

## Artículo original

# Impacto de la adherencia en la efectividad de candidina intralesional vs ácido salicílico tópico al 27% en el tratamiento de las verrugas vulgares

Carlos Lizárraga García,\* Myrna Rodríguez Acar\*\*

**RESUMEN**

**Antecedentes:** Existen numerosos tratamientos para las verrugas vulgares, desde remedios caseros hasta métodos invasivos, pero ninguno ha demostrado ser totalmente eficaz, especialmente en lesiones recalcitrantes. Entre las actuales opciones terapéuticas con mejores perspectivas, se ha mencionado el empleo de fármacos que actúan modificando la respuesta inmune como los antígenos intralesionales. Otro hecho importante es el posible efecto que la adherencia al tratamiento pueda tener sobre la efectividad del mismo, para conseguir mejores resultados clínicos. **Objetivo:** Comparar y determinar el impacto de la adherencia al tratamiento en la efectividad de candidina intralesional vs ácido salicílico tópico al 27% en el tratamiento de verrugas vulgares. **Material y métodos:** Realizamos un ensayo clínico controlado aleatorizado, en el que se incluyeron dos grupos de 33 pacientes cada uno, de 6 a 18 años de edad con verrugas vulgares. Los pacientes del grupo A aplicaron diariamente ácido salicílico tópico al 27% en todas las lesiones, a los del grupo B se les administró candidina intralesional en la verruga de mayor tiempo de evolución, en dosis mensual por 3 meses. Se valoró adherencia al tratamiento, mejoría clínica y efectos adversos al 1°, 2°, 3°, 4° y 6° meses. Finalmente se calculó el Riesgo Relativo (RR) entre mejoría clínica y adherencia al tratamiento. **Resultados:** La mejoría promedio alcanzada en el grupo A fue de 31% y de 52% en el grupo B ( $p < 0.05$ ). Siete (21%) pacientes presentaron curación del 100% en el grupo A contra 13 (39%) en el B. Se observó buena adherencia al tratamiento en 14 pacientes (42%) en el grupo A contra 28 (84%) del grupo B. El dolor fue el efecto adverso reportado con mayor frecuencia en el grupo A y el eritema en el B. En cuanto al dolor referido por la inyección de candidina, 18 pacientes (55%) lo calificaron como leve. El RR obtenido fue de 0.62. **Conclusiones:** La mejoría clínica y la adherencia al tratamiento fueron mayores en el grupo B, sin embargo, ambos tratamientos se consideran de efectividad similar debido a que la diferencia observada entre ellos fue menor al 30%. Se observó una relación entre adherencia al tratamiento y efectividad del mismo. Los efectos adversos fueron bien tolerados en ambos grupos. Sugerimos el empleo de candidina intralesional como una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes con verrugas vulgares múltiples y recalcitrantes.

**Palabras clave:** Verrugas virales, verrugas vulgares, candidina, ácido salicílico, efectividad y adherencia al tratamiento.

**ABSTRACT**

**Background:** There are too many treatments for viral warts, from home medicines to invasive methods, but none has proved to be entirely effective, particularly in recalcitrant lesions. Among the current therapeutic options with better prospects, it has been mentioned the use of drugs that act by modifying the immune response, such as intralesional antigens. Another important fact is the possible effect that adherence to treatment may have on its effectiveness in order to achieve better clinical outcomes. **Objective:** To compare and determine the influence of adherence to treatment in the effectiveness of intralesional candidin against topical salicylic acid at 27% in the treatment of common warts. **Materials and methods:** We conducted a randomized controlled clinical trial, which

\* Residente de 2° año de Dermatopatología.

\*\* Jefa de la Consulta.

*included two groups of 33 patients each, aging from 6 to 18 years old with common warts. Patients in Group A were applied topical 27% salicylic acid daily on every lesion, while in Group B, intralesional candidin was administered in the longest evolution-time wart, at monthly doses and during 3 months. Adherence to treatment, clinical improvement and adverse effects at the 1st, 2nd, 3rd, 4th and 6th months were assessed. Finally, we calculated the relative risk (RR) between clinical improvement and adherence to treatment. Results: The average improvement achieved in Group A was of 31%, and of 52% in Group B ( $p < 0.05$ ). Likewise, 7 patients (21%) in Group A against 13 (39%) in Group B, showed a 100% cure. There was a good adherence to treatment in 14 patients (42%) in Group A against 28 patients (84%) in Group B. Pain was the most frequently reported side effect in Group A and erythema in Group B. With regard to the pain associated with the injection of candidin, it was described as mild by 18 patients (55%). The RR was of 0.62. Conclusions: The clinical improvement and the adherence to treatment were higher in Group B. However, both treatments are considered similar in effectiveness because the difference among them was less than the 30%. It was observed a relationship between the adherence to the treatment and its effectiveness of. The adverse effects were well tolerated in both groups. We suggest the use of candidin as a therapeutic option for the treatment of patients with multiple and recalcitrant common warts.*

**Key words:** Viral warts, common warts, candidin, salicylic acid, effectiveness and adherence to treatment.

## INTRODUCCIÓN

Las verrugas virales son neoformaciones benignas, epidérmicas, de origen viral y de fácil transmisión. Su nombre proviene del latín «verruca» que significa excrescencia, se consideran recalcitrantes cuando todos los tratamientos fallan, o recidivan en poco tiempo.<sup>1-3</sup>

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde 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>4,5</sup>

En 1949 Strauss aisló el virus del papiloma humano.<sup>5-7</sup>

Kaplan desde 1942 aplicaba podofilina para tratar verrugas filiformes, y en 1973 Lewis utilizó dinitroclorobenzeno como inductor de inmunoterapia de contacto, por esta misma época, Zur Hausen sugirió la existencia de múltiples tipos de VPH.<sup>7-9</sup> En 1980 se descubrió el primer modificador de la respuesta inmune y la familia química fue llamada imidazoquinolinas.<sup>10</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Las verrugas se encuentran entre las 10 dermatosis más frecuentes, afectan ambos sexos, con una prevalencia de infección por VPH del 79% en la población general. 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>2,11-15</sup>

Las tres formas clínicas principales son: verrugas vulgares (70%), plantares (26%) y planas (4%).<sup>1,2,11,12</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>1,2,16</sup>

## ETIOLOGÍA

El virus del papiloma humano (VPH), agente causal de las verrugas virales, es un virus ADN de doble cadena, con cápside icosaédrica de 72 capsómeros y mide 50-55 nm; pertenece a la familia Papova que son virus productores de tumores (papiloma-polioma vacuolizante):<sup>15,17</sup>

- 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.

