

Artículo original

Tratamiento con candidina de pacientes con verrugas vulgares resistentes

Deisy Magaly del Carmen Cruz Pérez,* María del Carmen Padilla Desgarenes,** Lourdes Alonzo-Romero Pareyón,*** Alejandro Palma Ramos,**** María Luisa Peralta Pedrero¹

RESUMEN

Antecedentes: las verrugas virales son una enfermedad frecuente en humanos; se consideran resistentes cuando no responden a ningún esquema terapéutico o cuando recidivan en poco tiempo. No existe un tratamiento de elección, sino diferentes modalidades con respuesta variable; los métodos destructivos son los más utilizados; sin embargo, en los reportes de casos la candidina parece prometedora y se propone como mecanismo terapéutico por su efecto inmunoestimulante.

Objetivo: determinar la eficacia e inocuidad del tratamiento con candidina intralesional durante 12 semanas, en comparación con la solución salina.

Pacientes y método: en un estudio clínico con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, se incluyeron pacientes mayores de seis años de edad (provenientes de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua, del 1 de noviembre de 2008 al 1 de marzo de 2009) con diagnóstico clínico de verrugas vulgares que no hubieran respondido a dos tratamientos por lo menos. Se excluyeron los pacientes con: diabetes, hipertensión, embarazo, lactancia, inmunosupresión, condilomas acuminados, dermatosis generalizadas o antecedentes de alergia a preparados antigénicos. Al grupo de estudio se le aplicó un derivado antigénico obtenido de levaduras muertas de *Candida albicans* (candidina) y al grupo placebo, solución salina a 0.9%, ambos de forma intralesional, en la verruga más antigua o más grande a dosis de 0.1 cc en tres aplicaciones, con intervalo de cuatro semanas entre cada una de ellas.

Resultados: no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a edad, tiempo de evolución, tamaño de la lesión tratada, número total de lesiones y número de tratamientos previos. En el grupo de estudio, la cifra de curación fue de 43%, y en el grupo control de 15% (χ^2 , $p = 0.04$). La reducción del riesgo relativo fue de 1.9; el número necesario a tratar fue 3.6 (IC 95%). Se observaron eventos adversos leves.

Conclusiones: la inmunoterapia con candidina intralesional es una alternativa de tratamiento efectiva y segura en pacientes con verrugas vulgares resistentes.

Palabras clave: verrugas vulgares resistentes, candidina, ensayo clínico, inmunoestimulación, efecto placebo.

ABSTRACT

Background: Viral warts are a common disease in humans. They are considered recalcitrant when do not respond to any therapeutic regimen or relapse quickly. There is no choice treatment but different therapeutic modalities with variable effect. The destructive methods are most used, but in case reports candidin seems to be promising and is proposed as a therapeutic mechanism with immunostimulant effect.

Objective: To determine the efficacy and safety of treatment with intralesional candidin for 12 weeks, compared with saline solution.

Patients and method: In a randomized, double-blind, placebo-controlled study patients older than six years (from the outpatient consult of Centro Dermatológico Pascua from November 1, 2008 to March 1, 2009) with a clinical diagnosis of common warts that had not responded to at least two treatments. We excluded patients with diabetes, hypertension, pregnancy, lactation, immunosuppressant, genital warts, generalized dermatitis or a history of allergy to antigenic preparations. The study group was treated with a yeast-derived antigen from *Candida albicans* (candidin) and the placebo group with 0.9% saline solution, both intralesional, in the oldest or larger wart with a dose of 0.1 cc in three applications, with an interval of four weeks among each.

Results: There were no significant differences between groups with respect to age, duration, size of the lesion, total number of injuries and number of prior treatments. In the study group, the number of healing was 43%, and in the control group 15% (χ^2 , $p = 0.04$). The relative risk reduction was 1.9, and the number needed to treat was 3.6 (95%). Mild adverse events were observed.

Conclusions: Candidin intralesional immunotherapy is an effective and safe treatment in patients with recalcitrant warts.

Key words: recalcitrant warts, candidin, clinical trial, immunostimulation, placebo effect.

