

Uso intralesional del antígeno de *Candida* como inmunoterapia en el tratamiento de verrugas múltiples y recalcitrantes y su eficacia al año del tratamiento

MARIAESTHER VÁSQUEZ-CHIRINOS¹, MARÍA PANNIELLO²

Resumen:

Introducción: Las verrugas son un motivo de consulta frecuente, considerándose resistentes cuando no responden a 2 o más esquemas terapéuticos o cuando recidivan en poco tiempo. No existe tratamiento de elección sino diferentes modalidades con respuesta variable, siendo los métodos destructivos los más utilizados. En 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 verrugas vulgares resistentes y múltiples. **Metodología:** Estudio clínico prospectivo de pacientes provenientes de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina con diagnóstico clínico de verrugas vulgares que no hubieran respondido a dos o más tratamientos previos, a quienes se les aplicó un derivado antigénico obtenido de levaduras muertas de *Candida albicans* (candidina) de dos formas: no intralesional (en antebrazo izquierdo) para evaluar inmunidad y de forma intralesional: en la verruga más antigua dosis de 0.1cc en tres aplicaciones, con intervalo de cuatro semanas entre cada una, con medición y registro fotográfico de cada lesión, incluyendo una evaluación al año del tratamiento. **Resultados:** Del total de 20 pacientes, 11(55%) presentaron curación, 5(25%) respuesta parcial y 4(20%) no respuesta. 12 pacientes (40%) con más de una lesión presentaron resolución completa de lesiones a distancias y 4(13%) presentaron respuesta parcial. Todos los pacientes experimentaron disconfort al momento de la inyección pero ningún efecto adverso fue reportado. Ningún paciente que presentó curación presentó recidivas. **Conclusión:** La inmunoterapia con candidina intralesional es una alternativa de tratamiento efectiva y segura en pacientes con verrugas vulgares resistentes, siendo más efectiva en lesiones periungueales.

Palabras clave: Verrugas vulgares resistentes, tratamiento, candidina, ensayo clínico, inmunoestimulación, Instituto de Biomedicina

1. Residente del postgrado de Dermatología y Sifilografía. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit", Caracas. Venezuela.

2. Adjunto al postgrado de Dermatología y Sifilografía. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit", Caracas. Venezuela.

Autor para correspondencia:
Mariaesther Vásquez
dra.mariaesther.vch@gmail.com

Intralesional *Candida* antigen immunotherapy for the treatment of recalcitrant and multiple warts and its efficacy after a year.**Summary:**

Introduction: warts are a common disease, considered resistant when there is not respond to any treatment regimen or when relapse in a short period of time. There are different treatment modalities with variable response. Ablative methods are most commonly used. There are reports of immunotherapy with intralesional candida antigen with excellent response. Objective: to determine the efficacy and safety of treatment of resistant or multiple common warts with intralesional candidin for 12 weeks. Methodology: prospective clinical study of patients from the dermatology service of the Institute de Biomedicine, with clinical diagnosis of common warts that had failed two or more previous treatments. an antigenic derivative obtained from dead yeast *candida albicans* (candidin) was applied: to the skin of the forearm not intralesional to evaluate immunity and intralesional to the warts: the oldest wart was identified and 0.1 cc intralesional injection of candidin 0.1 cc every four weeks up to three doses. On every session warts were measured and photographed. Results: from a total of 20 patients, 11(55%) showed healing, 5(25%) partial response and 4 (20%) had no improvement. 12 patients (40%) with more than one lesion showed complete resolution of lesions and 4 (13%) had partial response. all patients experienced discomfort at the time of injection but no adverse side effects were reported. Conclusion: intralesional immunotherapy with candidin is an effective and safe alternative treatment for patients with recalcitrant multiples common warts.

Key words: resistant common warts, treatment, candidin, clinical trial, immunostimulation, Institute of Biomedicine

Introducción

Las verrugas vulgares son tumores benignos de la piel y de las mucosas causadas por la 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 alimento¹.

