

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN PODOLOGÍA



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS VERRUGAS PLANTARES

AUTOR: GÓMEZ MARTÍNEZ, MERCEDES.

Nº expediente: 961

TUTOR: BALLESTA PAYÁ, JUAN JOSÉ

Departamento y Área: Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica. Área de Farmacología.

Curso académico: 2018-2019

Convocatoria de Junio

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS _____	3
RESUMEN _____	4
ABSTRACT _____	5
INTRODUCCIÓN _____	6
OBJETIVOS _____	7
MATERIAL Y MÉTODOS _____	7
RESULTADOS _____	10
DISCUSIÓN _____	26
CONCLUSIONES _____	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	29



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **SA:** Ácido Salicílico
- **CPS:** Cantaridina-Podofilotoxina-Ácido Salicílico
- **MCA:** Ácido monocloroacético
- **EC:** Ensayo Clínico
- **ECCA:** Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado
- **MA:** Metaanálisis
- **MESH:** Medical Subject Heading
- **RS:** Revisión Sistemática



RESUMEN

Las verrugas plantares constituyen la principal causa de lesiones cutáneas de origen vírico en los pies. A pesar de que algunas de ellas desaparecen de manera espontánea, es conveniente su tratamiento para evitar contagios. En la actualidad se utilizan gran variedad de tratamientos para tal propósito.

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son conocer la evidencia científica actual, sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos utilizados para la resolución de las verrugas plantares y determinar si constituyen un tratamiento de elección frente a las terapias físicas.

Entre los tratamientos farmacológicos analizados se encuentran: ácido salicílico, cantaridina, podofilotoxina, imiquimod y ácido monocloroacético.

Con el fin de llevar a cabo esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: PubMed, Trip Database y Cochrane, con el objetivo de encontrar estudios de tipo ensayo clínico controlado y aleatorizado, revisión sistemática y meta-análisis, sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos de las verrugas plantares. Finalmente se utilizaron un total de nueve ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y tres revisiones sistemáticas.

Los tratamientos farmacológicos analizados, demostraron una gran eficacia en el tratamiento de verrugas plantares, aumentando su eficacia al ser combinados y superando a los resultados obtenidos para el mismo objetivo, con terapias físicas. No obstante, sería necesario actualizar la bibliografía y realizar nuevos ensayos, para obtener resultados evidentes más exactos.

ABSTRACT

Plantar warts are the main cause of cutaneous lesions of viral origin in the feet. Although some of them disappear spontaneously, it is convenient to treat them to avoid new infections. Nowadays, a great variety of treatments are used for this purpose.

The objectives of this bibliographic review are to analyze the current scientific evidence about the efficacy of the pharmacological treatments used for the resolution of plantar warts and to determine if they constitute a treatment of choice against physical therapies.

Among the pharmacological treatments analyzed we found: salicylic acid, cantharidin, podophyllotoxin, imiquimod and monochloroacetic acid.

In order to achieve this review, a bibliographic search was carried out in the following databases: PubMed, Trip Database and Cochrane, with the aim of finding out controlled and randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analysis, about the efficacy of the pharmacological treatments of plantar warts. Finally, a total of nine controlled and randomized clinical trials and three systematic reviews were used.

The pharmacological treatments that were analyzed, showed great efficacy in the treatment of plantar warts, increasing their effectiveness when combined and overcoming the results obtained for the same objective, with physical therapies. However, it would be necessary to update the bibliography and perform new tests, to obtain more accurate evident results.

INTRODUCCIÓN

Las verrugas plantares o verrucas plantares son lesiones cutáneas que surgen en la cara plantar del pie causadas por una infección de queratinocitos por el virus del papiloma humano (VPH), son extremadamente comunes, siendo experimentadas por la mayoría de las personas en algún momento de sus vidas (Krishna & Jethwa, 2013; Cockayne y col. 2011). Las verrugas plantares presentan una incidencia anual del 14% (Bruggink y col. 2013) y son causadas con mayor frecuencia por la infección de los tipos de VPH 1, 2, 4 y 57 (Ghonemy. 2017).

La aparición de verrugas es variable dependiendo del tipo de VPH y del sitio anatómico infectado; a veces el VPH no resulta en verrugas visibles pero permanece latente dentro de las células epiteliales (Kwok y col. 2012). En las verrugas plantares, el virus, suele permanecer latente a nivel celular entre 1 a 8 meses hasta presentar la sintomatología como verruga plantar (Sánchez & Flores. 2016).

Los tratamientos de las verrugas plantares se muestran controvertidos, ya que ningún tratamiento es completamente efectivo a todos los sujetos, además se dan muchos casos de remisión espontánea y recidiva. Esta falta de consenso viene dada por la principal característica del tratamiento de la verruga plantar que es su diversidad y la falta de unanimidad en la comunidad científica sobre un único tratamiento de éxito (Sánchez & Flores. 2016).

Hay diferentes tratamientos para las verrugas cutáneas, incluida la crioterapia, tratamientos de aplicación tópica, curetaje quirúrgico, y terapias complementarias y alternativas. Los tratamientos más comúnmente prescritos

para las verrugas plantares son crioterapia con nitrógeno líquido y ácido salicílico (Schofield y col. 2009).

Con esta revisión, se pretende averiguar que tratamientos constituyen una opción de preferencia para su empleo en la práctica clínica.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son:

- Conocer la evidencia científica actual, sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos utilizados para la resolución de las verrugas plantares.
- Determinar si los tratamientos farmacológicos constituyen un tratamiento de elección frente a las terapias físicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Con el objetivo de obtener referencias bibliográficas para poder realizar esta revisión, se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos PubMed, Tripdatabase y Cochrane Library.

