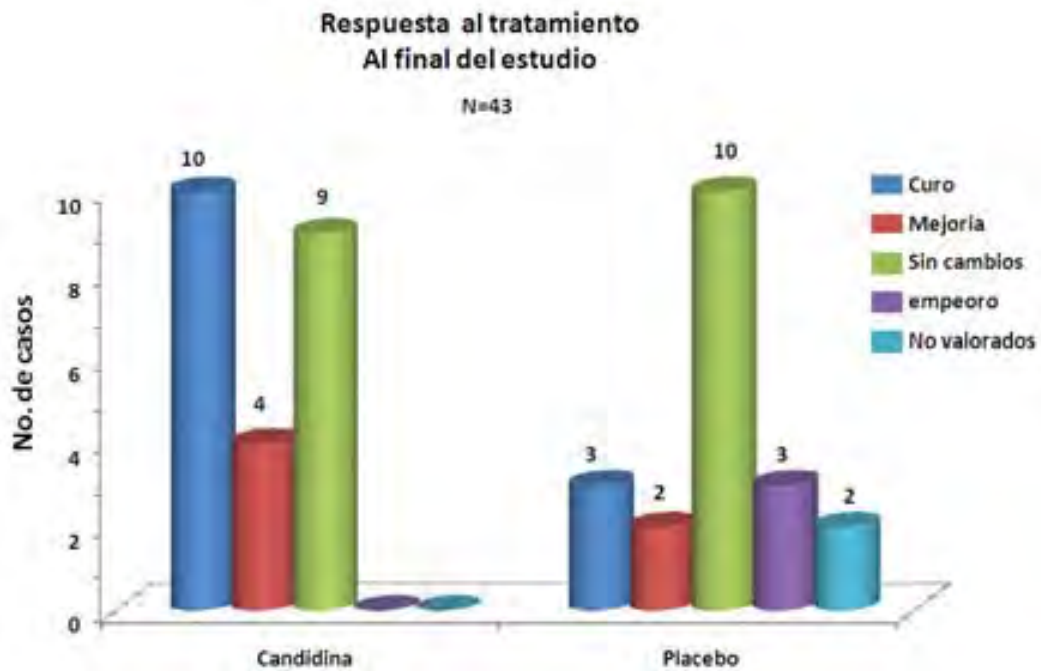
Gráfica 8

Respuesta al tratamiento al final del estudio

Tabla 9.- Distribución de la respuesta al tratamiento

Respuesta Tx	Candidina	Placebo
Curo	10	3
Mejoría	4	2
Sin cambios	9	10
Empeoro	0	3
No valorados	0	2
Total	23	20

U Mann Whitney MW= 121, (p=0.015)



Gráfica 9

Tabla 10.- Numero de tratamientos previos

No de Tx previos	Candidina	Placebo	Total
Dos	16	18	34
Tres	5	1	6
Cuatro	1	0	1
Cinco	1	1	2
Total	23	20	43

Chi cuadrada 4.9 (p=0.291)

Tabla 11.- Efectos adversos

Dolor	Candidina	Placebo	Total
Leve	13	20	33
Moderado	7	0	7
Severo	3	0	3
Total	23	20	43

Chi cuadrada 15.1 (p=0.001)

Tabla 12.- Edema y eritema

Edema y eritema	Candidina	Placebo	Total
No presento	4	14	18
Leve	14	5	19
Moderado	3	1	4
Severo	2	0	2
Total	23	20	43

Chi cuadrada 13.9 (p=0.003)

Tabla 13.- Cicatrices pos-tratamiento

Cicatrices	Candidina	Placebo	Total
Presentaron	3	1	4
No presentaron	20	19	39
Total	23	20	43

Chi cuadrada 0.114 (p=0.359)