Su genoma viral se divide en tres regiones: genes de expresión temprana (E1-8), genes tardíos (L1 y L2) y una región larga de control o reguladora (LCR).<sup>18,19</sup>

Existen aproximadamente 230 genotipos de VPH, de los cuales ya se tiene la secuencia de 100 de ellos y aunque un mismo tipo de VPH puede ocasionar verrugas de diferente morfología, algunos genotipos están asociados con más frecuencia a ciertas formas clínicas<sup>16,17,20-23</sup> (*Cuadro I*).

La infección se produce por contacto directo con humanos o animales infectados con VPH en las zonas donde existen microtraumatismos.<sup>20-22</sup> Las verrugas genitales se transmiten sexualmente; 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>1,22,24,25</sup>

La infección por VPH, puede ser: latente (sin evidencia microscópica de enfermedad), subclínica (sin manifestaciones clínicas, pero se detecta mediante colposcopia y microscopia) o enfermedad clínica (lesiones evidentes).<sup>6,16</sup>

**CUADRO I. RELACIÓN ENTRE SEROTIPO VIRAL, TOPOGRAFÍA Y ENFERMEDAD.**

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 cervicouterino; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; NIP: neoplasia intraepitelial del pene; NIV: neoplasia intraepitelial vaginal.

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

La inmunidad celular desempeña un importante papel contra la infección por VPH, en la que participan citocinas con un efecto inhibitorio sobre los virus como: 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.<sup>16,20</sup>

Se postula 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.<sup>16</sup>

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**

Las verrugas se clasifican, según su morfología y la topografía que afectan en vulgares, planas, plantares y genitales.<sup>16,20,26</sup>

Las primeras se caracterizan por ser neoformaciones duras, de 1 a 10 mm, de superficie anfractuosa, color de la piel o hiperpigmentadas, con presencia de puntos negros y predominan en extremidades superiores<sup>1,3,4,16,20,22</sup> (Figura 1).

Las verrugas son asintomáticas pero alteran el aspecto estético y si se localizan en puntos de presión pueden ocasionar dolor al funcionar como cuerpo extraño.<sup>1,16,20</sup>

En pacientes inmunocompetentes hasta dos tercios de las lesiones pueden involucionar espontáneamente por lo general en un plazo de 2 años.<sup>1,2,20,27,28</sup>

**DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico es clínico, pero en algunos casos se requiere del estudio histopatológico, sobre todo ante sospecha de malignidad.



**Figura 1.** Verrugas periungueales.

Se ha utilizado la microscopia electrónica para detectar las partículas virales, así como PCR e hibridación *in situ* para tipificar los genotipos.<sup>16,18,22,29</sup>

**HISTOPATOLOGÍA**

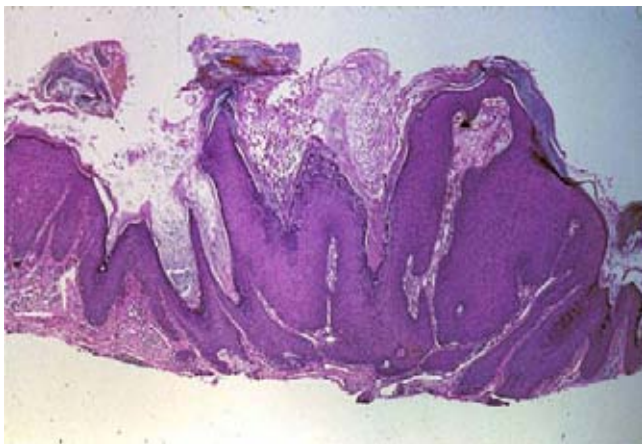
En el estudio histopatológico de las verrugas vulgares, se observa hiperqueratosis con focos de paraqueratosis en columnas, zonas de hipergranulosis, en las que se encuentra la célula característica: el coilocito. Éstas son células grandes, con núcleos pequeños e hiper cromáticos y citoplasma claro, el cual contiene gránulos de queratohialina, irregulares y elongados. Existe marcada



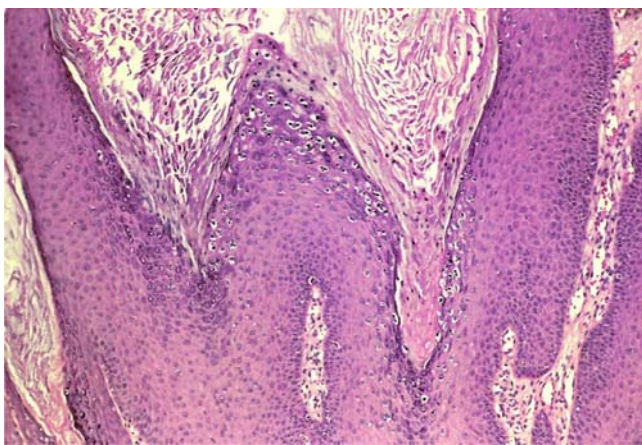
acantosis irregular, y la dermis superficial presenta elongación de las papilas (papilomatosis) y vasos dilatados y congestionados<sup>16,30</sup> (Figuras 2, 3 y 4).

## TRATAMIENTO

Existen numerosas opciones terapéuticas, las cuales se han agrupado según su mecanismo de acción, sin embargo, se reconoce que las recurrencias son muy comunes con la gran mayoría de los tratamientos, ya que ninguno logra eliminar al virus completamente<sup>16,21,22,31-51</sup> (Cuadro II).



**Figura 2.** Verruga vulgar. Neoformación exofítica bien circunscrita con hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis (H&E 4x). Cortesía Dra. Gisela Navarrete.



**Figura 3.** Verruga vulgar. Hiperqueratosis. Presencia de coilocitos a nivel de la capa granulosa ((H&E 10x)). Cortesía Dra. Gisela Navarrete.