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}.

El diagnóstico de las verrugas vulgares desde el punto de vista clínico es sencillo, y en pocos casos se requiere el estudio histopatológico⁴. 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 y representan una carga psicológica considerable y son causa frecuente de consulta, por lo que se justifica la búsqueda de procedimientos efectivos para su curación, los cuales constituyen un reto terapéutico.

Hasta el momento se han aplicado múltiples tratamientos, desde la sugestión acompañada de placebo a partir de 1924⁷, crioterapia en 1940⁸, podofilina en 1942⁹, bleomicina en 1970¹⁰, levamisol en 1972¹¹, dinitroclorobenceno en 1973 ampliamente utilizado en nuestro país por Goihman¹² e imiquimod en 1980¹³. Los tratamientos más prescritos son: ácido salicílico, crioterapia, retinoides tópicos y curetaje¹⁴.

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, es decir que la inmunoterapia con antígeno de *Candida* sería efectiva debido a la alta prevalencia de inmunidad en la población en general. Se postula que esta inmunoterapia resulta de una respuesta estimuladas por células encargadas de reclutar y estimular la proliferación de varias células (ej. neutrófilos, linfocitos) y de la liberación de citoquinas (ej. FNT alfa, IL-1, IL-6, IFN gamma, GM-CSF). A pesar de que la aplicación de dicho antígeno intralesional, éste causa una sensibilización que puede inducir regresión no solo de la verruga tratada sino que también actúa en verrugas a distancia, manifestándose en algunos casos como edema e infiltración local a las 24 hasta las 96 horas de la aplicación de candidina¹⁵⁻¹⁸.

La inmunoterapia con antígeno de *Candida* en el tratamiento de verrugas ha sido descrita en pocos estudios con un número limitado de pacientes. En el 2011 Cruz-Pérez y colaboradores realizaron un estudio clínico controlado con placebo (solución fisiológica), a pacientes escolares con verrugas recalcitrantes, no encontrando diferencias significativas entre los grupos con respecto a la edad, tiempo de evolución, tamaño de la lesión tratada, número total de lesiones y número de tratamientos previos; la cifra de curación fue de 43%, y en el grupo control de 15%, con la presencia de eventos adversos leves como dolor y disconfort¹⁹. Por otro lado Majid e Imrran recrean en el 2013 el mismo estudio evidenciando que el 56% mostró una completa resolución de las verrugas en toda su anatomía; 2 pacientes mostraron respuesta parcial sin efecto en aquellas verrugas no tratadas y un tercio no mostró respuesta alguna. En aquellos que mostraron curación, fueron seguidos por 6 meses sin nuevas recaídas²⁰, Muñoz y colaboradores (2015) determinaron que de un total de 220 pacientes, 70.9% tuvieron una curación completa, 18.8% una respuesta parcial y 12.2% no respondieron; en éstos últimos se evidenció resolución en más de una verruga a distancia de la tratada¹⁸. En ese mismo año se publicó una experiencia de dos años en la Clínica Mayo con el uso de antígeno purificado de *Candida*, donde seleccionaron pacientes pediátricos con un 80% de curación, de éstos 39% mostraron una respuesta completa mientras que 41% una respuesta parcial²¹. Souhail Aldahan y colaboradores (2016)²², plantean que las actuales y principales herramientas terapéuticas como el tratamiento tópico, crioterapia, vaporización con láser y excisión quirúrgica, son las más comunes pero no son prácticas para

pacientes con múltiples verrugas que además de ser modalidades destructivas pueden acarrear cicatrices y recidivas por lo que justifican el tratamiento sistémico con la inmunoterapia, la cual ha demostrado éxito en estos casos ya que al ser el target la verruga, la posterior estimulación del sistema inmune a través de la candidina permite tratar lesiones a distancia. Estos autores realizaron una revisión bibliográfica de los múltiples antígenos que se han usado en el tratamiento para tratar lesiones cutáneas, donde se incluían: *Candida albicans*, sarampión, paperas, rubeóla, *Trichophyton* y antígenos tuberculínicos.