Para formular las ecuaciones de búsqueda, se utilizaron los descriptores expuestos a continuación:

- Ácido salicílico: "Salicylic Acid" [MeSH]
- Verrugas plantares: "Plantar warts"
- Tratamiento: "Treatment"

Una vez realizada la búsqueda, se aplicaron los siguientes filtros:

- Ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA).
- Revisión sistemática (RS).
- Meta-análisis (MA).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Resultados que estudien la efectividad de sustancias farmacológicas en ECCA, RS y MA.
- Aquellos que obtuvieron una puntuación de 2-3 puntos en el análisis de calidad.
- Estudios en los que los tratamientos se utilizaran en verrugas plantares.
- Resultados en los que se compararan tratamientos farmacológicos frente a terapias físicas.
- Estudios en los que se utilizaran combinaciones de productos farmacológicos.
- Estudios en los que se incluyera SA en el tratamiento, ya fuera como monoterapia o combinado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ensayos clínicos controlados no aleatorizados.
- Calidad mala (puntuación de 0-1).
- Ensayos que trataran acerca del análisis fármaco-económico.
- Estudios en los que los tratamientos se aplicaran únicamente sobre verrugas no plantares.
- Resultados en los que no se tenía acceso al texto completo.
- Estudios en los que ninguno de los tratamientos incluyera SA.
- Ensayos clínicos que se encontraran en proceso.

- Casos clínicos sobre un único paciente.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Tras la búsqueda bibliográfica, con el fin de valorar la calidad metodológica de los estudios y evitar posibles sesgos, se llevó a cabo un análisis de calidad teniendo en cuenta 3 criterios;

- Ensayo clínico controlado.
- Asignación aleatoria a los grupos de tratamiento.
- Tamaño de la muestra igual o superior a 100 pacientes.

Cada uno de estos criterios tenía el valor de 1 punto, por lo que si la puntuación total era de un valor de 3 puntos, se consideraba un ensayo de buena calidad, si su valor era de 2 puntos, su calidad era dudosa y si era de 1 punto, su calidad era mala.

TABLA 1. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS		
CARACTERÍSTICAS	CALIDAD	PUNTUACIÓN
Ensayo clínico controlado, no aleatorizado, con una muestra inferior a 100	MALA	1
Ensayo clínico controlado, aleatorizado, con una muestra inferior a 100	DUDOSA	2
Ensayo clínico controlado, aleatorizado, con una muestra igual o superior a 100	BUENA	3

En esta evaluación de la calidad de los ensayos, el enmascaramiento no fue tenido en cuenta ya que debido a las características de los tratamientos estudiados, en la mayoría no hubo enmascaramiento bien por no existir grupos de placebo, o bien porque en ocasiones los tratamientos fueron aplicados por los propios pacientes.

RESULTADOS

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Los términos de búsqueda utilizados en PubMed fueron “Salicylic Acid” [MeSH] AND “Plantar warts” AND “Treatment” obteniéndose 26 resultados. Posteriormente, fueron aplicados los filtros mencionados en el apartado anterior (ECCA, RS Y MA) y la búsqueda se vio reducida a 11 resultados. No se aplicó ningún filtro en cuanto a la fecha de publicación, ni de idioma.

Para realizar la búsqueda en Trip Database se utilizaron los mismos términos de búsqueda que en el caso anterior; “Salicylic Acid” [MeSH] AND “Plantar warts” AND “Treatment”, en este caso se obtuvieron 77 resultados.

Por último, la búsqueda realizada en Cochrane Library con el término “Verrugas Plantares”, sin restricciones, aportó 1 resultado.

En la tabla 2, se detalla toda la búsqueda realizada para la obtención de los resultados finales.

TABLA 2. ESTRATEGIAS UTILIZADAS EN LA BÚSQUEDA	
PUBMED	
ECUACIÓN DE LA BÚSQUEDA	REFERENCIAS TOTALES
1. "Salicylic Acid" [MeSH]	8130
2. "Plantar Warts"	430
3. "Treatment"	4524469
4. 1 AND 2 AND 3	26
5. 4 limitado a ECCA	10
6. 4 limitado a RS	1
7. 4 limitado a MA	0
8. 5 AND 6 AND 7	11
RESULTADOS	11
TRIP DATABASE	
ECUACIÓN DE LA BÚSQUEDA	REFERENCIAS TOTALES
1. "Salicylic Acid" [MeSH]	2872
2. "Plantar Warts"	187
3. "Treatment"	1340018
4. 1 AND 2 AND 3	77
RESULTADOS	77
COCHRANE LIBRARY	
ECUACIÓN DE LA BÚSQUEDA	REFERENCIAS TOTALES
"Verrugas Plantares"	1
RESULTADOS	1

Al finalizar la búsqueda, se eliminaron los estudios duplicados (7).

Para determinar si los resultados obtenidos eran los más adecuados, se llevó a cabo una lectura de los resúmenes y/o los artículos completos para aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Finalmente se obtuvieron 83 referencias y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron un total de; 1 estudio preliminar, 5 estudios sobre verrugas comunes, 2 estudios sobre fármaco-economía, 6 ECCA que se encontraban en proceso, 1 caso clínico, 46 que no se trataban de ECCA, 3 estudios a los que no se consiguió acceso y 7 estudios en los que no se incluía el SA como tratamiento. Quedando 12 resultados de los cuales 9 de ellos se trataban de ECCA y 3 de RS.