Las verrugas vulgares son tumores benignos de la piel y de las mucosas causados por infección por el virus del papiloma humano (VPH). Los genotipos implicados son: 1, 2, 4 y 57 en las vulgares y plantares; 3 y 10 en las planas; y 2 y 7 en los manejadores de alimentos.¹

Son una de las diez dermatosis más frecuentes en cualquier raza y sexo, con un pico de incidencia en la segunda década de la vida.

Se considera que la prevalencia de verrugas no genitales en la población general es de 12 a 24%.^{2,3} De acuerdo con datos de archivo del Centro Dermatológico Pascua, de enero a junio de 2009 se atendieron 12,643 pacientes de primera vez, de los cuales 610 acudieron por verrugas no genitales; 288 (47%) eran verrugas planas, 280 (46%), verrugas vulgares y 42 (7%), plantares. La prevalencia encontrada durante este periodo fue de 5%.

El diagnóstico de las verrugas vulgares desde el punto de vista clínico es sencillo, y en pocos casos se requiere el estudio histopatológico.⁴

De acuerdo con su evolución natural, 60% de las verrugas vulgares pueden remitir espontáneamente en uno o dos años; sin embargo, en algunos pacientes tienden a persistir, y su tratamiento suele ser difícil por las fallas y recidivas.^{5,6}

Cuando las lesiones no se curan o recidivan en poco tiempo se les denomina resistentes. Estas verrugas pueden ser deformantes, representan una carga psicológica considerable y son causa frecuente de consulta, por lo

que se justifica la búsqueda de procedimientos efectivos para su curación.

Hasta el momento se han aplicado múltiples tratamientos, desde la sugestión acompañada de placebo a partir de 1924,⁷ crioterapia en 1940,⁸ podofilina en 1942,⁹ bleomicina en 1970,¹⁰ levamisol en 1972,¹¹ dinitroclorobenceno en 1973¹² e imiquimod en 1980.¹³ Los tratamientos más prescritos son: ácido salicílico, crioterapia, retinoides tópicos y curetaje.¹⁴

Las primeras publicaciones de la administración de inmunoterapia con candidina datan de 1979. La candidina es un extracto purificado de *Candida albicans* y, debido a que se considera que esta levadura prácticamente está presente en el 100% de la población, se utiliza para valorar la competencia inmunológica de tipo tardío. La respuesta positiva se manifiesta con edema e infiltración local y aparece a las 24, 48, 72 o 96 horas.^{15,16}

La sustancia administrada que sin tener efecto farmacológico incide favorablemente en la evolución de una enfermedad se denomina placebo. No obstante, el efecto placebo puede obtenerse a través de diversos procedimientos, sin que sea indispensable la administración de un producto. El tratamiento placebo se acompaña de sugerencias verbales de mejoría clínica que hacen que el paciente considere que es efectivo.

El efecto placebo implica un fenómeno biológico debido a la interacción de la terapia aplicada y el eje psiconeuroendocrino-inmunológico del paciente, mismo que puede ser estimulado por la conducta expectante de éste de obtener mejoría y del condicionamiento pavloviano. Los mecanismos de este complejo fenómeno se han estudiado en el ámbito del dolor y la analgesia. Recientemente se han investigado las implicaciones del placebo en la enfermedad de Parkinson, en estados depresivos y en el sistema inmunitario, en este último se han comunicado modificaciones en los mediadores de la respuesta inmunitaria de tipo Th1 (IL-2, IFN- γ).¹⁷⁻²²

El objetivo de esta investigación fue determinar si el efecto curativo de la candidina tiene base farmacológica o es placebo; se planteó la hipótesis de que el efecto terapéutico de la candidina es superior al efecto placebo.

PACIENTES Y MÉTODO

En el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua de la Ciudad de México, en el periodo comprendido entre el 1

* Dermatóloga egresada.

** Jefa del servicio de Micología.

*** Jefa del servicio de Dermatosis Reaccionales. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

**** Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

¹ Coordinadora de Programas Médicos, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, División Excelencia Clínica IMSS.