Todos ellos representaron para los autores opciones seguras, efectivas y tolerables en el tratamiento de verrugas, incluyendo las recalcitrantes y anogenitales, sin embargo se necesitaban estudios comparativos para determinar si la opción de inmunoterapia es la más efectiva como herramienta terapéutica, así como determinar parámetros de dosificación más eficientes de las mismas. De igual forma, se ha comparado el uso de inmunoterapia con candidina, aplicando 0.1ml de antígeno purificado de *Candida* en 3 dosis cada 3 semanas, con la aplicación de sesiones de crioterapia con nitrógeno líquido semanal, cuyos resultados arrojaron que los paciente mostraron una significativa mejor respuesta con la inmunoterapia, con remisión no solo de la verruga tratada sino de hasta un 76.7% de las verrugas no tratadas a distancia, siendo ésta mejor tolerada por los pacientes²³.

En este trabajo se muestra nuestra experiencia en el tratamiento de un corto grupo de pacientes con verrugas recurrentes o recalcitrantes múltiples a pesar de tratamientos previos, quienes recibieron candidina intralesional, siendo la meta de esta investigación el conocer la eficacia y seguridad de este tratamiento como se ha planteado en la literatura.

Materiales y Métodos

Tipo de estudio: experimental, prospectivo, descriptivo, de corte transversal; no solo se limitó al uso de un instrumento de recolección de datos tipo ficha, sino que se interpretó el significado e importancia de lo descrito, estableciendo pautas para derivar conclusiones significativas.

Población y muestra: pacientes que asistieron a la consulta externa del servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, en el periodo comprendido entre marzo y octubre de 2016, donde se realizó un ensayo experimental controlado con asignación no aleatorizada.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de cinco 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. Se estableció un periodo mínimo de lavado de cuatro semanas antes de ingresar al estudio.

Criterios de exclusión: pacientes menores de cinco años, con verrugas perianales y/o genitales o con comorbilidades como: 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. De igual forma se excluyeron todos aquellos que no hubiesen tenido tratamiento previo a verrugas o que no consintieran por escrito ingresar al protocolo.

Procedimiento: a los individuos seleccionados se les aplicó candidina de dos formas:

- **No intralesional:** Como intradermorreacción para evaluar inmunidad y respuesta del paciente, tomándose como positiva la prueba si se desarrollaba un habón u eritema mayor a 5mm a las 48hs de su aplicación.
- **Intralesional:** con aguja calibre 27G 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 realizó 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. Se examinó a los pacientes al inicio y en cada cita de tratamiento, anotando el número y tamaño (en mm.) de la verruga. Se consideró:
 - **Curación o completa respuesta:** cuando la verruga tratada (sitio de aplicación de candidina) involucionó al 100%.
 - **Mejoría o respuesta incompleta:** cuando la verruga tratada disminuyó de tamaño medido en milímetros, pero no involucionó.

- **Sin respuesta:** cuando la verruga tratada no hubiese disminuido de tamaño medido en milímetros.

Se valoró también la respuesta a distancia, y se tomó como positiva cuando se produjo la curación por lo menos una verruga distante o diferente al sitio de aplicación de las sustancias en estudio. El muestreo fue no probabilístico. El investigador evaluó el tamaño de las lesiones durante las 12 semanas del estudio y reevaluó al año del protocolo.

En este estudio se utilizó un extracto antigénico crudo obtenido de levaduras de *Candida albicans*, a una concentración de 100 mg/mL, elaborada por el servicio de micología del centro.

Procesamiento estadístico: mediante medidas de tendencia central y de dispersión se describirán las características de cada grupo. Para probar el principio de comparabilidad de las características basales, se expresarán resultados en números totales con su respectivo porcentaje.