Otros tratamientos que se han empleado son: antivirales, hipnosis, terapia fotodinámica, sulfato de cinc, ácido cítrico y ácido pirúvico.<sup>20,52-54</sup>

Entre los efectos adversos de las diferentes modalidades terapéuticas se encuentran: cicatrices atróficas, hipertróficas, queloides, manchas hipo o hiperpigmentadas, formación de ampollas, dolor, dermatitis por contacto e incluso surgimiento de nuevas lesiones en el sitio de aplicación de cualquier tratamiento que provoque ampollas o una solución de continuidad.<sup>22</sup>

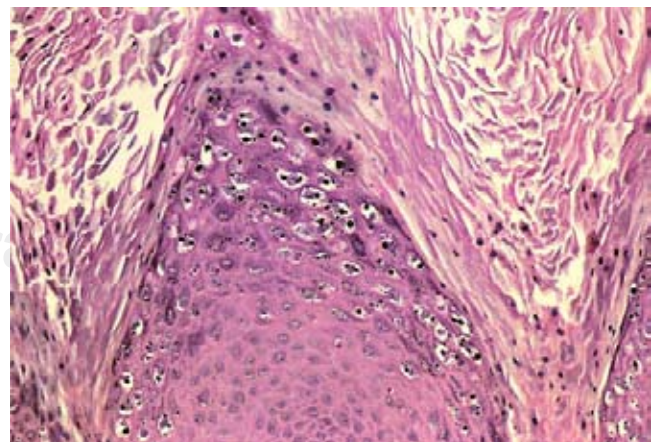
## Ácido salicílico

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, a partir de la cual, Raffaele Piria extrajo el ácido salicílico.<sup>55-57</sup>

Es un fármaco queratolítico que reduce la cohesión de los queratinocitos, lo que origina su descamación.<sup>3</sup>

Se utiliza a concentraciones variables, a partir del 17% en diversos vehículos. 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. Los efectos indeseables reportados son: maceración e irritación.<sup>2,16,20</sup>

En los años 2000 y 2006, se realizaron revisiones sistemáticas de los tratamientos locales, en las que se consideró al ácido salicílico como el medicamento más efectivo, con un índice de curación del 75%.<sup>58-60</sup>



**Figura 4.** Verruga vulgar. Coilocitos en la capa granulosa (H&E 40x). Cortesía Dra. Gisela Navarrete.

**CUADRO II. TRATAMIENTOS UTILIZADOS PARA VERRUGAS.****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 alérgico

\*DxC alérgico: 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, onicodistrofia

**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-sistémicos	Planas	Fotosensibilización, irritación
Cimetidina	Inmunosupresión, planas	Recaídas al retirar el fármaco
Levamisol	Resistentes, en niños	No demostró utilidad en adultos
	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

**VI. Placebos**

Tipo de tratamiento	Tipo de verruga en el que se indica	Desventajas principales
Magnesia calcinada	Vulgares, planas, plantares	Útiles sólo en ciertos pacientes
Rayos X (simulación)	Vulgares, planas	Útiles sólo en ciertos pacientes
Colorantes	Vulgares, planas, plantares	Útiles sólo en ciertos pacientes
Tela adhesiva	Vulgares, plantares	Útiles sólo en ciertos pacientes

Un inconveniente que presenta es lo laborioso de su aplicación, sobre todo si el paciente tiene numerosas lesiones.<sup>59</sup>

### Candidina

En 1975 se empezaron los estudios acerca de la relación entre inmunidad celular y verrugas; 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 este padecimiento.<sup>61-63</sup>

En estudios publicados en el año 2000, se consideró la eficacia de candidina para el tratamiento de las verrugas vulgares recalcitrantes, también reportaron buenos resultados en verrugas planas.<sup>64,65</sup>

La candidina o levurina es un extracto antigénico obtenido de *Candida albicans* (Figura 5). 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>61,66-70</sup> ya que dicha hipersensibilidad frente a *C. albicans*, está presente hasta en el 78% de los adultos sanos, porque es una levadura ubicua, la principal patógena en piel y mucosas.<sup>48,66</sup>

Existen dos tipos de antígenos de *C. albicans*: 1. crudos y 2. purificados (derivados de polisacáridos), se

emplean para valorar hipersensibilidad retardada (HSR) frente a esta levadura y se utilizan en intradermoreacciones. Los primeros están constituidos por moléculas glucoproteínicas del agente patógeno y se utilizan en estudios epidemiológicos. Los purificados o complejo polisacárido-proteína desproteínizado son más específicos en pruebas como ELISA y fijación del complemento.<sup>48,71,72</sup>

Su mecanismo de acción no es bien conocido, 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, de esta forma lograría inducir una respuesta inmune celular dirigida contra VPH, tanto a nivel local como sistémico, con la remisión de lesiones lejanas al sitio de aplicación de la candidina.<sup>13,28,32,43,65</sup>

Aunque actualmente existen pocos estudios acerca de su empleo, la candidina se aplica de manera intralesional a dosis de 0.1 cc cada 3-4 semanas, en la lesión de mayor tamaño o más antigua. Se han utilizado hasta 3 aplicaciones por paciente, aunque podrían realizarse más, según la respuesta. Entre los efectos adversos comunicados están: dolor, eritema, induración y prurito en el sitio de aplicación. Los índices de curación señalados son del 43-72%, sin recurrencias.<sup>28,68</sup>

### ADHERENCIA O APEGO A UN TRATAMIENTO

El apego por parte del paciente a un tratamiento reside en varios factores, entre ellos la confianza y empatía que haya desarrollado con el médico, accesibilidad económica del principio terapéutico, así como facilidad en su aplicación; la existencia de mejoría con el transcurso del tiempo y la presencia o ausencia de efectos indeseables del medicamento, que en la mayoría de los casos son causa de abandono. Una mala adherencia al tratamiento conduce al fracaso terapéutico, por ello es de suma importancia valorar tal adhesión, sin embargo, no existe ningún sistema para evaluarla de forma precisa, por tanto, la elección del método depende de la información que se desea obtener y los recursos con que se cuenta.<sup>73-81</sup>

### MATERIAL Y MÉTODOS

Llevamos a cabo un ensayo clínico controlado, en el que integramos de forma aleatoria simple dos grupos de



Figura 5. Candidina.



33 pacientes cada uno, de ambos sexos, con edades entre 6 a 18 años, procedentes de la Ciudad de México y zona conurbana, que acudieron a la consulta del Centro Dermatológico Pascua con diagnóstico de verrugas vulgares, sin importar el número de lesiones, topografía, tiempo de evolución o utilización previa de tratamientos, siempre que éstos hubieran sido suspendidos dos semanas antes de ingresar al estudio. Se excluyeron a quienes presentaran algún tipo de inmunodeficiencia, estuvieran bajo terapia inmunológica, que refirieran hipersensibilidad a los componentes de alguno de los fármacos o ante la posibilidad de embarazo.