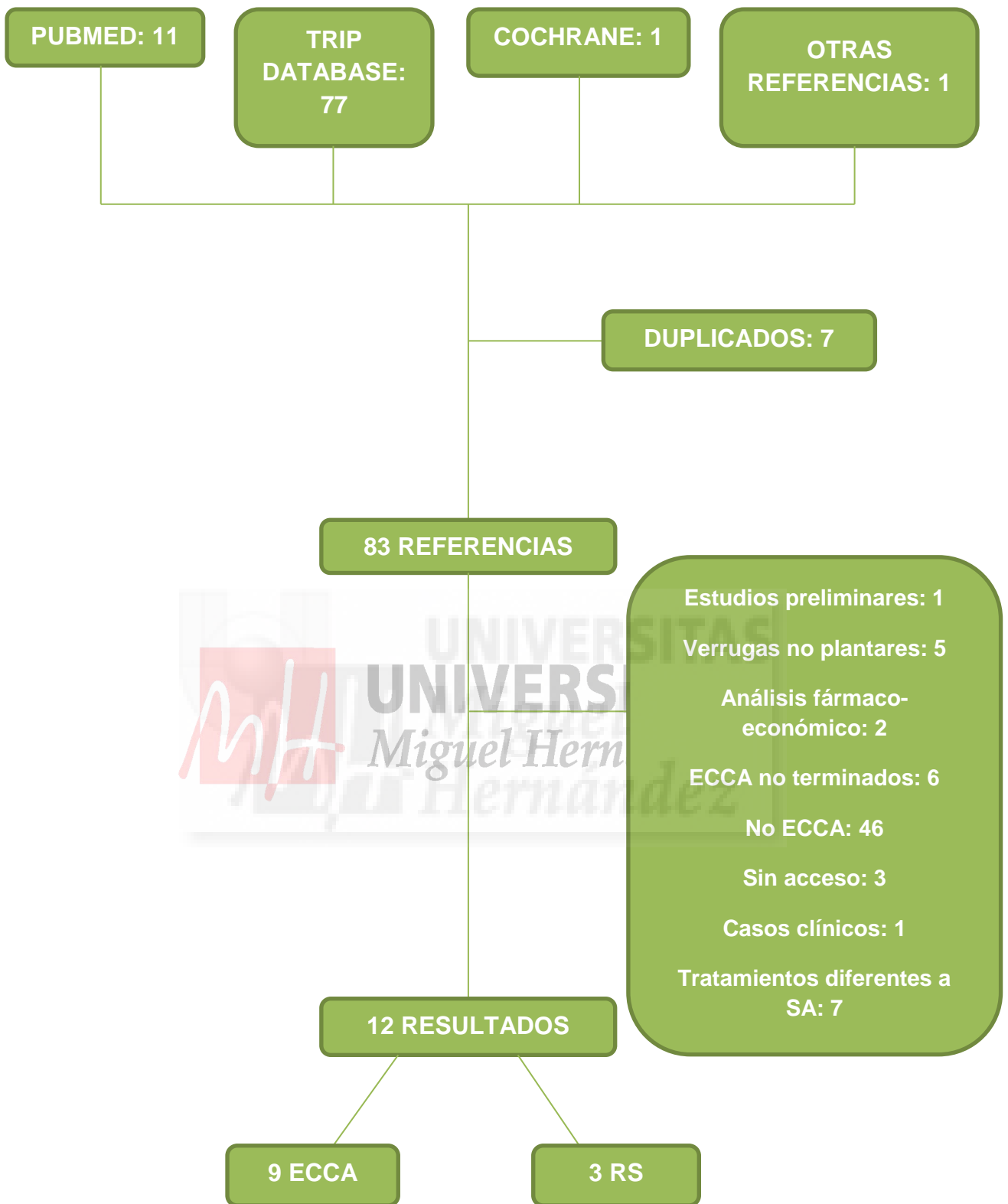


FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO

Con el fin de comprobar la validez de los estudios, se llevó a cabo un análisis de los 12 resultados obtenidos para llevar a cabo una extracción de datos, comparar, identificar los hallazgos comunes y significativos, y contrastar resultados.

La sistemática de evaluación se realizó mediante una serie de cuestiones, obtenidas de la modificación del artículo especial, Evaluación crítica de ensayos clínicos, descrito por Sacristán y col. 1993 (Tabla 3)

TABLA 3. SISTEMÁTICA DE EVALUACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS	
1	Definición clara del objetivo.
2	Población a estudiar: ¿Homogénea? Criterios de inclusión/ exclusión: ¿Válidos?
3	Métodos de valoración/evaluación del efecto de las intervenciones: ¿Válidos?
4	Tratamientos utilizados: posología, métodos de aplicación... ¿Adecuados? ¿Equivalentes?
5	Método de aleatorización: ¿Adecuado?
6	Método de enmascaramiento y mecanismos para conseguirlo.
7	Explicación de lo sucedido a los pacientes incluidos. ¿Pérdidas? ¿Motivos?
8	Método de valoración de RAM.
9	Análisis y métodos estadísticos.
10	Conclusiones adecuadas.

DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS

Dado que los resultados obtenidos en la búsqueda abarcaron tratamientos ampliamente variados, se realizaron tres grupos para analizar y comparar los estudios y tratamientos de una forma más precisa. Los grupos fueron los

siguientes; SA frente a crioterapia (incluyendo cuatro ECCA), SA combinado frente a otros tratamientos (incluyendo cinco ECCA) y por último, revisiones sistemáticas.

Ácido salicílico VS Crioterapia

Se incluyeron cuatro ECCA, con un total de 490 participantes ya que a pesar de sumar 880 pacientes entre los cuatro ensayos, dos de estos fueron los estudios primarios y los otros dos restantes, los secundarios, por lo que los pacientes fueron los mismos.

Dos de estos estudios comparaban la eficacia de la crioterapia frente al SA (en diferentes proporciones) y los otros dos examinaban si el tipo de VPH de las verrugas influía en el proceso de curación y si la preferencia de tratamiento de los pacientes jugaba o no, un papel importante, en el ya mencionado, proceso de curación.