Aspectos éticos: se realizó en base a lo establecido por la declaración de Helsinki (2008), promulgada por la Asociación Médica Mundial y el Código de Deontología Médica de la Federación Médica de Venezuela. La investigación fue aprobada por el comité académico del post grado de Dermatología y Sifilografía del Hospital Vargas de Caracas y por el comité de Bioética del Instituto de Biomedicina Dr Jacinto Convit". El paciente o su representante legal en caso de ser menor de edad, autorizaron el estudio a través de un consentimiento informado por escrito.

Resultados

La terapia intralesional con antígeno de *Candida* fue utilizado para tratar verrugas múltiples y recalcitrantes en 20 pacientes, 12 de sexo femenino y 8 de sexo masculino, en edades comprendidas entre 5 y 65 años. La tabla 1 muestra la data demográfica, localización de las verrugas siendo la ubicación más común en manos y pies y tratamientos previos insatisfactorios como lo fueron el uso o combinación de: ácido salicílico, dinitroclorobenceno, ácido láctico o electrofulguración y curetaje.

Tabla 1. Características clínico-demográficas, localización de las lesiones y tratamientos previos de los pacientes tratados con terapia intralesional con antígeno de *Candida*. Consulta externa del Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina.

Características	Grupo de estudio	Porcentaje (%)
Pacientes		
Total [n (%)]	20	100
Mujer [n (%)]	12	60
Hombre [n (%)]	8	40
Edad (años)		
Edad promedio (años)	27,05	
Mujer (años)	25	
Hombre (años)	24,5	
Tiempo de evolución promedio (años)		
	2,22	
Localización (n)		
Cara	1	
Extremidades	7	
Manos	69	
Pies	21	
Otros	0	
Número de lesiones		
	98	
Tamaño inicial de lesión tratada (mm)		
	8±4	
Número de tratamientos previos (n)		
Ácido salicílico	6	
Dinitroclorobenceno	18	
Ácido salicílico+ácido láctico	16	
Electrofulguración +curetaje	7	

De los veinte pacientes tratados, once (55%) tuvieron una completa respuesta o curación de las lesiones, 5 de ellos (25%) tuvieron una respuesta parcial y cuatro (20%) no tuvieron respuesta. El promedio del número de inyecciones de antígeno de *Candida* fue de 2,7. La mayoría de las verrugas que se curaron o respondieron completamente estuvieron ubicadas en la zona de la cara y en las manos. (Ver tabla 2 y 3)

Tabla 2. Número de inyecciones y respuesta clínica a la *Candidina* de los pacientes tratados con terapia intralesional con antígeno de *Candida*. Consulta externa del Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina.

Respuesta	Participantes	[n (%)]	Inyecciones de <i>Candidina</i> (n)
Completa	11	55	2.5
Parcial	5	25	2.8
Sin respuesta	4	20	3
Total	20	100	

Tabla 3. Distribución de las lesiones y grados de respuesta de los pacientes tratados con terapia intralesional con antígeno de *Candida*. Consulta externa del Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina.

Localización (n)	Respuesta completa n (%)	Respuesta parcial n (%)	Sin respuesta n (%)
Cara (1)	1 (100)	-	-
Manos (69)	48 (70)	12 (17)	9 (13)
Pies (21)	6 (29)	5 (24)	10 (47)
Extremidades(7)	4 (57)	3 (43)	-



Figura 1-A. Visita 0. Sin ninguna aplicación de candidina. 1-B. Visita 4. Un mes posterior a la 3era y última dosis de candidina



Figura 2-A. Visita 0. Sin ninguna aplicación de Candidina. 1-B. Visita 4. Un mes posterior a la 3era y última dosis de candidina



Figura 3-A. Visita 0. Sin ninguna aplicación de candidina. 1-B. Visita 4. Un mes posterior a la 3era y última dosis de candidina

Respuesta a distancia de verrugas no tratadas

De los veinte pacientes tratados, la curación a distancia se observó solo en pacientes con curación de la lesión tratada, los cuales fueron un total de dieciséis; de ellos doce (75%) presentaron respuesta completa y cuatro (25%) curación a distancia. Aquellas que curaron desaparecieron sin dejar secuela alguna.