Se les explicó ampliamente y se resolvieron las dudas que presentaron, para posteriormente solicitarles que firmaran una hoja de consentimiento informado.

A los pacientes del grupo A, se les indicó aplicar en forma directa ácido salicílico en gel al 27% (Duoplant®) por las noches en cada verruga y posteriormente cubrirlas con un fragmento de tela adhesiva (Figura 6). Se les entregó un diario en el cual registraban la aplicación diaria del medicamento.

Al grupo B, se le aplicó en forma intralesional y en ángulo de 45°, mediante aguja de calibre 27G x 13 mm, un derivado antigénico obtenido de levaduras muertas de *Candida*, a una concentración de 30 mg/mL (candidina), en la verruga más antigua que conservara en cada cita, a dosis de 0.1 mL en 3 aplicaciones, con intervalo de un mes entre cada una.



**Figura 6.** Ácido salicílico.

La candidina (Figura 7) fue proporcionada en conjunto por el Dr. Alejandro Palma del Laboratorio de Ciencias Biológicas UAM-Xochimilco, y la Dra. María del Carmen Padilla del Servicio de Micología del Centro Dermatológico Pascua.

Se registraron el número y topografía de las verrugas vulgares en dibujos anatómicos, antes de iniciar el tratamiento y durante éste cada 4 semanas por 3 meses; posteriormente al mes y 3 meses después de haber finalizado.

Las variables sociodemográficas de sexo, edad, topografía y número de lesiones, se describieron con medidas de tendencia central y de distribución normal.



**Figura 7.** Candidina.

Se consideraron como variables independientes la efectividad (mejoría) y la adherencia en cada tratamiento. La primera se midió con base en la disminución en el número de lesiones con respecto al conteo inicial y se obtuvo un porcentaje para clasificarla en categorías de la siguiente manera:

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

Se consideró como curación clínica a los pacientes que presentaron remisión del 100% de las lesiones (Cuadro III).

**CUADRO III. MEJORÍA CLÍNICA.**

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

Para medir adherencia, se tomaron en cuenta los siguientes factores:

- 1. Cantidad de citas a las que asistieron:** en promedio se programaron 5 citas para cada paciente y 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 si fue necesario llamarle para reprogramar:

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

- 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, con base en el porcentaje obtenido (*Cuadro III*).

Con respecto al grupo B (candidina), se asignó un punto por cada aplicación del medicamento, teniendo en cuenta como esquema completo 3 dosis. 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.

Si la cantidad de aplicaciones requeridas fue menor debido a la resolución del padecimiento en un periodo de tiempo menor al esperado, se realizó un ajuste al calcular el porcentaje en cada caso.

Con todo lo anterior se asignó puntuación para cada rubro (*Cuadro IV*):

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

Con dichos resultados, evaluamos según el *cuadro V* la adherencia al tratamiento.

Entre las variables dependientes se valoraron los efectos adversos: dolor, eritema y prurito, mediante una escala visual análoga (*Figura 8*), para obtener un promedio al final de cada tratamiento en cuanto a la intensidad de cada uno de los síntomas y asignarse en categorías (0 ausente, 1-3 leve, 4-6 moderado, 7-9 severo).

De la misma manera se valoró el dolor referido por la aplicación de candidina. Se realizó seguimiento de 3 meses postratamiento para identificar y contabilizar las recidivas, se definió como recidiva a aquella lesión que una vez que había sido eliminada al terminar el tratamiento surgiera nuevamente en el mismo sitio.

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. La variable de resultados se midió con porcentajes.

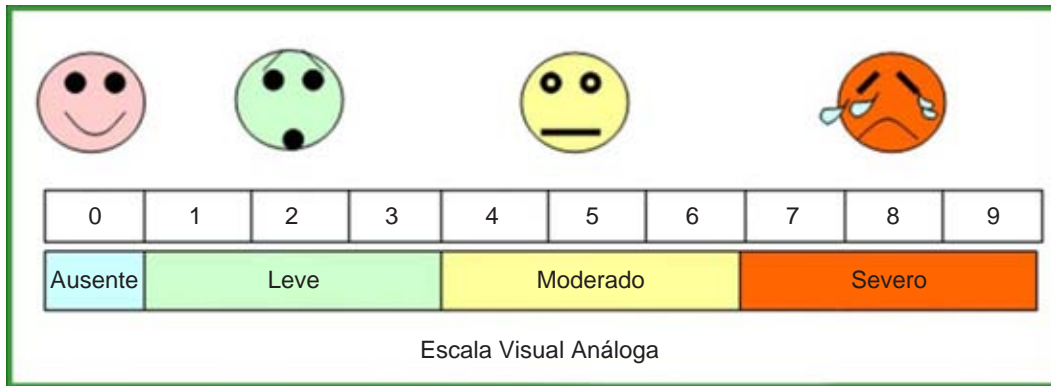
Se calcularon las medidas de utilidad clínica de riesgo relativo (RR), número necesario a tratar (NNT) y reducción de riesgo absoluto (RRA).

Los resultados se procesaron con el software de procesamiento estadístico SPSS 13.0.

**CUADRO IV. DATOS PARA CALCULAR ADHERENCIA EN CADA TRATAMIENTO.**

Puntuación	I. % citas a las que acudió	IIa. Porcentaje aplicaciones con ácido salicílico	IIb. No. de dosis con candidina	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





**Figura 8.** Escala visual.

## RESULTADOS

Se incluyeron en total 66 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos en cuanto a la distribución por sexo (17 hombres y 16 mujeres en el grupo A, y 20 hombres y 13 mujeres en el B) y edad (promedio 10.7 años en el grupo A y 11.7 años, en el B) (*Figuras 9 y 10*).