El rango de edad de los pacientes fue muy amplio, abarcando niños y adultos de edades variadas. La duración de los tratamientos fue parecida, difiriendo únicamente en 1 semana; duraron aproximadamente tres meses.

TABLA 4. Características de los estudios incluidos en Ácido salicílico VS Crioterapia

Autores y año	Objetivo	Lugar	Número de pacientes	Edad	Tratamientos	Duración	Resultados observados
Bruggink y col. 2010	Comparar la eficacia de la crioterapia frente al SA y la actitud expectante.	Países Bajos	250	De 4 a 79 años	Crioterapia con nitrógeno líquido cada 2 semanas, aplicación diaria de SA al 40% o actitud expectante.	13 semanas	En verrugas plantares, no se encontró relevancia clínica entre la crioterapia, el SA y la actitud expectante.
Bruggink y col. 2013	Examinar si la curación de determinados subgrupos de verrugas se ve favorecida por el tipo de VPH de dichas verrugas.	Países Bajos	250	De 4 a 79 años	Crioterapia con nitrógeno líquido cada 2 semanas, aplicación diaria de SA al 40% o actitud expectante.	13 semanas	El tipo de VPH influencia el curso natural y la respuesta al tratamiento de las verrugas plantares.
Cockayne y col. 2011	Comparar la eficacia de la crioterapia frente al SA en el tratamiento de verrugas plantares.	Reino Unido e Irlanda	240	A partir de 12 años	Crioterapia con nitrógeno líquido cada 2 o 3 semanas, un máximo de 4 aplicaciones, o SA al 50% aplicado diariamente, un máximo de 8 semanas.	12 semanas	Tanto la crioterapia como el SA son tratamientos igualmente efectivos para la eliminación de verrugas plantares.
Cockayne y col. 2012	Examinar si las preferencias de tratamiento de los pacientes afectaron en la curación de las verrugas plantares.	Reino Unido e Irlanda	240	A partir de 12 años	Crioterapia con nitrógeno líquido cada 2 o 3 semanas, un máximo de 4 aplicaciones, o SA al 50% aplicado diariamente, un máximo de 8 semanas.	12 semanas	No se mostró evidencia de que las preferencias de tratamiento de los pacientes afectaran en las tasas de curación ni en la adherencia al tratamiento.

Estos ECCA presentaron una buena calidad metodológica (tabla 5), ya que cumplían con todas las características señaladas en la valoración de la calidad de los estudios (tabla 1).

TABLA 5. Calidad de los estudios sobre Ácido Salicílico VS Crioterapia

REFERENCIA	PUNTUACIÓN
Bruggink y col. 2010	3
Bruggink y col. 2013	3
Cockayne y col. 2011	3
Cockayne y col. 2012	3

Las principales diferencias entre estos estudios fue que en los de Bruggink y col. 2010 y 2013, se utilizó una concentración de SA al 40%, además los pacientes se dividieron en tres grupos; crioterapia, SA y actitud expectante y se estudiaron tanto verrugas comunes como verrugas plantares, mientras que en los estudios de Cockayne y col. 2011 y 2012, la concentración de SA utilizada fue superior, de un 50%, los pacientes solo se dividieron en dos grupos (SA y crioterapia) y se estudiaron únicamente verrugas plantares.

En cuanto a la aplicación de los tratamientos, la crioterapia se aplicó en un régimen de alta intensidad con intervalos de dos semanas por sesión, en las que se realizaban 3 aplicaciones mediante un trozo de algodón con nitrógeno líquido, el SA al 40% se administró diariamente por los propios pacientes, se eligió esta concentración ya que se consideró más fuerte frente a los tratamientos de acceso libre que usualmente contienen un 17% de SA, por último, en el protocolo de actitud expectante, los participantes fueron

informados sobre el curso natural benigno de las verrugas y fueron aconsejados a no dejar el tratamiento durante 13 semanas (Bruggink y col, 2010). Por otro lado, los mismos tratamientos fueron aplicados de diferente forma, concentración o frecuencia, las aplicaciones de crioterapia se realizaron cada 2 o 3 semanas, y se realizaron mediante spray o sonda, el SA se aplicó en una concentración del 50% diariamente por los propios pacientes durante 8 semanas (Cockayne y col, 2011).

La asignación de los tratamientos fue al azar. En el estudio de Cockayne y col. 2011, la asignación fue realizada por un miembro del equipo de investigación utilizando un servicio de aleatorización telefónico, remoto, seguro e independiente o mediante una web de aleatorización. Por su parte, Bruggink y col. 2010, realizaron esta asignación aleatoria mediante sobres opacos y sellados que se numeraron en base a una lista de aleatorización computarizada entregada por un estadístico independiente. A pesar de que la asignación fue al azar, la preferencia de tratamiento de los pacientes se registró antes de la asignación al azar, lo cual, hizo posible tomar el tratamiento de preferencia en cuenta (Cockayne y col, 2012).

Debido a las características de los tratamientos no hubo enmascaramiento, sin embargo, para la evaluación del efecto de las intervenciones en el estudio llevado a cabo por Cockayne y col. 2011, se tomaron fotografías digitales de las verrugas plantares y estas fueron evaluadas por dos profesionales que estaban ciegos a la asignación del tratamiento, en caso de no existir fotos, la evaluación a ciegas se llevó a cabo en persona.

Las reacciones adversas ocasionadas fueron debidas principalmente a la crioterapia: dolor, ampollas, cicatrices, irritación de la piel, pigmentación de la

piel y costra (Bruggink y col, 2010), mientras que en el estudio de Cockayne y col. 2011, se registraron bastantes efectos adversos, de los cuales solo dos fueron debidos al tratamiento; ampollas más grandes de lo esperadas causadas por crioterapia.