Correspondencia: Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes. Dr. Vértiz 464, colonia Buenos Aires, CP 06780, México, DF.
Recibido: octubre, 2010. Aceptado: diciembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Cruz-Pérez DMC, Padilla-Desgarenes MC, Alonzo-Romero-Pareyón L, Palma-Ramos A, Peralta-Pedrero ML. Tratamiento con candidina de pacientes con verrugas vulgares resistentes. *Dermatol Rev Mex* 2011;55(1):9-16.

de noviembre de 2008 y el 1 de marzo de 2009, se realizó un ensayo clínico controlado con asignación al azar y doble ciego. Se incluyeron pacientes mayores de seis años de edad con diagnóstico clínico de verrugas vulgares resistentes, de manera independiente del número de lesiones y topografía, que no hubieran respondido por lo menos a dos tratamientos durante un periodo de seis meses y que no tomaran medicamentos en el momento del reclutamiento. Cuando fue necesario, se estableció un periodo mínimo de lavado de cuatro semanas antes de ingresar al estudio. Se excluyeron los pacientes con diabetes, hipertensión, embarazo, lactancia, inmunosupresión, condilomas acuminados y dermatosis generalizadas en las que mediara la respuesta inmunitaria o, bien, con antecedente de alergia a preparados antigénicos.

Los pacientes se asignaron al azar a uno de dos grupos. A los del grupo de estudio se les aplicó candidina y a los del grupo placebo, solución salina a 0.9%; todos de forma intralesional, con aguja calibre 27 G x 13 mm, en ángulo de 45° en la verruga más antigua o más grande, a dosis de 0.1 cc en tres ocasiones, con intervalo de cuatro semanas entre cada una de ellas. La aplicación se hizo en la misma lesión, y en caso de que ésta hubiese desaparecido antes de que se completara el número de dosis previstas, se procedió con la verruga más antigua o la más grande de las restantes. El procedimiento se mantuvo ciego –tanto del paciente como del dermatólogo que evaluó la respuesta al tratamiento– hasta el final del estudio.

Se examinó a los pacientes al inicio y en cada cita de tratamiento, anotando el número y tamaño de la verruga determinado con medidor tipo Vernier.

Se consideró curación cuando la verruga tratada (sitio de aplicación de candidina o placebo) involucionó al 100%.

Se valoró la respuesta a distancia, y se tomó como positiva cuando se curó por lo menos una verruga distante o diferente al sitio de aplicación de las sustancias en estudio. Se consideró mejoría cuando la verruga tratada disminuyó de tamaño medido en milímetros, pero no involucionó, y esta respuesta se clasificó en categorías de acuerdo con el porcentaje de disminución (1 a 50% leve, 51 a 75% moderada, 76 a 99% excelente). Para fines de análisis, la mejoría leve se incluyó en el grupo que no respondió al tratamiento.

El tamaño de muestra se calculó con confianza de 95%, poder de 80% y diferencia probable entre intervenciones

de 30% con la fórmula para comparación de proporciones, lo que dio un tamaño de 30 pacientes por grupo.

El muestreo fue no probabilístico, con asignación al azar a un determinado grupo.

Dos de los tres investigadores principales y todos los pacientes desconocían el tratamiento asignado a cada uno. Los dos investigadores mencionados evaluaron el tamaño de las lesiones durante las 12 semanas del estudio.

En este estudio se utilizó un extracto antigénico crudo obtenido de levaduras de *Candida albicans*, a una concentración de 30 mg/mL.

Análisis estadístico

El análisis se realizó según la intención de tratar. Mediante medidas de tendencia central y de dispersión se describieron las características de cada grupo. Para probar el principio de comparabilidad de las características basales, se hicieron pruebas de significancia estadística paramétricas y no paramétricas, según el tipo de distribución.

Para evaluar la efectividad del tratamiento se utilizó la variable curación, se calculó riesgo absoluto (RA), relativo (RR), reducción del riesgo relativo y absoluto (RRR:RRA) y número necesario a tratar (NNT).

RESULTADOS

De los 43 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, 23 se asignaron al azar al grupo de estudio y 20 al grupo control. Ambos grupos fueron homogéneos con respecto a edad, tiempo de evolución, tamaño de la lesión seleccionada para la aplicación de la intervención, número total de lesiones y número de tratamientos previos (Cuadro 1).