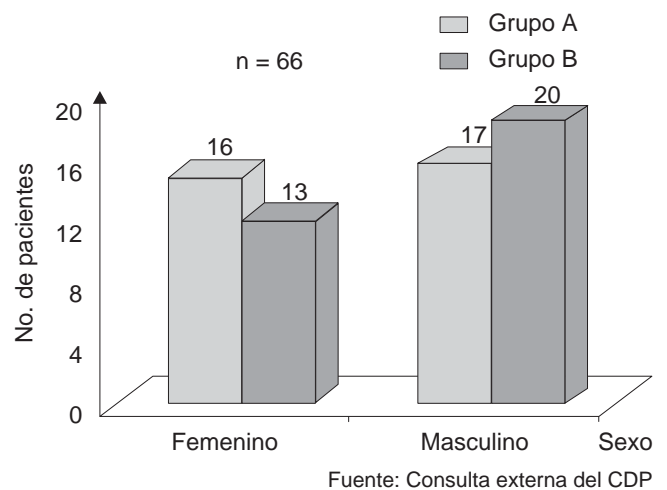
Los segmentos anatómicos más afectados fueron las extremidades superiores, y de ellos, las manos y los dedos, representando entre ambos el 57.8% del total de la topografía afectada.

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 un promedio de 18.7 (*Figura 11*).

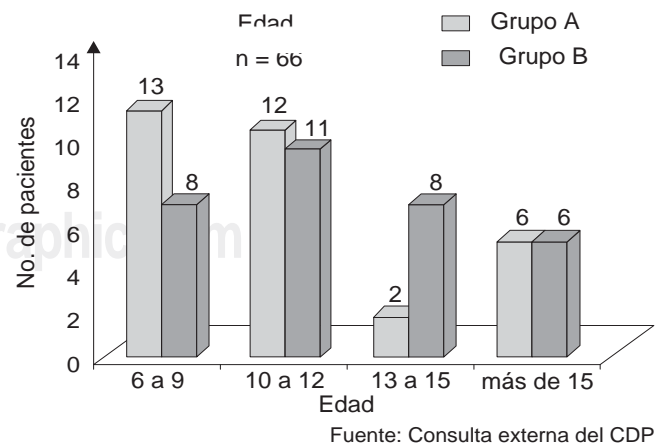
El porcentaje promedio de mejoría clínica alcanzada fue mayor y estadísticamente significativo en el grupo B (52% contra 31% del grupo A,  $p < 0.05$ ) (*Figura 12*).

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 (*Figuras 13, 14 y 15*).

Del total de pacientes, el 36.4% negó haber presentado algún grado de dolor relacionado al tratamiento; sin embargo, en el grupo A, seis pacientes clasificaron este



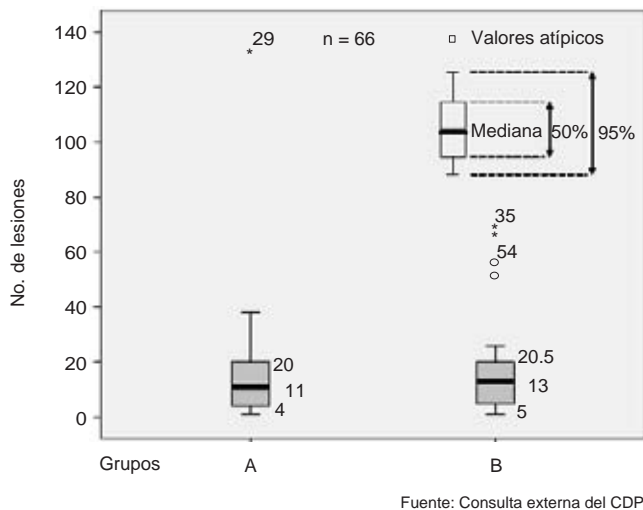
**Figura 9.** Distribución por sexo.



**Figura 10.** Distribución por edad (años).

## CUADRO V. ADHERENCIA.

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



**Figura 11.** Distribución del número de lesiones en los grupos A (ácido salicílico) y B (candidina).

síntoma como severo, mientras que en el grupo B, sólo se reportó de leve a moderado. En cuanto al eritema, se registraron mayores puntuaciones en el grupo B (tres pacientes calificaron este signo como severo, en cambio, en el grupo A sólo se mencionó como moderado).

El prurito se presentó en 17 pacientes de cada grupo y el grado de intensidad fue referido de manera muy similar en ambos.

En cuanto al dolor ocasionado por la inyección de candidina, se refirió como leve en 18 pacientes (55%) y 4 (12%) lo reconocieron como severo (Figura 16).

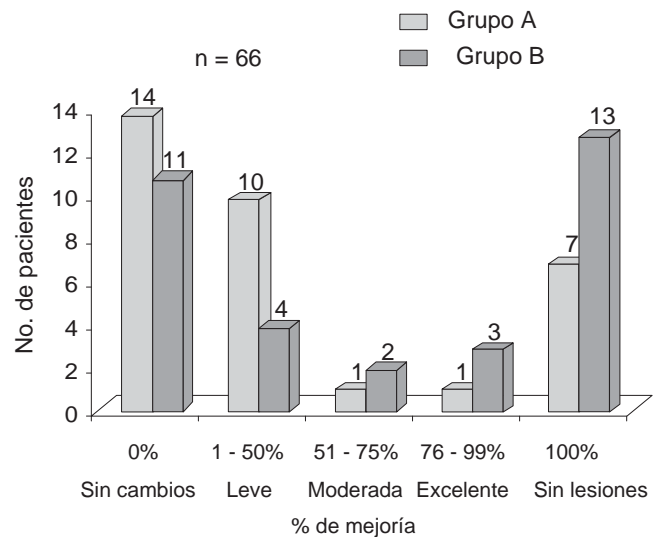
Después de 3 meses de seguimiento, sólo 3 pacientes (4.5%) presentaron alguna recidiva, de los cuales, 2 pertenecieron al grupo A.

En el grupo B, 28 pacientes presentaron buena adherencia al tratamiento, mientras que en el grupo A, sólo se observó en 14 pacientes (84.8% contra 42.4%). Por otra parte, 9 pacientes del grupo A, presentaron una mala o pobre adherencia, lo cual no ocurrió en ninguno de los individuos del grupo B (27.2% contra 0%) (Figura 17).