Respuesta al tratamiento en relación al tiempo

De los dieciséis pacientes que experimentaron algún tipo de respuesta bien sea total o parcial, los resultados se observaron entre la colocación de la primera y segunda dosis de Candidina, semana 4 y 8 respectivamente. Seis de ellos presentaron mejoría de las lesiones al mes de la colocación de la primera dosis, mientras que 7 la tuvieron a la semana 8 correspondiente al mes posterior de la segunda dosis. (Ver tabla 4 y figura 1)

Tabla 4. Respuesta al tratamiento en relación con el tiempo de los pacientes tratados con terapia intralesional con antígeno de Candida. Consulta externa del Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina"

Respuesta al tratamiento	Candidina	Porcentaje (%)
Semana 4 (visita 2)	6	30
Semana 8 (visita 3)	7	35
Semana 12 (visita 4)	2	10
Resultado final (acumulado)	1	5

Gráfico 1. Efecto terapéutico sostenido de la Candida de los pacientes tratados con terapia intralesional con antígeno de Candida. Consulta externa del Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina"

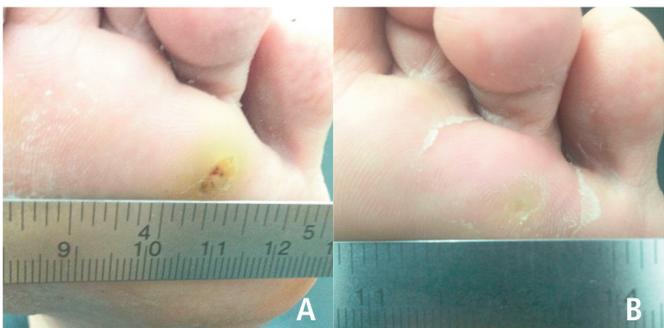
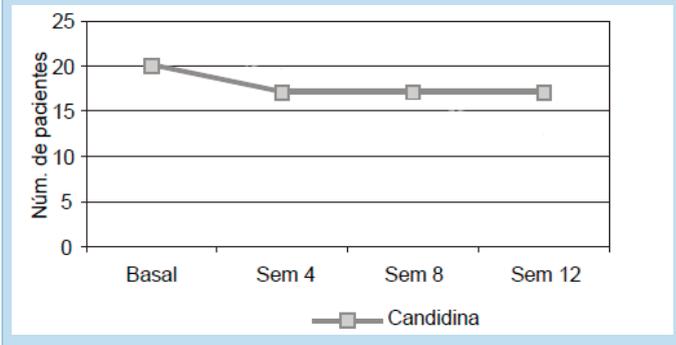


Figura 5-A. Visita 0. Sin ninguna aplicación de candidina. 1-B. Visita 4. Un mes posterior a la 3era y última dosis de candidina

Efectos adversos

Todos los pacientes experimentaron disconfort al momento de la inyección, pero solo cuatro presentaron otros efectos: 2 pacientes dolor durante las primeras 24hs de colocar la candidina y 2 experimentaron edema en la lesión que resolvió en menos de 12hs (Ver tabla 5)

Tabla 5. Efectos adversos reportados de los pacientes tratados con terapia intralesional con antígeno de Candida. Consulta externa del Servicio de Dermatología del Instituto de Biomedicina"

Efecto adverso	n
Ninguno	0
Disconfort al momento de la inyección	20
Dolor	2
Edema	2
Ampolla	0
Descamación	0
Reacción febril	0

Eficacia del tratamiento al año de colocación

Todos los pacientes que presentaron curación o respuesta total no presentaron recidivas (11 pacientes). De los 5 pacientes que presentaron curación parcial, 4 de ellos presentaron posterior al año, desaparición de todas sus verrugas sin recaída o aparición de nuevas lesiones.