Análisis estadístico

Para contrastar las hipótesis establecidas de que la candidina intralesional a dosis de 0.1 cc tiene una eficacia de 50% en el tratamiento de verrugas vulgares recalcitrantes, se tomó una lesión de cada paciente como parámetro de control para determinar el porcentaje de mejoría entre el inicio y el final del tratamiento, bajo con las siguientes características:

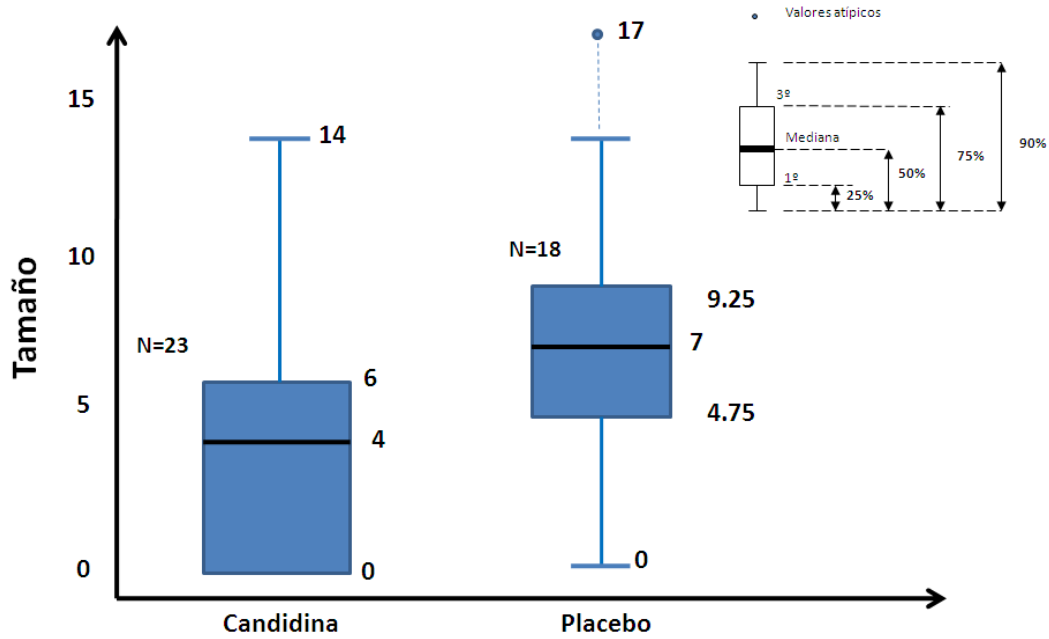
- Las muestras se integraron en forma aleatoria y se formaron grupos independientes
- Se consideró una probabilidad de error del 5% y una potencia de 80%
- Las medidas se realizaron en escala de razón
- La prueba sugerida para contrastar la hipótesis es la T student para diferencia de promedio (medias)
- El porcentaje de cambio se determinó $(1 - \text{tamaño final}/\text{tamaño inicial}) \times 100$
- Los parámetros calculados y distribución de datos se describen en la tabla y gráfica 14.

Tabla 14. Porcentaje de cambio en base al tamaño de la lesión

% de cambio	Candidina N=23	%	Placebo N=20	%
Empeoraron	0	0.0%	3	16.7%
Sin cambios	5	21.7%	7	38.9%
Mejoría				
< 25	3	13.0%	3	16.7%
25 a 49	1	4.3%	0	0.0%
50 a 74	3	13.0%	2	11.1%
75 a 99	1	4.3%	0	0.0%
Curaron	10	43.5%	3	15%
Promedio	57.3		24	

*T student para grupos independientes, T= -2.48 (p=0.017)

Distribución del tamaño de las lesiones de control al final del tratamiento



Fuente: Consulta externa del CDP

Con los datos anteriores se determinó un índice $T = -2.48$ que le corresponde una probabilidad de error de $p = 0.017$, lo que nos sugiere que los cambios observados son debidos al tratamiento aplicado y no por otras causas.