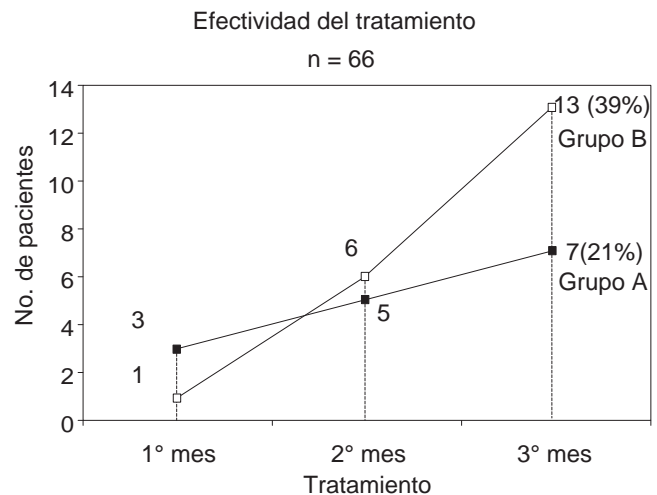
El RR calculado fue de 0.625, con reducción del riesgo relativo (RRR) de 37.5%, reducción del riesgo absoluto (RAR) de 0.21 y con ello, un número necesario a tratar (NNT) de 4.7

## 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.



**Figura 12.** Mejoría clínica por categorías.



**Figura 13.** Número y porcentaje de pacientes que presentaron una curación del 100%.

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%.

Se observó que con mayor número de dosis de candidina la respuesta al tratamiento fue mejor, es decir, con cada dosis aumentó la posibilidad de que los pacientes presentaran resolución hasta del 100% de sus lesiones, lo que sugiere un posible efecto aditivo, lo cual no ocurrió con el ácido salicílico.

El grupo B presentó mayor adherencia al tratamiento que el grupo A.

El riesgo relativo (RR) para este estudio, cuyo valor fue de 0.62, 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. Dicho resultado apoya nuestra hipótesis de que la adherencia es un factor importante que influye sobre la respuesta al tratamiento.

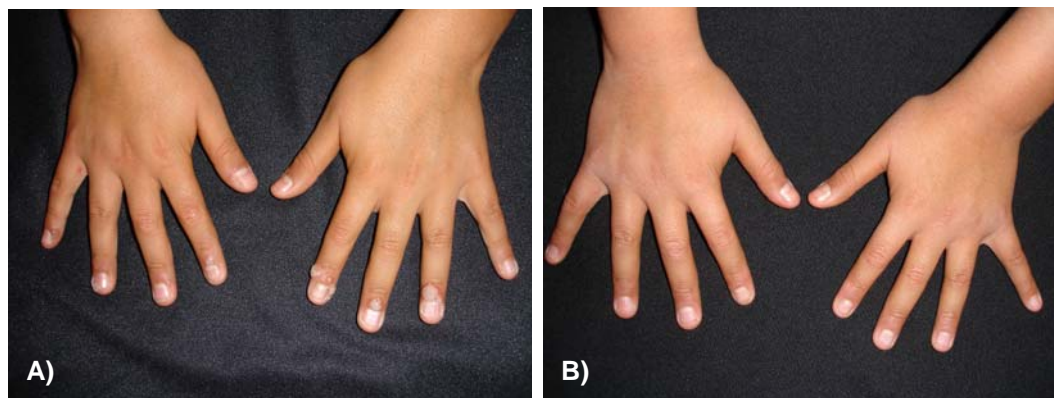
El cálculo del número necesario a tratar (NNT) fue de 4.7, lo que sugiere que se requiere administrar candidina en 5 pacientes para obtener el beneficio en uno de ellos, lo que coloca a esta opción terapéutica como una buena alternativa para tratar verrugas vulgares.

La diferencia en el número de recidivas por grupos no fue significativa, ya que se observó una en cada paciente, de los 3 que las presentaron, sin embargo, en uno de ellos, perteneciente al grupo A, presentó 34 verrugas recidivantes.

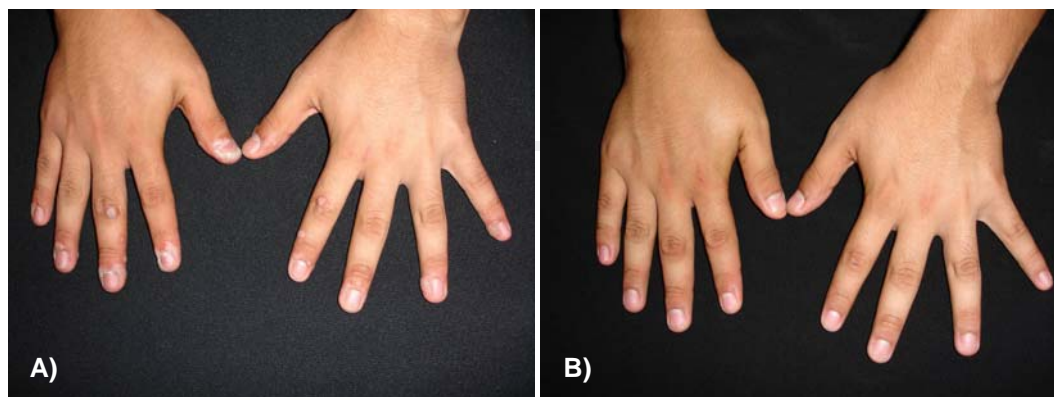
Consideramos que la candidina y el ácido salicílico son equivalentes en cuanto a efectividad, sin embargo, con la primera se observa una mayor adherencia al tratamiento, la cual influye en la respuesta final.

No es posible debido al diseño del estudio, afirmar qué tan eficaz es un tratamiento con respecto al otro, 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.

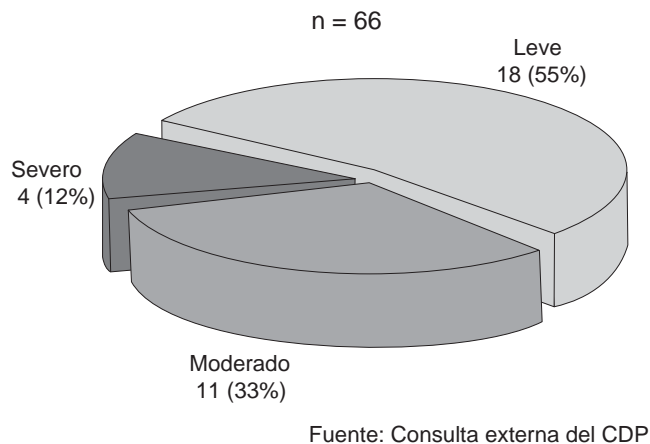
Considerando que las verrugas en general son asintomáticas, debemos utilizar como primera elección aquellos tratamientos que ocasionen menores reacciones adversas a los pacientes, aunque en nuestro estudio en general la aplicación fue bien tolerada.