No hubo diferencias significativas en la efectividad de los tratamientos a pesar de haber usado diferentes concentraciones de SA.

Bruggink y col. 2010, para verrugas plantares, no encontraron relevancia clínica entre la crioterapia, el ácido salicílico y la actitud expectante después de 13 semanas, al igual que Cockayne y col. 2011, que concluyeron que tanto el ácido salicílico como la crioterapia constituyen tratamientos igualmente efectivos para las verrugas plantares.

Los resultados obtenidos en los estudios cuyos objetivos no eran determinar la eficacia de la crioterapia y el SA, fueron que el tipo de VPH influencia el curso natural y la respuesta al tratamiento de las verrugas plantares, constituyendo las verrugas plantares causadas por VPH tipo 1, verrugas de curso natural favorable y las causadas por VPH tipo 2/27/57, verrugas persistentes, por lo que las pruebas de VPH optimizan potencialmente el tratamiento de verrugas (Bruggink y col. 2013) y que la preferencia de los pacientes en relación al tratamiento, no afectó en las tasas de curación ni a la adherencia al tratamiento (Cockayne y col. 2012).

Ácido salicílico combinado frente a otros tratamientos

Se incluyeron cinco ECCA, con un total de 614 participantes. Estos estudios eran muy variados entre sí, con una característica común: todos incluían SA en el tratamiento.

El rango de edad de los pacientes fue muy amplio, incluyendo tanto niños como adultos e incluso un estudio trató con exclusividad el tratamiento de verrugas plantares en niños.

A pesar de las diferencias, los estudios demostraron una eficacia más alta de los tratamientos farmacológicos frente a los físicos.



TABLA 6. Características de los estudios incluidos en Ácido salicílico combinado VS otros tratamientos

Autores y año	Objetivo	Lugar	Número de pacientes	Edad	Tratamientos	Duración	Resultados observados
Stefanaki y col. 2016	Combinar imiquimod con SA al 15% en zonas palmares y plantares para aumentar su penetración a través del epitelio.	Atenas, Grecia	86	De 2 a 12 años	Crioterapia o imiquimod al 5% en combinación con SA al 15%.	3 meses	Imiquimod 5% como monoterapia o en combinación con SA constituye una forma segura de tratamiento de verrugas en niños y es igualmente efectivo o más que la crioterapia.
Kacar y col. 2012	Comparar la eficacia de CPS tópico y la crioterapia en el tratamiento de las verrugas plantares.	Turquía	26	De 18 a 51 años	CPS tópico o crioterapia.	10 semanas	CPS tópico es más eficaz que la crioterapia en verrugas plantares.
Ghonemy. 2017	Comparar la eficacia de la cantaridina al 1% combinada con resina de podofilina al 20% y SA al 30% o láser Nd: YAG de larga pulsación en el tratamiento de verrugas plantares recalcitrantes.	Zagacig, Egipto	30	Edad media de (35 ± 10.2) y (34 ± 9.8)	CPS tópico o láser Nd: YAG de larga pulsación.	8 meses	CPS tópico es seguro y eficaz, representando una modalidad terapéutica prometedora frente al láser Nd: YAG de larga pulsación en el tratamiento de verrugas plantares recalcitrantes.
Bruggink y col. 2015	Examinar la eficacia del MCA en pacientes con verrugas comunes o plantares.	Región de Leiden, Países Bajos	415	A partir de 4 años	MCA al 76% o crioterapia con SA al 40%	13 semanas	Para las verrugas plantares la aplicación de MCA, puede ser preferible a la crioterapia con SA basado en la eficacia comparable, en menor dolor y agobio causado.
Steele y col. 1988	Hacer una comparación de la eficacia y la tolerancia del MCA combinado con SA al 60% y el placebo para el tratamiento de verrugas plantares y determinar si la curación estaba asociada a una respuesta inmune.	Belfast, Reino Unido	57	A partir de 7 años	Cristales de MCA con SA al 60% o placebo (cristales de sulfato de sodio y ungüento emulsionante).	6 semanas	MCA con SA al 60% es un tratamiento más efectivo que el placebo para las verrugas plantares. También se demostró que un aumento de los anticuerpos no es necesario para la curación.

Todos los ECCA menos uno, presentaron una calidad dudosa (tabla 7), ya que a pesar de cumplir con dos requisitos, la muestra de los pacientes era inferior a 100 en todos menos en la ya mencionada excepción, sin embargo, fueron incluidos ya que aunque el número de pacientes fuera reducido, estos sumaban un número de verrugas considerables. El enmascaramiento tampoco fue tenido en cuenta: en este caso, sólo uno (Steele y col. 1988), cumple con esta característica.

TABLA 7. Calidad de los estudios sobre Ácido Salicílico combinado o como monoterapia VS otros tratamientos

REFERENCIA	PUNTUACIÓN
Stefanaki y col. 2016	2
Kacar y col. 2012	2
Ghonemy. 2017	2
Bruggink y col. 2015	3
Steele y col. 1988	2

En estos estudios, nos encontramos ante tratamientos muy variados tales como, imiquimod, MCA, CPS tópico, SA, crioterapia o láser, en diferentes concentraciones, combinaciones o frecuencias de aplicación.

El primer estudio que vamos a comentar es el de Stefanaki y col. 2016, en el que se trataron verrugas cutáneas tanto comunes como plantares, en 86 niños. Los tratamientos que se compararon fueron la crioterapia y el imiquimod al 5% combinado con SA al 15%. El primer grupo fue sometido a crioterapia cada dos semanas durante 3 meses, se llevaba a cabo por un médico mediante una pistola pulverizadora. El segundo grupo fue sometido al tratamiento con

imiquimod al 5% diariamente durante 6-10 horas, 5 días a la semana durante 3 meses y al terminar el día debían aplicar SA al 15%. El estudio comenzó con un número de 100 pacientes pero se perdió el seguimiento de 13 del grupo de imiquimod y 1 de crioterapia, lo cual fue estadísticamente significativo. No se observaron efectos adversos importantes en ninguno de los grupos, aunque los niños del grupo de la crioterapia refirieron dolor.