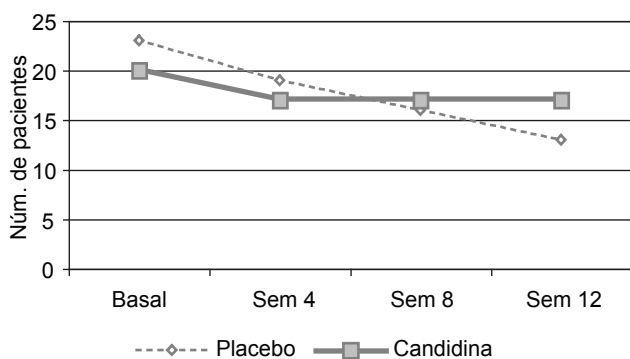
Curación

Al término del estudio, 43% ($n = 10$) de los pacientes tratados con candidina y 15% ($n = 3$) del grupo placebo se curaron ($RR = 2.9$; IC 95% 0.92-9.1; χ^2 , $p = 0.04$). En el seguimiento pudo observarse que cuatro semanas después de la primera dosis la curación fue similar en ambos grupos, pero a las ocho y doce semanas sólo se curaron los sujetos que recibieron candidina (Figura 1). La reducción absoluta del riesgo fue de 28%; la reducción del riesgo relativo de 1.9; y el número necesario a tratar de 3.6 (Cuadro 2).

Cuadro 1. Características basales de los grupos de estudio

Característica	Grupo de estudio n = 23	Grupo control n = 20	Significado estadístico (p)
Edad, años	19 ± 13	20 ± 11	*0.66
Tiempo de evolución; meses (Md, RI)	24 ± 12	16 ± 6.5	**0.20
Número de lesiones (Md, RI)	4 ± 3	3 ± 6	**0.90
Tamaño inicial de la lesión tratada, milímetros	9 ± 6	9 ± 4	*0.94
Número de tratamientos previos	2 ± 1	2 ± 1	*0.20
Sexo			
Mujer [n (%)]	14 (61)	11 (55)	***0.69
Hombre [n (%)]	9 (39)	9 (45)	

Md: mediana; RI: rango intercuartílico; prueba estadística: *t student, **U de Man whitney, *** χ^2 .

**Figura 1.** Efecto terapéutico sostenido de candidina.

Curación a distancia

Al final del estudio, 35% ($n = 23$) de los pacientes tratados con candidina y 33% ($n = 20$) de los del grupo control se curaron al menos de una lesión a distancia (RR = 7; IC 95% 0.95 a 50; prueba exacta de Fisher $p = 0.04$). La curación a distancia se observó sólo en pacientes con curación de la lesión tratada (8 de 10 pacientes del grupo de estudio, y uno de tres del grupo control. Reducción absoluta del riesgo, 02%; reducción del riesgo relativo, 6; número necesario a tratar 50).

Cuadro 2. Respuesta al tratamiento en relación con el tiempo

Respuesta al tratamiento	Candidina	%	Placebo	%	RR IC (95%) p*
Semana 4 (visita 2)	4	17%	3	15%	1.2 (1.8-8.0) 0.83
Semana 8 (visita 3)	3	13%	0	0%	2.5 (0.5-4.9) 0.23
Semana 12 (visita 4)	3	13%	0	0%	2.5 (0.45-4.9) 0.23
Resultado final (acumulado)	10	43%	3	15%	4.4 (0.89-25) 0.04

* χ^2

El análisis exploratorio arrojó los siguientes resultados, tomando en cuenta la curación a distancia sólo de los pacientes que se curaron de la lesión tratada: reducción del riesgo absoluto, 47%; riesgo relativo, 2.4; IC 95%, 0.47 a 12.25; reducción del riesgo relativo, 1.4; número necesario a tratar, 2.3.

Eventos adversos

Los eventos adversos observados fueron: dolor, edema, eritema y cicatrices posteriores al tratamiento.

El dolor fue el evento adverso más frecuente en ambos grupos en el momento de la aplicación, y fue de leve a moderado en el grupo candidina e intenso en el grupo control. Los pacientes tratados con candidina también sufrieron dolor moderado incluso 48 horas después de la aplicación.

El 52% ($n = 23$) de los pacientes del grupo de candidina tuvo adenomegalia de magnitud variable posterior a la aplicación del biológico; este efecto no se observó en ningún sujeto del grupo control.

En el sitio de aplicación se formaron cicatrices mínimas en tres personas del grupo de candidina y en una del grupo placebo, mismas que pasaron inadvertidas para ellas.