**Figura 14.** Paciente masculino de 10 años de edad, con verrugas vulgares en dedos de manos. A) Antes del tratamiento. B) Después de tres meses de tratamiento con ácido salicílico presentó una curación del 100%.



**Figura 15.** Paciente masculino de 16 años de edad, con verrugas vulgares en manos. A) Antes del tratamiento. B) Después de 3 dosis de candidina presentó resolución total de lesiones.



**Figura 16.** Evaluación del dolor a la inyección de candidina.

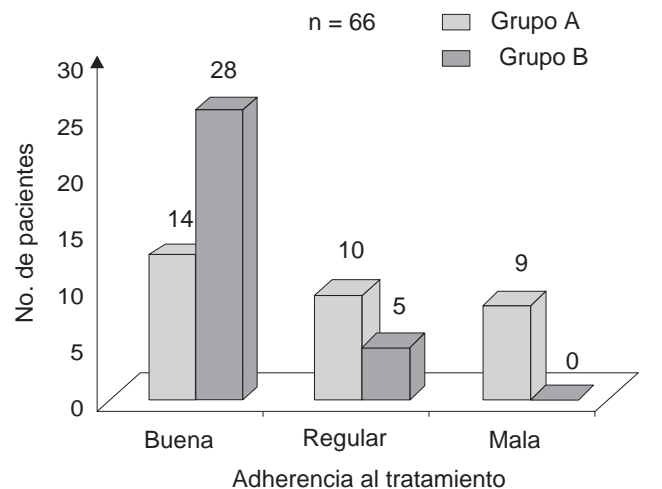
Para obtener una buena respuesta con cualquier tratamiento es necesaria una adecuada adherencia por parte del paciente, la cual es mayor si la modalidad terapéutica en cuestión es de bajo costo, tiene menor número de efectos adversos, requiere menor número de dosis, la mejoría se observa más rápidamente,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

No podemos descartar que la inyección por sí misma tenga cierto efecto placebo, el cual influya en la respuesta y aunque el mecanismo de acción no se conozca del todo, sugerimos el empleo de candidina como una alternativa terapéutica en el tratamiento de las verrugas vulgares, dejándola para aquellos casos con numerosas lesiones, ante sospecha de falta de cumplimiento por parte del paciente para llevar un tratamiento prolongado o en verrugas recalcitrantes. Lamentablemente, en el momento actual la candidina no existe en presentación comercial.

Es necesario realizar otros estudios para comprender mejor la funcionalidad y efectos de esta opción terapéutica sobre el sistema inmune, además de replantear ensayos clínicos a mayor escala para evidenciar alguna contraindicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wolff K, Johnson R, Suurmond D. *Fitzpatrick's, color atlas & synopsis of clinical dermatology*. 5a ed. Philadelphia; McGraw-Hill 2005: 776-81, 886-892.
2. Arenas R. *Dermatología. Diagnóstico y tratamiento*. 3ª ed. México; McGraw-Hill 2005: 656-667.
3. Paredes LL. Uso de ácido salicílico oclusivo al 70% en pacientes con verrugas vulgares recalcitrantes. *Dermatol Rev Mex* 2003; 47: 281.



**Figura 17.** Adherencia al tratamiento.

4. Nemesio CL, Mirowski GW. Human papillomavirus: clinical significance and malignant potential. *Int J Dermatol* 2001; 40: 373.
5. Morales ML. Eficacia de la podofilotoxina en crema al 0.15% en el tratamiento de las verrugas anogenitales. *Dermatol Rev Mex* 2003; 47: 247.
6. Brentjens M, Yeung-Yue KA. Human papillomavirus: a review. *Dermatol Clin* 2002; 20: 315.
7. 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: 219.
8. Bettley FR. The treatment of skin carcinoma with podophyllum derivatives. *Br J Dermatol* 1971; 84: 74.
9. Naylor MF, Neldner KH et al. Contact immunotherapy of resistant warts. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 679.
10. Wu J, Pang KR. Advances in Antiviral Therapy. *Dermatol Clin* 2005; 23: 313.
11. Bellew S, Quartarolo N, Janniger C. Childhood warts: an update. *Cutis* 2004; 73: 379.
12. Sladden MJ, Johnston GA. Common skin infections in children. *BMJ* 2004; 329: 95.
13. Marchese S, Roberson PK, Horn T. Intralesional injection of mumps or candida skin test antigens. *Arch Dermatol* 2001; 137: 451.
14. León-Bosquez VC. *Diez dermatosis más frecuentes en el Centro Dermatológico Pascua durante 1970*. México, Univ Veracruzana. Tesis M. General, 1970: 174.
15. Espinobarros TDE. *Diez dermatosis más frecuentes en la infancia*. Tesis Centro Dermatológico Pascua. México 1982: 111.
16. Sanclemente G. *Infección por virus del papiloma humano*. En: Torres V, Camacho F, Mihm M y cols. *Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana*. México-Colombia; Nieto Edits 2005: 360-371.
17. 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: 151.