Para verrugas plantares demostró ser igual de efectivo o más el imiquimod con SA que la crioterapia.

Respecto al ensayo realizado por Kacar y col. 2012, encontramos 26 pacientes con un total de 134 verrugas que fueron tratados aleatoriamente con crioterapia o con CPS (1% cantaridina, 5% podofilotoxina y 30% SA), ambos tratamientos fueron repetidos cada dos semanas durante un máximo de cinco sesiones. El nitrógeno líquido se aplicó con un spray con un solo ciclo de congelación-descongelación y el CPS tópico se aplicó con algodón. 12 pacientes (59 verrugas) fueron asignados al grupo de crioterapia y 14 (75 verrugas) al de CPS tópico, de este primer grupo solo 5 lograron la curación y los demás fueron reconducidos al segundo grupo, en el cual hubo un 100% de curaciones. Los efectos adversos experimentados fueron dolor (con más frecuencia por crioterapia), ampollas y ampollas hemorrágicas (con más frecuencia por CPS). Los resultados en este caso fueron favorables para el CPS que demostró una efectividad total frente a la crioterapia.

El siguiente estudio, llevado a cabo por Ghonemy. 2017, quiso comparar la eficacia de la cantaridina al 1% combinada con resina de podofilina al 20% y SA al 30% contra el láser Nd: YAG de larga pulsación (dispositivo cuya emisión

posee una longitud de onda de 1064 nanómetros), en el tratamiento de verrugas plantares recalcitrantes (verrugas de más de dos años de evolución y que habían sido tratadas con al menos dos modalidades de tratamiento), para ello dividió a 30 pacientes en dos grupos de manera aleatoria: un total de 71 verrugas plantares recalcitrantes fueron tratadas con láser y un total de 78 con CPS. En el tratamiento de láser se realizó una sesión mensual, un máximo de 5 sesiones y en el tratamiento con CPS, se realizó una aplicación cada dos semanas en un máximo de 5 sesiones. En la terapia de CPS la tasa de curación fue de un 93% y la mayoría de los pacientes requirieron solo una aplicación, la tasa de curación del grupo de láser fue menor, de un 73%.

Por último, nos encontramos con dos ensayos que compararon MCA en distinta concentración y combinado o no. El primero de ellos comparó MCA al 76% contra la combinación de crioterapia con SA al 40% (Bruggink y col. 2015) y el segundo comparó: MCA con SA al 60% contra placebo (Steele y col. 1988).

En el primer caso mencionado (Bruggink y col. 2015), se incluyeron pacientes a partir de los 4 años de edad con verrugas comunes o plantares. El efecto del tratamiento se valoró en función de las curas totales de las verrugas a las 13 semanas. Los tratamientos asignados se llevaron a cabo de la siguiente manera: para la aplicación tópica de MCA en el grupo de verrugas comunes y plantares, se utilizó MCA al 76%, se aplicó cada dos semanas hasta que todas las verrugas se curaron completamente. Para la crioterapia combinada con SA en el grupo de verrugas plantares, se aplicaron tres ciclos de congelación y descongelación y se aplicó esta crioterapia, combinada con la autoadministración diaria de un 40% de SA hasta que todas las verrugas estuvieran completamente curadas. La crioterapia combinada con SA mostró la

menor adherencia al protocolo de tratamiento (68/115, 59%); debido a la carga que suponía el tratamiento, como el consumo de tiempo. El dolor fue el efecto secundario más frecuente en todos los brazos de tratamiento. Se encontró una menor proporción de pacientes que informaron sobre dolor en la aplicación de MCA en comparación con la crioterapia: la aplicación de MCA, puede ser preferible a la crioterapia combinada con ácido salicílico, basado en la eficacia comparable y el menor dolor causado.

En el segundo y último caso (Steele y col. 1988), se estudiaron dos variables: en primer lugar, se hizo una comparación de la eficacia y la tolerancia de los cristales de MCA con SA al 60% contra placebo para el tratamiento de verrugas plantares y en segundo lugar, se quiso determinar si el tratamiento o la cura estaba asociado a una respuesta inmune. Para ello se necesitaron un total de 57 pacientes mayores de 7 años. Debido a que el MCA tiene un olor a vinagre, los recipientes que contenían placebo fueron mezclados con un poco de ácido acético para enmascararlo. Como conclusión se obtuvo que MCA con SA al 60% se trata de un tratamiento más efectivo que el placebo para las verrugas plantares, aunque las curas del grupo de placebo fueron más elevadas a las esperadas. También se demostró que un aumento de los anticuerpos no es necesario para la curación, posiblemente factores mecánicos o respuestas inmunitarias mediadas por células, desempeñan un papel en la cura de estas lesiones.

Revisiones sistemáticas

Un total de tres RS fueron recogidas para llevar a cabo esta revisión, con la característica común de que no solo trataban verrugas plantares sino también

comunes e incluso una de ellas (Vakharia y col. 2018) englobaba además molusco contagioso. Nosotros tan solo nos ceñimos a los casos de verrugas plantares.