En la tabla 6 podemos observar que la tasa de curación posterior al uso de candidina oscila entre un 39 a 87% de efectividad en cuanto a respuesta total o remisión completa de las lesiones tratadas.

Tabla 6. Comparación entre estudios seleccionados acerca de la efectividad de la inmunoterapia con el antígeno de Candida de los pacientes tratados con terapia intralesional con antígeno de Candida. Consulta externa del Servicio de Dermatología

Autores	Antígeno utilizado	Pacientes n	Efectividad (Respuesta completa %)
Signore y col.	Candida	39	51
Clifton y col.	Candida y Parotiditis	47	47
Maronn y col.	Candida	55	87
Muñoz y col.	Candida	156	71
Cruz y col.	Candida	23	43
Alikhan y col.	Candida	100	39

Discusión

Se propone que la posibilidad de curación de verrugas con este tratamiento sea secundaria a la generación de una estimulación inespecífica de la respuesta inmunitaria, donde la candidina actúa como inmunomodulador específico, y se sugiere como mecanismo de acción que el fragmento F2 de una

nanoproteína (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^{24,25}.

Se considera punto a favor del efecto farmacológico de la candidina el hecho de que durante el estudio, el número de pacientes que mostraron involución total de la lesión haya sido importante, y entre las ocho y doce semanas se observó la curación en la mayoría de los pacientes los cuales respondieron total o parcialmente, 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. Encontramos una respuesta completa tratamiento en el 66% de las verrugas tratadas, una respuesta parcial en 20% y 55% de respuesta completa en verrugas distantes. Esta respuesta en verrugas distantes no tratadas muestra que el tratamiento con antígeno de *Candida* promueve la inmunidad mediada por células contra el virus del papiloma humano.

Pocos estudios sobre la eficiencia de este antígeno como tratamiento para las verrugas se han publicado, menos en niños. Algunos trabajos han mostrado tasas de curación posterior al uso de Candidina que oscila entre un 39 a 87% de efectividad en cuanto a respuesta total o remisión completa de las lesiones tratadas^{2,18,19,21,24}, en nuestro estudio se observó el desarrollo de una respuesta del 80%, donde el 55% representó una respuesta total y 25% una respuesta parcial.

Se han realizado algunos estudios previos a este trabajo donde se compararon diversas sustancias, como la candidina, la tricofitina, partículas del virus de la parotiditis e interferón alfa-2b²⁶⁻³¹; algunos de ellos no cumplen 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.

El dolor causado por la aplicación de la inmunoterapia es menos intenso que el que produce la crioterapia. En este estudio, los eventos adversos fueron mínimos: dos pacientes refirieron dolor y edema que persistieron durante 24 y 12 horas respectivamente; a pesar de ello toleraron bien el fármaco y no hubo ningún evento adverso de consideración que requiriera la interrupción del tratamiento o un esquema adicional. Pudo observarse que a mayor número de dosis de candidina, la respuesta fue mejor.

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– si se analizan sólo los que se curaron de la lesión tratada. De igual forma el efecto inmunomodulador parece mantenerse, ya que todos los pacientes que presentaron curación o respuesta total, no presentaron recaídas y de los 5 pacientes que presentaron respuesta parcial, 4 de ellos presentaron curación de las lesiones sin recaídas posterior a haber culminado el protocolo.

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.

Es probable que la falta de respuesta observada en algunos pacientes que recibieron candidina derive de que no son buenos reactantes a esta intradermorreacción; que se corroboró aplicándosele candidina en la forma tradicional como medidor de respuesta celular.