Clínicamente se obtuvo una respuesta promedio mayor al 50% con candidina tomando en consideración a los pacientes que curaron y aquellos que mejoraron, en los que el tamaño de la verruga tratada se redujo significativamente.

Comentarios y conclusiones

Los grupos estudiados fueron homogéneos con respecto a edad, tiempo de evolución, tamaño de la lesión control, número y localización de las lesiones, por lo cual permite comparar evitando sesgos.

El estudio se cerró con 43 pacientes incluidos debido a un número insuficiente de pacientes reclutados durante el periodo de tiempo destinado para tal efecto.

La eficacia de acuerdo a la curación clínica fue 28% mayor en el grupo en que se utilizó candidina, lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0.04$)

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 del 100% de lesiones.

En cuanto a mejoría en general tomando en cuenta a los pacientes en que la verruga control solo disminuyó de tamaño se observó también una mejor respuesta en el grupo que utilizó candidina (grupo 1), comparado con aquellos que utilizaron placebo (grupo 2).

Los efectos adversos fueron bien tolerados en ambos tratamientos. Dolor, eritema y edema se presentaron con mayor frecuencia en el grupo 1, el primero se reportó como leve en 56%, moderado en 31% y severo en 13%, en cuanto al eritema y edema, fue leve en 60%, moderado 13% y severo 8%.

Las cicatrices postratamiento se presentaron en 13% del grupo 1 y en 5% del grupo 2.

Consideramos que los resultados del estudio se deben a un efecto real de la candidina y no como resultado del azar, por lo cual es aplicable a la población similar que acude para atención de esta patología al Centro Dermatológico Pascua.

La inmunoterapia con candidina intralesional es una alternativa efectiva y segura. Se puede utilizar en cualquier tipo de paciente con verrugas, pero particularmente en aquellos con numerosas lesiones o cuando estas abarcan una gran superficie corporal, así como en aquellos pacientes que no han respondido a tratamientos previos.

Iconografía



Figura 1. Verrugas vulgares (día 0. grupo 1)



Figura 2. Curación (día 90: fin del estudio)



Figura 3. Verrugas vulgares (día 0. Grupo 1)

Figura 4. Curación (día 90)



Figura 5. V. plantar (grupo 1. Día 0)



Figura 6. Sin lesiones (día 90)



Fig. 7. V vulgar (grupo 2 Día 0)



Fig. 8 Mejoría(Día 90)



Fig. 9 V. Filiformes (grupo 2 Día 0)



Figura 10. Sin lesiones (día 30)



Figura 11. V. vulgares (Grupo 2 Día 0)

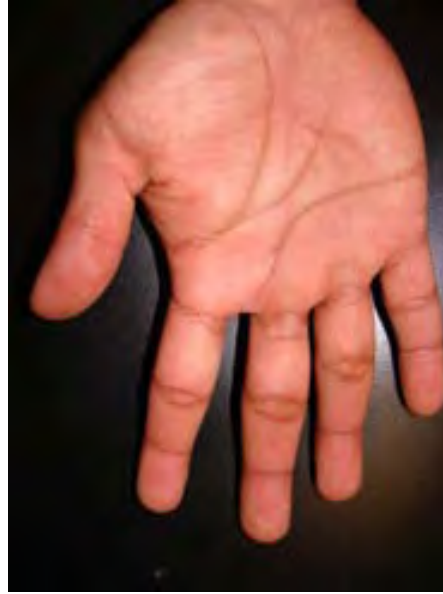


Figura 12. Sin lesiones (Día 90)



Figura 13. V. vulgar (grupo P2 Día 0)



Figura 14. Sin cambios (día 90)

ANEXOS

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a _____ de _____ de 200_____

Por _____ medio _____ de _____ la _____ presente, _____ yo

acepto de forma libre y voluntaria participar en el presente estudio acerca de la eficacia de candidina intralesional en el tratamiento de verrugas vulgares recalcitrantes.