La primera revisión y la más pequeña, que solo incluyó 20 artículos, fue la de Vakharia y col. 2018, la cual trató de evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con cantaridina tópica para el molusco contagioso y las verrugas plantares, en alguno de estos estudios la cantaridina fue combinada con podofilotoxina y SA, como hemos visto en casos anteriores (CPS). Un total de 1752 pacientes fueron incluidos y finalmente se llegó a la conclusión de que el tratamiento con cantaridina tópica es eficaz, bien tolerado y tiene buena satisfacción, a pesar de esto, tiene un bajo nivel de evidencia en los estudios incluidos. CPS mostró la curación del 100% de las verrugas plantares, a menudo después de una aplicación, lo cual constituye un hallazgo clínico notable y extremadamente relevante, ya que las verrugas plantares son notoriamente difíciles de tratar. Se detectaron 12 reacciones adversas a fármacos diferentes, enumerados en los 20 estudios, las más comunes fueron: dolor, ampollas e hiper/hipopigmentación.

En segundo lugar, la revisión de Harvey y col. 2002, se centró en evaluar la evidencia de la eficacia de tratamientos locales para las verrugas cutáneas. Se revisaron un total de 50 artículos con una gran variedad de tratamientos de los cuales nos centramos en los referentes a verrugas plantares que incluían SA en el tratamiento. Los estudios también fueron muy variados en cuanto a métodos y calidad. Había escasez de evidencia de ensayos aleatorios, controlados con placebo, en los cuales basar el uso racional de los

tratamientos. Sin embargo, se hallaron buenas evidencias de los tratamientos tópicos con SA.

Por último, la última revisión incluida y más extensa, evaluó la eficacia de tratamientos locales para verrugas cutáneas no genitales en adultos y niños sanos e inmunocompetentes. Los tratamientos de los artículos de esta revisión fueron muy variados (constaba de un total de 85 artículos con un total de 8815 pacientes), nos fijamos en los que trataban únicamente sobre verrugas plantares. Se encontraron algunos datos destacables tales como que dos estudios (Bruggink y col. 2010; Cockayne y col. 2011) mostraron que SA es similar en eficacia a la crioterapia para verrugas en los pies, sin embargo en el estudio de Bruggink y col. 2010, ni SA ni crioterapia demostraron ser más efectivos que la actitud expectante. Los ensayos que compararon la crioterapia con placebo no mostraron una diferencia significativa en las curas obtenidas. Ninguno de los tratamientos revisados demostró ser más seguro o más efectivo que el SA y la crioterapia y no se demostró ninguna ventaja sobre el placebo.

DISCUSIÓN

Las verrugas plantares constituyen una infección viral muy común en los pies. A pesar de que muchas de las verrugas plantares se resuelven con el tiempo de manera espontánea, el tratamiento de estas, evita contagios, además de eliminar las molestias y el dolor. Para su tratamiento existen múltiples modalidades de tratamiento tales como ácido nítrico, cantaridina, SA, crioterapia, láser, cirugía...sin embargo, no existe una cura que haya demostrado el 100% de efectividad en todos los casos, por lo que muchas veces se combinan tratamientos o se cambian si no se obtienen resultados óptimos tras la aplicación.

El tratamiento común a todos los artículos y revisiones de esta revisión, el ácido salicílico, se considera un tratamiento de primera línea de actuación en el tratamiento de las verrugas plantares, constituye un método seguro y eficaz, sin embargo, hemos querido comprobar su efectividad frente a otros tratamientos.

El SA tiene una alta eficacia en el tratamiento de verrugas plantares, a pesar de esto, en algunos casos se pone en duda su eficacia ya que en los estudios revisados se utiliza en altos porcentajes, por ejemplo Bruggink y col. 2010 utilizaron una concentración de SA del 40% y Cockayne y col. 2011, del 50% cuando lo habitual es aplicarlo al 15-26%, por lo tanto, es posible que la crioterapia sea un tratamiento superior, contra menores concentraciones de ácido salicílico. Además no encontramos diferencias significativas al utilizar SA en diferentes concentraciones, ya que sus resultados frente a la crioterapia fueron equivalentes. Bruggink y col. 2010, no obtuvieron relevancia clínica del SA y la crioterapia frente a la actitud expectante, lo que pone en duda la efectividad de estos tratamientos.

Por otro lado, la comodidad del tratamiento es importante para la adherencia del paciente al tratamiento. En el estudio de Stefanaki y col. 2016, se registraron 13 abandonos del tratamiento con imiquimod al 5%+AS al 15% por constituir un tratamiento que conlleva una alta participación por parte del paciente. Además el imiquimod con SA demostró ser igual de efectivo o más que la crioterapia, sin embargo, al no ser un estudio controlado con placebo, la resolución espontánea no pudo ser descartada. Al no incluir placebo o actitud expectante en ninguno de sus brazos de tratamiento, la eficacia demostrada por los tratamientos es relativa, esto ocurre en otros estudios incluidos en esta revisión como, Bruggink y col. 2015 o Ghonemy. 2017, los estudios que si

compararon los tratamientos con placebo pudieron demostrar una eficacia absoluta.

La clasificación de las verrugas según el tipo de VPH tratada en el estudio de Bruggink y col. 2013, puede ser importante a la hora de decidir su tratamiento, ya que las verrugas plantares de tipo VPH 1 suelen implicar un curso natural favorable por lo que se podría considerar la actitud expectante como tratamiento, pero los tipos de VPH 2/27/57 constituyen verrugas persistentes en las cuales sería importante actuar.

Un hallazgo notable y relevante clínicamente fue la efectividad proporcionada por la combinación CPS, la cual registró tasas de curación del 100%, a veces después de una sola aplicación (Vakharia y col. 2018) o de un 93% (Ghonemy. 2017).

En cuanto a los tratamientos físicos utilizados en estos ensayos: crioterapia y láser, se ha demostrado que los tratamientos farmacológicos son superiores a ellos al tratarse de CPS, imiquimod o MCA, pero en los estudios de SA frente a crioterapia (Bruggink y col. 2010 y Cockayne y col. 2011) se demostró equivalencia de efectividad, sin embargo, la crioterapia juega con desventaja frente al SA debido al dolor que causa.