No hubo ningún evento adverso grave o que requiriera tratamiento adicional. No se registró ningún abandono ni exclusiones posteriores a la asignación.

El seguimiento se prolongó durante cuatro semanas posteriores a la tercera aplicación.

DISCUSIÓN

La asignación al azar fue efectiva, ya que las características basales de ambos grupos no mostraron diferencias significativas, lo que hace posible comparar el efecto de las intervenciones.

A pesar de que existe la posibilidad de que la curación en ambos grupos esté condicionada por la conducta expectante de mejoría (efecto placebo) que genera una estimulación inespecífica de la respuesta inmunitaria, se ha propuesto que la candidina actúa como inmunomodulador específico, y se sugiere como mecanismo de acción que el fragmento F2 de una manoproteína (MP-F2) de la pared celular de *C. albicans* se comporta como un importante quimiotáctico para los neutrófilos, además de que induce la producción de interleucinas 8, 6, 1 β y TNF- α ; tal antígeno es capaz de estimular a los receptores tipo Toll 2, 4 y 9, lo que le permite modificar la respuesta inmunitaria local y probablemente sistémica.²³

Se considera punto a favor del efecto farmacológico de la candidina el hecho de que durante el estudio, cuatro semanas después de la primera dosis, el número de pacientes que mostraron involución total de la lesión haya sido similar en ambos grupos, pero a las ocho y doce semanas sólo se observó curación en el grupo de candidina (Figura 1); esto sugiere que el biológico proporciona un efecto inmunoestimulante sostenido.

Si se toma como base lo anterior, puede afirmarse que la aplicación repetida del biológico ofrece mayor beneficio terapéutico.

Se determinó también que la candidina es 28% más efectiva para curar la lesión comparada con el placebo (RAR), que se requiere tratar tres a cuatro pacientes para lograr que uno se cure de la lesión (NNT), y que un paciente tratado con candidina tiene dos veces mayor posibilidad de curación que si se le aplica placebo.

Se han realizado algunos estudios previos a este trabajo,²⁴⁻²⁹ donde los autores compararon diversas sustancias, entre ellas candidina, tricofitina, partículas del virus de la parotiditis e interferón alfa-2b; algunos de ellos no cum-

plen con los criterios de distribución al azar de un ensayo clínico, ya que existen ciertos sesgos debido a que los pacientes fueron tratados con el antígeno que condicionó un mayor tamaño de induración.²⁶

Johnson comparó el antígeno (candidina o partículas antigénicas de virus de parotiditis) con la crioterapia en un estudio de 115 pacientes de 5 a 72 años de edad, y no encontró ninguna diferencia en los resultados mediante el análisis de intención de tratar. Además, informó que seis pacientes tuvieron síntomas gripales 12 a 24 horas después de la aplicación del antígeno, aunque no especificó cuál antígeno. El seguimiento se hizo cada cuatro meses durante un año, y hubo una recidiva en el primer grupo y tres en el segundo.²⁸

Clifton y col. estudiaron a 47 pacientes de 4 a 18 años de edad con verrugas resistentes a dos tratamientos previos, entre ellos la crioterapia, y reportaron curación en 22 sujetos (47%) y curación a distancia en 14; sin embargo, no hubo grupo control.²

Horn y su grupo asignaron 201 sujetos a cuatro grupos: en uno de los cuales se administró antígeno (candidina, tricofitina o virus de parotiditis); en el segundo antígeno más interferón alfa-2b; en el tercero interferón alfa-2b y en el cuarto solución salina. En el primer grupo hubo una tasa de respuesta del 54% (29 de 54) y a distancia de 41% (15 de 37), en tanto que la curación a distancia con solución salina fue de 19% (9 de 47). La aplicación conjunta de candidina e interferón alfa-2b no incrementó el porcentaje de curación en comparación con candidina o tricofitina solas; al comparar en forma independiente interferón alfa-2b con solución salina no se apreció diferencia estadísticamente significativa.²⁶

Lizárraga realizó un ensayo clínico controlado con 66 pacientes de 6 a 18 años de edad, con verrugas vulgares de tiempo de evolución no especificado; 33 de ellos se asignaron al grupo de candidina y el resto, al grupo que recibió ácido salicílico a 27%. En los resultados publicados, mencionó una tasa de curación de 39 y 21%, respectivamente. El tiempo de seguimiento (por vía telefónica) fue de cuatro semanas a un año después de la última aplicación, y hubo tres recidivas, aunque no especificó en cuál grupo.²⁹

El dolor causado por la aplicación de inmunoterapia es menos intenso que el que produce la crioterapia.