18. Concha MR. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 209.
19. Gissmann L, Zur H. Human papilloma virus DNA: physical mapping and genetic heterogeneity. *Proc Nat Acad Sci USA* 1976; 73: 1610.
20. Paller AS, Mancini AJ, Hurwitz. *Clinical Pediatric Dermatology*. 3a ed. EUA-China; Elsevier Saunders 2006: 405-411.
21. Sterling JC. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001; 144: 4.
22. Reed BR. Warts and molluscum contagiosum. En: Fitzpatrick JE, Morelli JG. *Dermatology Secrets*. 3ª ed. China; Mosby Elsevier 2007: 212-18 and 451-454.
23. Fazel N, Wilczynski S et al. Clinical, histopathologic and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infections. *Dermatol Clin* 1999; 17: 521.
24. Muñoz N, Bosch X. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518.
25. Sáez MM. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento del VPH. *Infección por VPH en la infancia*. México; Intersistemas 2006.
26. Berman A, Berman JE. Efflorescence of new warts: a sign of onset of involution in flat warts. *Br J Dermatol* 1978; 99: 179.
27. Miller CS. Infecciones virales en pacientes sin alteraciones inmunitarias. *Dermatol Clin* 1996; 14: 233.
28. Torrel A. What's new in the treatment of viral warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 191.
29. Krejci EB, Sanchez ML. Genital human papillomavirus infection. *Clin Fam Pract* 2005; 7: 79.
30. Weedon D. *Enfermedades virales en Patología de Piel*. España; Marbán Libros 2002: 592-594.
31. Van der Velden EM, Ijsselmuiden OE. Dermatology with bleomycin as new treatment for verrucae vulgaris. *Int J Dermatol* 1997; 36: 145.
32. Signore R. *Candida albicans*: an immune response modifier. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 512.
33. Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997; 102: 28.
34. Moncada B, Rodriguez ML. Levamisole therapy for multiple warts. *Br J Dermatol* 1979; 101: 327.
35. Toxítón, National Library of Medicine <http://toxtown.nlm.nih.gov/espanol/chemicals.php?id=47>
36. Formaldehído en Toxicología Estrucplan <http://www.estrucplan.com.ar/Producciones/entrega.asp?IdEntrega=794>
37. Formaldehído en wikipedia <http://es.wikipedia.org/wiki/Formaldeh%C3%ADdo>
38. Formaldehído en <http://wgbis.ces.iisc.ernet.in/energy/HC270799/HDL/ENV/envsp/Vol328.htm>
39. Solución de glutaraldehído en <http://www.academia.cat/societats/farmac/libre/higiene/4332.pdf>
40. Glutaraldehído en Toxicología Estrucplan <http://www.estrucplan.com.ar/Producciones/entrega.asp?IdEntrega=158>
41. Moed L, Shwyder T, Wu M. Cantharidin Revisited. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1357.
42. 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.
43. Zanini M, D'Apparecida C. 5-fluorouracil intralesional: uma opção terapêutica para verrugas virais periungueais e recalcitrantes. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004; 32: 201.
44. Hasson A, Valdés R et al. Bleomicina intralesional en dermatología. Revisión. *Dermatología CMQ* 2005; 3: 15.
45. Schwab RA, Lestón DM. Topical imiquimod for recalcitrant facial flar warts. *Cutis* 2000; 65: 160.
46. Grussendorf E, Jacobs S. Efficacy of Imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 263.
47. Osorio L. Terapia intralesional. En: Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J y cols. *Terapia Dermatológica*. 2ª ed. Colombia; CIB 2003: 197-204.
48. Signore R. *Candida albicans* intralesional injection immunotherapy of warts. *Cutis* 2002; 70: 185.
49. Buckley DA, Keane FM. Recalcitrant viral warts treated by diphencyprone immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999; 141: 292.
50. Connolly M, Bazmi K. Cryotherapy of viral warts: a sustaine 10-s freeze is more effective than the traditional method. *Br J Dermatol* 2001; 145: 554.
51. Meineke V, Reichrath J. Verrucae vulgares in children: successful simulated X-ray treatment. *Dermatol* 2002; 204: 287.
52. Vali, Anahita, Faezeh Ferdowsi. Evaluation of the efficacy of 50% citric acid solution in plane wart treatment. *Indian J Dermatol* 2007; 52-54.
53. Fiumara HA. Hipnosis y verrugas vulgares, consideraciones terapéuticas en 34 casos. *Tesis Centro Dermatológico Pascua*. México 1982: 63.
54. Vidal A. Evaluación terapéutica en el tratamiento de las verrugas vulgares con sulfato de cinc vs nitrógeno líquido. *Tesis Centro Dermatológico Pascua*. México 2005: 73.
55. 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)
56. History of aspirin en <http://inventors.about.com/library/inventors/blaspirin.htm>
57. Museo de Aspirina Bayer en <http://www.aspirina.com.mx/>
58. Bigby M. At what rates do commonly used local treatments lead to complete disappearance of the treated wart? *Arch Dermatol* 2003; 139: 801.
59. Gibbs S, Harvey I. *Topical treatments for cutaneous warts*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD001781.
60. Leman JA, Benton EC. Verrucas. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 143.
61. Morison WL. Cell-mediated immune responses in patients with warts. *Br J Dermatol* 1975; 93: 553.
62. Ivanyi L, Morison WL. *In vitro* lymphocyte stimulation by wart antigen in man. *Br J Dermatol* 1976; 94: 523.
63. Signore R. *Candida* immunotherapy of warts. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1250.
64. Ritter MS, Meffert J. Succesful treatment of flat warts using intralesional *Candida* antigen. *Arch Dermatol* 2003; 139: 541.
65. Bonilla L, Vera A, Benuto R. Candidina intralesional en el tratamiento de verrugas planas en la cara. *Piel* 2005; 20: 112.
66. 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.
67. Ortega MC. Generalidades sobre inmunodeficiencias primarias. *Universitas Médica* 2005; 46: 48.

68. Bonilla LA, Vera A, Benuto RE, Moren C. Candidina intralesional en el tratamiento de verrugas víricas recalcitrantes. *Dermatología Rev Mex* 2004; 48: 307.
69. Torres TAL. Intradermoreacciones en dermatología. *Tesis Centro Dermatológico Pascua*. México 1984: 116.
70. Carbajosa J. Esporotricina, elaboración a partir de la fase micelial. *Tesis Centro Dermatológico Pascua*. México 1982: 54.
71. Fava-Netto C. Candidin: comparison of two antigens for cutaneous delayed hypersensitivity testing. *Rev Inst Med trop Sao Paulo* 1996; 38: 397.
72. Toriello C, Reyes-Montes MR, Taylor ML. Producción de antígenos fúngicos autóctonos en el inmunodiagnóstico de micosis en México. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 501-506.
73. Libertad MA. Acerca del concepto de adherencia terapéutica. *Rev Cubana de Salud Pública* 2004; 30.
74. Zaldívar PD. *Adherencia terapéutica y modelos explicativos*. Salud para la vida (online). 2005.
75. Serafino E. Using health services. *Health Psychology* 1990: 285.
76. Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM y cols. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 484.
77. Knobel H. Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 481.
78. 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.
79. López SRA, Bermejo F, Carrera E et al. Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97(4) Madrid.
80. Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L y cols. Factores predictivos de no adhesión al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 491.
81. Ingaramo RA. Estudio Nacional Sobre Adherencia al Tratamiento (ENSAT). *Rev Fed Arg Cardiol* 2005; 34: 104-111.

Correspondencia:

Dra. Myrna Rodríguez Acar.  
Vértiz Núm. 464, Colonia Buenos Aires,  
06780, México, DF.  
E-mail: calagar77@gmail.com