He recibido información amplia y precisa de la enfermedad que presento, de los objetivos de este estudio, de los procedimientos que se realizarán y los efectos adversos que puedo tener con el uso del tratamiento.

Acepto que los tratamientos empleados y su vía de administración, tienen como finalidad, resolver o mejorar mi padecimiento.

Reconozco el compromiso que implica mi participación en la investigación, para la obtención de resultados verdaderos, por lo que estoy conciente de que es importante seguir las indicaciones otorgadas por el médico que realiza este estudio.

Padre o tutor: _____

Firma del paciente: _____

Testigo: _____

Testigo: _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Protocolo de estudio acerca de la eficacia del uso de candidina intralesional en el tratamiento de verrugas vulgares recalcitrantes

Fecha: _____

Ficha de identificación:

Grupo asignado: _____

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Teléfono:

Antecedentes:

Padece alergias?

Padece alguna enfermedad?

Padece otro problema de piel?

Está utilizando algún medicamento?

Está embarazada?

Tiempo de evolución:

Tratamientos previos:

Día 0 (primera aplicación): Fecha:

Número de lesiones:

Tamaño de la lesión más grande:

Topografía:

Día 30 (segunda aplicación): Fecha:

Signos durante los días previos (leve, moderado, severo): Eritema: _____,

Edema: _____, Dolor: _____

Número de lesiones:

Tamaño de la lesión en sitio previo de aplicación: _____

Lesiones nuevas:

- Topografía:

Día 60 (tercera aplicación): Fecha:

Signos durante los días previos(leve, moderado, severo): Eritema:_____,

Edema:_____, Dolor:_____

Número de lesiones:

Tamaño de la lesión en sitio previo de aplicación:_____

Lesiones nuevas:

- Topografía:

Día 90 (cierre del estudio): Fecha:

Signos durante los días previos(leve, moderado, severo): Eritema:_____,

Edema:_____, Dolor:_____

Número de lesiones:

Tamaño de la lesión en sitio previo de aplicación:_____

Lesiones nuevas:

- Topografía:

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Lowy D, Androphy E. Verrugas. En Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. 6a Ed. New York. Panamericana 2003;pp 2396 - 2408.
- ² Gibbs S,Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art.No.: CD001781
- ³ Kirnbauer R, Lenz P, Okum M. Virus del papiloma humano. En Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatología*. España; Elsevier, 2004; pp. 1217 - 1233.
- ⁴ Burns T. Human papillomaviruses. En *Rook's Textbook of dermatology*. 7th Ed. USA. Blackwell Publishing Company, 2004. pp: 25.37 - 25.51.
- ⁵ Clifton M, Johnson S, Roberson P, J Horn. Immunotherapy for Recalcitrant Warts in Children Using Intralesional Mumps or Candida Antigens. *Ped Dermatol* 2003; 20 : 268–271.
- ⁶ Bellew S, Quartarolo N, Janniger C. Childhood warts: an update. *Ped Dermatol* 2004; 73:379-384
- ⁷ Odom R, James W, Berger T. Viral diseases. *Andrew's. Diseases of the skin. Clinical Dermatology*. 9th Ed. Philadelphia; W. B Saunders Company, 2000; pp 509 - 514.
- ⁸ Wheeler C. Natural History of Human Papillomavirus Infections, Cytologic and Histologic Abnormalities, and Cancer. *Obstet Gynecol Clin N Am* . 2008; 35: 519–536
- ⁹ Gómez García, et al. Infección por Papillomavirus en el hombre. Estado actual. *Actas Urol Esp* 2005; 29: 365-372
- ¹⁰ Malejczyk J, Majewski S, Jablonska S. Cellular immunity in cutaneous and genital HPV infections. *Clin Dermatol* 1997; 15: 261 - 274.
- ¹¹ Sanclemente Mesa G. Infección por virus del papiloma humano. En: *Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana*. 1^a ed. Nieto Edits., México-Colombia 2005; 360-371
- ¹² Bae J. Kang H. Kim H. Park Y. Differential diagnosis of plantar wart from corn, callus and healed wart with the aid of dermoscopy. *Br J Dermatol* 2009; 160:197–228.
- ¹³ Vázquez-López F, Kreusch J, Marghoob A. Dermoscopic semiology: further insights into vascular features by screening a large spectrum of nontumoral skin lesions. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 226 - 231