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 y reevaluación al año), 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.

Respecto a la ubicación, las lesiones en manos tienden a responder mejor que otra localización corporal. Se encontró una alta tasa de respuesta completa y una baja tasa de recaída.

Una las principales ventajas de este tratamiento es el hecho de no tener que tratar todas las verrugas, además hay poco

riesgo de cicatrices y existe seguridad en cuanto al desarrollo de efectos adversos, en donde el dolor puede ser disminuido con un pulso corto de crioterapia.

En el campo del tratamiento de verrugas aún falta por escribir. La opción terapéutica que se propone en este estudio contribuye a reunir data para la búsqueda de nuevas curas, siendo el primer estudio venezolano que reporta la respuesta del uso de candidina para el tratamiento de este reto terapéutico para el Dermatólogo ●

Referencias

1. Lowy D, Androphy E. Verrugas. *Dermatología en Medicina General. Panamericana*. 2003;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: 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*. Elsevier. 2004;1217-123.
7. Arenas R. *Dermatología, diagnóstico y tratamiento*. McGraw-Hill. 2005:656-667.
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 derivates. *Br J Dermatol*. 1971;84:74-81.
10. Hasson A, Valdés R, Valerie C. Bleomicina intralesional en dermatología. Revisión. *Dermatología CMQ* 2005, 3:15-21.
11. Moncada B, Rodríguez ML. Levamisole therapy for multiple warts. *Br J Dermatol*. 1979;101:327-330.
12. Gohman-Yahr M, Fernández J, Convit J. Inmunoterapia de las verrugas vulgares diseminadas con dinitroclorobenceno. *Med Cut I L A*. 1976;4:187-194.
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*. 2000, 317-318.
16. Rodríguez AM, Lizárraga GC, Jurado SCF. Intradormorreacciones en dermatología. *Dermatol Rev Mex*. 2008;52:160-174.
17. Ohri LK, Manley JM, Chatterjee A. Pediatric case series evaluating a standardized Candida albicans skin test product. *Ann Pharmacother*. 2004;38:973-977.
18. Munoz, F et al. Intralesional Candida Antigen Immunotherapy for the Treatment of Recalcitrant and Multiple Warts in Children. *Pediatric Dermatology*. 2015;32:797-801.
19. Cruz-Pérez y col. Tratamiento con candidina de pacientes con verrugas vulgares resistentes. *Dermatol Rev Mex*. 2011;55:9-16.
20. Majidi, Imran S. Immunotherapy with intralesional Candida albicans in resistant or recurrent warts: a study. *Indian J Dermatol*. 2013;58:360-365.
21. Alikhan A, Griffin J, Newman C. Use of Candida antigen injections for the treatment of verruca vulgaris: A two-year mayo clinic experience. *J Dermatolog Treat*. 2015:1-4.
22. Souhail-Aldahan A. Efficacy on intralesional immunotherapy for the treatment of warts: A review of the literature. *Dermatol Therapy*. 2016, 29:197-207.
23. Khozeimeh F, Jabbari F, Mahboubi Y, Jafari M et al. Intralesional immunotherapy compared to cryotherapy in the treatment of warts. *Int J Dermatol*. 2017;3:1-5.
24. Signore R. Candida albicans: an immune response modifier. *Pediatr Dermatol* 2004;21:512.
25. Nofal A, Marei A, Amer A, Amen H. Significance of interferon gamma in the prediction of successful therapy of common warts by intralesional injection of Candida antigen. *Int J Dermatol*. 2017;56:1003-1009.
26. Bonilla LA, Vera A, Benuto RE, Moren C. Candidina intralesional en el tratamiento de verrugas víricas recalcitrantes. *Dermatol Rev Mex* 2004;48:307-310.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Johnson S, Roberson P, Horn T. Intralesional injection of mumps or Candida skin test antigens. *Arch Dermatol*. 2001;137:451-455.
31. 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.