CONCLUSIONES

Los tratamientos farmacológicos han demostrado una mayor eficacia frente a los tratamientos físicos al ser combinados entre sí.

A pesar de no haber logrado llegar a la conclusión de cuál es el tratamiento más efectivo (ya que esto depende de varios factores), cabe decir que el SA

combinado con otros tratamientos (CPS), constituye un tratamiento muy efectivo frente a las verrugas plantares, según los artículos analizados.

Tras analizar los estudios y revisiones, hubo algunas limitaciones, como el tamaño de la muestra, la falta de similitud entre los tratamientos o la inclusión en los estudios de verrugas comunes además de las plantares en algunos casos.

Por último, cabe señalar, que es necesaria una mayor investigación y realización de ECCA para obtener resultados más exactos y que además engloben más variedad de tratamientos ya que hoy en día hay tratamientos disponibles para las verrugas plantares, pero hay poca evidencia de buena calidad que respalde su eficacia.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adalatkhah, H., Khalilollahi, H., Amini, N., & Sadeghi-Bazargani, H. (2007). Compared therapeutic efficacy between intralesional bleomycin and cryotherapy for common warts: a randomized clinical trial. *Dermatology online journal*, 13(3).
- Bruggink SC, Eekhof JA, Egberts PF, van Blijswijk SC, Assendelft WJ, Gussekloo J. Warts transmitted in families and schools: a prospective cohort. *Pediatrics*. . 2013;131:928-934. doi: 10.1542/peds.2012-2946
- Bruggink, S. C., Gussekloo, J., Berger, M. Y., Zaaijer, K., Assendelft, W. J., de Waal, M. W., ... & Eekhof, J. A. (2010).

Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: randomized controlled trial. *Cmaj*, 182, 1624-1630.

- Bruggink, S. C., Gussekloo, J., de Koning, M. N., Feltkamp, M. C., Bavinck, J. N. B., Quint, W. G., ... & Eekhof, J. A. (2013). HPV type in plantar warts influences natural course and treatment response: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Journal of Clinical Virology*, 57, 227-232.
- Bruggink, S. C., Gussekloo, J., Egberts, P. F., Bavinck, J. N. B., de Waal, M. W., Assendelft, W. J., & Eekhof, J. A. (2015). Monochloroacetic acid application is an effective alternative to cryotherapy for common and plantar warts in primary care: a randomized controlled trial. *Journal of Investigative Dermatology*, 135, 1261-1267.
- Cockayne, S., Hewitt, C., Hicks, K., Jayakody, S., Kang'ombe, A. R., Stamuli, E., ... & Hashmi, F. (2011). Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. *bmj*, 342, d3271.
- Cockayne, S., Hicks, K., Kangombe, A. R., Hewitt, C., Concannon, M., Thomas, K., ... & Watt, I. (2012). The effect of patients' preference on outcome in the EVerT cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verruca) trial. *Journal of foot and ankle research*, 5, 28.
- Ghonemy, S. (2017). Treatment of recalcitrant plantar warts with long-pulsed Nd: YAG laser versus cantharidin–podophylline resin–

salicylic acid. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 19, 347-352.

- Harvey, I., Sterling, J., & Stark, R. (2002). Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *BMJ*, 325, 461.
- Kacar, N., Taşlı, L., Korkmaz, S., Ergin, Ş., & Erdoğan, B. Ş. (2012). Cantharidin–podophylotoxin–salicylic acid versus cryotherapy in the treatment of plantar warts: a randomized prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26, 889-893.
- Krishna SK, Jethwa AS. Human papillomavirus infections in adults and children. *Am J Epidemiol Infect Dis*. 2013;1:11-19. doi: 10.12691/ajeid-1-2-2
- Kwok, C. S., Gibbs, S., Bennett, C., Holland, R., & Abbott, R. (2012). Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane database of systematic reviews*.
- Sacristán, J. A., Soto, J., & Galende, I. (1993). Evaluación crítica de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)*, 100, 780-787.
- Sánchez Gómez, R., & Flores Olavarría, M. (2016). Revisión bibliográfica sobre la eficacia terapéutica de la crioterapia y el laser en el tratamiento de la verruga plantar provocada por el virus del papiloma humano. *European Journal of Podiatry*, 2, 69-76.
- Schofield J, Grindlay D, Williams HC. Skin conditions in the UK: a health care needs assessment. Centre of Evidence Based Dermatology, University of Nottingham, 2009.

- Shahmoradi, Z., Assaf, F., Al Said, H., Khosravani, P., & Hosseini, S. M. (2015). Topical pyruvic acid (70%) versus topical salicylic acid (16.7%) compound in treatment of plantar warts: A randomized controlled trial. *Advanced biomedical research*, 4.
- Steele, K., Shirodaria, P., O'HARE, M., Merrett, J. D., Irwin, W. G., Simpson, D. I. H., & Pfister, H. (1988). Monochloroacetic acid and 60% salicylic acid as a treatment for simple plantar warts: effectiveness and mode of action. *British Journal of Dermatology*, 118, 537-544.
- Stefanaki, C., Lagogiani, I., Kouris, A., Kontochristopoulos, G., Antoniou, C., & Katsarou, A. (2016). Cryotherapy versus imiquimod 5% cream combined with a keratolytic lotion in cutaneous warts in children: a randomized study. *Journal of Dermatological Treatment*, 27, 80-82.
- Vakharia, P. P., Chopra, R., Silverberg, N. B., & Silverberg, J. I. (2018). Efficacy and safety of topical cantharidin treatment for molluscum contagiosum and warts: a systematic review. *American journal of clinical dermatology*, 19, 791-803.