- ¹⁴ Penneys N. Diseases caused by viruses. *Lever's histopatology of the skin*. 8th Ed. Philadelphia; Lippincott Raven Publisher, 1997; pp. 578- 584.
- ¹⁵ Sterlin J C. Guidelines for cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001; 2001: 144: 4 - 11.
- ¹⁶ Benton C E. Therapy of cutaneous warts. *Clin Dermatol* 1997; 15: 449 - 455.
- ¹⁷ Gibbs S Local treatments for cutaneous warts. systematic review commentary: systematic reviewers
face challenges from varied study designs. *BMJ* 2002; 325:461 doi: 10.1136
- ¹⁸ Moed I, Shwayder T, Chang M. Cantharidin Revisited: A blistering defense of an ancient medicine. *Arch Dermatol* 2001;137:1357 - 1360.
- ¹⁹ Epstein W, Kligman A. Treatment of warts with cantharidin. *Arch Dermatol* 1958; 77: 508 -511.
- ²⁰ Hasson A, Valdés R, et al. Bleomicina intralesional en dermatología. Revisión. *Dermatología CMQ* 2005; 3(1):15-21
- ²¹ Signore R. Candida albicans: an immune response modifier. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 512
- ²² 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
- ²³ Horn Thomas. Johnson S. Helm R, Roberson P. Intralesional Immunotherapy of Warts With Mumps, *Candida*, and *Trichophyton* Skin Test Antigens, A Single-blinded, Randomized, and Controlled Trial. *Arch Dermatol* 2005; 141:589-594
- ²⁴ Signore R. candida albicans allergenic extract stimulates expression of toll like receptor 2 and toll like receptor 9 and increase expression of toll like receptor 8 in human polymorphonuclear leucocytes. *J Am Acad Dermatol* 2005; 32: P7
- ²⁵ Connolly M, Bazmi K. Cryotherapy of viral warts: a sustaine 10-s freeze is more effective than the tradicional method. *Br J Dermatol* 2001; 145:554-57.
- ²⁶ Watanabe T, Tamaki K. Cidofovir Diphosphate Inhibits Molluscum contagiosum Virus DNA polymerase activity. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1327-29.
- ²⁷ Wang Y, Kwang Y, Colin K, Eileen T. Photodynamic therapy with 20% aminolevulinic acid for the treatment of recalcitrant viral warts in an Asian population. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1180-4.
- ²⁸ Benedetti F. Mechanism of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:33-60.
- ²⁹ Placebo interventions for all clinical condicions. Review. Hróbjartsson A. Gotzsche P.C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

- ³⁰ Barford T. Placebo therapy in dermatology. *Clin Dermatol* 1999;17:69-76
- ³¹ Kemerli M, Rosenwasser L, Panettieri R, et al. Placebo response in asthma. A robust and objective phenomenon. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1375-81
- ³² Zanotti K, Belinson J. Update on the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection or destruction of genital warts. *Cleveland Clin J Med* 2002; 69:948- 961
- ³³ Salk R, Grogan D, Chang T. Crossover study of 5% 5-fluorouracil cream under tape occlusion in patients who failed tape occlusion alone for the treatment of plantar warts. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 77 - 80.
- ³⁴ Rodríguez M, Lizárraga C. Impacto de la adherencia en la efectividad de candidina intralesional vs ácido salicílico tópico al 27% en el tratamiento de las verrugas vulgares. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2009; 18: 5 - 18