En este estudio, los eventos adversos fueron mínimos: tres pacientes refirieron dolor y edema que persistieron durante 48 horas.

Pudo observarse que a mayor número de dosis de candidina, la respuesta fue mejor; es decir, con cada dosis se incrementó seis veces la posibilidad de que los pacientes se curaran al menos de una lesión diferente a la tratada, en comparación con el placebo (RRR). Otro dato importante de esta investigación es que, al parecer, los pacientes que mejoran desde la primera dosis serán los que posteriormente se curarán a distancia. Con base en el análisis exploratorio realizado, los sujetos que recibieron candidina tienen una respuesta a distancia 47% mayor (RAR) –si se analizan sólo los que se curaron de la lesión tratada– en comparación con una respuesta a distancia 2% mayor si se considera el total de ambos grupos. De acuerdo con el número necesario a tratar en ambas condiciones, puede observarse que si se continúa el tratamiento sólo en pacientes que se curaron de la lesión específica, se necesitaría tratar a dos de ellos para obtener una curación; en cambio, si no se considera la respuesta de la lesión tratada se tendría que administrar candidina a 50 individuos para obtener una curación a distancia. Aunque esto es interesante y parece prometedor, tendrá que tomarse con reservas, ya que se trata de un análisis teórico, pero es importante porque proporciona información valiosa para ensayos clínicos subsecuentes (Figuras 2 a 5).

Durante el seguimiento, dos pacientes del grupo placebo no acudieron a su cita de control de las ocho semanas, por lo que se les consideró falla terapéutica en la evaluación final. Se interrogó la causa del abandono y ambos refirieron que fue por no sentir mejoría; esto indica mayor efectividad de la candidina sobre el placebo.



Figura 3. Curación (Grupo 1, semana 12).



Figura 2. Verrugas vulgares (Grupo 1. Inicio).





Figura 4. Verrugas vulgares (Grupo 2. Inicio).



Figura 5. Curación (semana 12).

Aunque los pacientes tratados con candidina sufrieron más dolor, eritema y edema, toleraron bien el fármaco y no hubo ningún evento adverso de consideración que requiriera la interrupción del tratamiento o un esquema adicional.

Las cicatrices que se formaron en el sitio de aplicación fueron discretas y aparecieron en mínima proporción en ambos grupos, por lo que no es posible determinar si existió diferencia estadísticamente significativa.

Las adenomegalias que se produjeron en pacientes que recibieron candidina precisan mención especial, ya que son una manifestación de la estimulación del sistema inmunológico celular, y aunadas al comportamiento de respuesta más intensa y efectiva con cada nueva aplicación, con acción terapéutica sostenida, sugieren que los resultados de este estudio se deben al efecto inmunoestimulante del biológico. Es probable que la falta de respuesta observada en algunos pacientes que recibieron candidina derive de que no son buenos reactivos a esta intradermorreacción; sin embargo, debe corroborarse aplicando candidina a estos enfermos en la forma tradicional como medidor de respuesta celular.

La ausencia de adenomegalias en el grupo control sugiere que la aplicación de solución salina, al producir daño físico, puede estimular la respuesta inmunitaria de manera inespecífica, pero no es capaz de generar respuesta celular duradera.

Finalmente, es preciso recomendar al médico que se interese en aplicar esta terapéutica, la conveniencia de advertir cuidadosamente al paciente acerca de la aparición de adenomegalias, explicando que son índice de la activación de una respuesta deseable y que, pese a ser fuente de molestias, no representan peligro para la salud ni requieren tratamiento.

La principal limitante del estudio es el tamaño de la muestra, ya que aunque se logró el significado clínico y estadístico en el resultado de mayor interés (curación de la lesión tratada), afecta la precisión de las estimaciones dando intervalos de confianza muy amplios. Otra limitante importante fue el tiempo de seguimiento, ya que se programó con base en reportes previos (máximo de 12 semanas), por lo cual no puede determinarse el número total de dosis útiles. Se considera que si continúa la aplicación, el seguimiento, o ambos, es probable que más pacientes muestren involución de la lesión, por lo que puede sugerirse que en estudios futuros se amplíe el tiempo de seguimiento y el número de pacientes por grupo.

CONCLUSIÓN

La inmunoterapia con candidina intralesional es una alternativa efectiva y segura para pacientes con verrugas vulgares resistentes, en comparación con otros tratamientos.

REFERENCIAS

1. Lowy D, Androphy E. Verrugas. En: Fitzpatrick E, editor. *Dermatología en Medicina General*. 6ª ed. Nueva York: Panamericana, 2003;p:2396-2408.
2. Clifton M, Johnson S, Roberson P, Horn J. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or *Candida* antigens. *Pediatr Dermatol* 2003;20:268-271.
3. Kilkenny M, Merlin K, Young R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 1. Common, plane and plantar viral warts. *Br J Dermatol* 1998;138:840-845.
4. Bellew S, Quartarolo N, Janniger C. Childhood warts: an update. *Pediatr Dermatol* 2004;73:379-384.
5. Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts: a two year study. *Arch Dermatol* 1963;87:306-310.
6. Kirnbauer R, Lenz P, Okum M. Virus del papiloma humano. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editores. *Dermatología*. Madrid: Elsevier, 2004;p:1217-1233.
7. Arenas R. *Dermatología, diagnóstico y tratamiento*. 3ª ed. México: McGraw-Hill, 2005;p:656-667.
8. Sánchez MC. Estudio comparativo de la eficacia y seguridad del ácido pirúvico vs crioterapia en el tratamiento de verrugas plantares. *Dermatol Rev Mex* 2003;47:219-231.
9. Bettley FR. The treatment of skin carcinoma with podophyllum derivatives. *Br J Dermatol* 1971;84:74-81.
10. Hasson A, Valdés R, Valerie C. Bleomicina intralesional en dermatología. Revisión. *Dermatología CMQ* 2005;3(1):15-21.
11. Moncada B, Rodríguez ML. Levamisole therapy for multiple warts. *Br J Dermatol* 1979;101:327-330.
12. Naylor MF, Neldner KH, Yeary J, Yarbrough GK, et al. Contact immunotherapy of resistant warts. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:679-683.
13. Wu J, Pang KR. Advances in antiviral therapy. *Dermatol Clin* 2005;23:313-322.
14. Bacelieri R, Johnson S. Cutaneous warts. An evidence-based approach to therapy. *Am Fam Physician* 2005;72:647-652.
15. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 2ª ed. México: Méndez Editores, 2000;p:317.
16. Rodríguez AM, Lizárraga GC, Jurado SCF. Intradermorreacciones en dermatología. *Dermatol Rev Mex* 2008;52:160-174.
17. Benedetti F. Mechanism of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:33-60.
18. Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. Review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Iss 1. Art No.: CD003974. doi:10.1002/14651858.CD003974.pub2
19. Barford T. Placebo therapy in dermatology. *Clin Dermatol* 1999;17:69-76.
20. Kemerli M, Rosenwasser L, Panettieri R. Placebo response in asthma. A robust and objective phenomenon. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1375-1381.
21. Benedetti F, Mayberg H, Wager T, Stohler C, Zubieta J. Neurobiological mechanism of the placebo effect. *J Neurosci* 2005;25:10390-10402. doi: 10.1523.
22. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J* 2002;16:1869-1873.
23. Signore R. *Candida albicans*: an immune response modifier. *Pediatr Dermatol* 2004;21:512.
24. Bonilla LA, Vera A, Benuto RE, Moren C. Candidina intralesional en el tratamiento de verrugas víricas recalcitrantes. *Dermatol Rev Mex* 2004;48(6):307-310.
25. Bonilla LA, Vera A, Benuto RE, Moren C. Candidina intralesional en el tratamiento de las verrugas planas en la cara. *Piel* 2005;20:112-114.
26. Horn T, 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.
27. 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;53:P7.
28. Johnson S, Roberson P, Horn T. Intralesional injection of mumps or *Candida* skin test antigens. *Arch Dermatol* 2001;137:451-455.
29. 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.