

Verrugas plantares recalcitrantes: estudio de la respuesta al tratamiento con cantaridina-podofilotoxina-ácido salicílico

Autor: Carlos Javier Álvarez Castro

Tesis Doctoral / 2015

**Directores: Adolfo Bautista Casanovas
Daniel López López**

Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Enfermería y Podología.
Universidade da Coruña



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

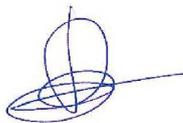
D. Daniel López López, profesor colaborador do Departamento de Ciencias da Saúde, Facultade de Enfarmaría e Podoloxía na Universidade da Coruña.

Informa:

Que a tese de doutoramento “Verrugas plantares recalcitrantes: estudio de la respuesta al tratamiento con cantaridina-podofilotoxina-ácido salicílico”, realizada polo doutorando D. Carlos Javier Álvarez Castro baixo a miña dirección reúne os requisitos de idoneidade e calidade científica necesarios para obter unha resolución FAVORABLE e que, en consecuencia, conta coa miña autorización para ser presentada e defendida públicamente para optar ao Grao de Doutor.

Na súa virtude a través do presente documento, autorizo a presentación no Departamento de Ciencias da Saúde, no que está rexistrado o proxecto de tesis, dando así cumprimento ao disposto no artigo 18.1 do Regulamento de Estudos de Doutoramento desta Universidade (RD 1393/ 2007), aprobado pola Xunta de Goberno na súa sesión de xuño 1999.

E para que así conste aos efectos da súa presentación, asino a presente en Ferrol a 7 de Setembro de 2015.



Asdo. Daniel López López

**LOPEZ LOPEZ DANIEL - DNI
32829276L**

 Firmado digitalmente por LOPEZ LOPEZ DANIEL - DNI 32829276L
Nombre de reconocimiento (DN): c=E5, o=UNIVERSIDAD DE A CORUÑA, ou=certificado electrónico de empleado público, ou=CIENCIAS DA SAUDE, ou=7252, serialNumber=32829276L, sn=LOPEZ LOPEZ, givenName=DANIEL, cn=LOPEZ LOPEZ DANIEL - DNI 32829276L
Fecha: 2015.09.07 16:53:25 +02'00'



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Facultade de Medicina
Hospital Clínico Universitario

c/. San Francisco, s/n.
15782 Santiago de Compostela

D. Adolfo L. Bautista Casasnovas, Profesor Asociado do Departamento de Pediatría da Facultade de Medicina na Universidades de Santiago de Compostela.

Certifica:

Que a tese de doutoramento “Aplicación de la cantaridita-podofilotoxina-ácido salicílico en la verrugas plantares recalcitrantes”, realizada polo doctorando Don Carlos Javier Álvarez Castro Baixo amiña dirección reúne os requisitos de idoneidade e calidade científica necesarios para obter unha resolución FAVORABLE e que en consecuencia, conta coa miña autorización para ser presentada e defendida públicamente para optar ó Grao de Doutor.

E para que si conste aos efectos da súa presentación, asino a presente en Santiago de Compostela a vinteseite de agosto de dous mil quince.

Prof. Dr. Adolfo L. Bautista Casasnovas
Departamento de Pediatría USC.

BAUTISTA
CASASNOVAS
ADOLFO
LAUREANO -

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis D. Adolfo Bautista Casanovas y D. Daniel López López, por su infinita paciencia y por la confianza depositada en mí desde el primer momento al permitirme realizar este Proyecto, pues sin su ayuda no hubiera podido llevarlo a cabo.

A mis compañeros del Departamento de Ciencias da Saude da Facultade de Enfermaría e Podoloxía, gracias a cada uno por los ánimos recibidos y, especialmente, a D. Juan Luis Carballo, por su inestimable colaboración. Gracias de corazón.

A Ana Díaz Bande por la revisión del texto. Gracias.

Y muy especialmente a mi familia, Nieves por soportar con paciencia y cariño todo este tiempo dedicado al estudio. Gracias a mi hijo Brandán, por su ayuda y paciencia. Y, muy especialmente, a mi hijo Xenxo por su tesón, impulso y su gran apoyo y ayuda en la armonización de este proyecto.

Gracias a todos.

“La educación es el arma más poderosa que puedes usar para cambiar el mundo”.(1)

N. Mandela

ÍNDICES

Índice general.

1. RESÚMENES	14
1.1. Resumen.....	15
1.2. Resúmo.....	16
1.3. Abstract.....	17
2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	18
3. MARCO TEÓRICO	21
3.1. Epidemiología de las Verrugas Plantares..	22
3.2. Virus de papiloma humano VPH.	30
3.3. Fisiopatogenia.....	32
3.4. Diagnóstico.	38
3.4.1. Dermastocopia.....	38
3.4.2. Interpretación de la respuesta tisular.....	39
3.4.3. Técnica para la detención viral.	39
3.4.4. Biopsia (standard gold).....	40
3.4.5. Técnica PCR (<i>Polymerase Chain Reaction</i>).....	46
3.5. Diagnóstico Diferencial.....	48
3.6. Tratamientos.	48
3.7. Principios Activos de la fórmula magistral.....	51
3.7.1. Cantaridina.	51
3.7.2. Podophyllum peltatum.	58
3.7.3. Podofilotoxina	61
3.7.4. Ácido Salicílico.....	63
4. OBJETIVOS	68
4.1. Objetivo general.....	69

4.2. Objetivo específico.....	69
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	70
5.1. Ámbito de estudio.....	71
5.2. Tipo de estudio.....	71
5.3. Período de estudio.....	71
5.4. Criterios de Inclusión.....	72
5.6. Aspectos ético-legales.....	72
5.7. Consentimiento informado. (54).....	73
5.8. Equipamiento.....	74
5.8.1. Equipamiento para la biopsia.....	74
5.8.2. Dermatoscopio.....	74
5.8.3. Máquina fotográfica.....	75
6. PROCEDIMIENTO.....	80
7. RESULTADOS.....	88
8. DISCUSIÓN.....	101
9. CONCLUSIONES.....	104
10. BIBLIOGRAFÍA.....	106
11. DIFUSIÓN DE RESULTADOS.....	120
12. ANEXOS.....	122

Índice de tablas.

Tabla 1. Variantes de tratamientos para verrugas.....	20
Tabla 2. Aspectos anatomopatológicos de las verrugas.	24
Tabla 3. Productos genéticos con función individual para infectar célula huesped.	31
Tabla 4. Propiedades de los virus humanos.....	32
Tabla 5. Regiones del genoma de VPH	34
Tabla 6 .Sustancias de uso tópico.....	49
Tabla 7. Estudio clínico de la cantaridina en verruga vulgar (28).	50
Tabla 8. Características de la Cantaridina.	55
Tabla 9 .Taxonomía del Podphyllumpeltatum	60
Tabla 10. Características de la podofilotoxina.....	62
Tabla 11. Familia de salicáceas: Salix y Populus.....	65
Tabla 12. Características del Ácido Salicílico.....	66
Tabla 13. Escala Wstminster,.....	78
Tabla 14 Estadísticos descriptivos.	89
Tabla 15. Sexo.	90
Tabla 16. Tabla de diagnósticos resultantes.	92
Tabla 17. Localización.....	93
Tabla 18. Tratamientos previos.	95
Tabla 19. Número de aplicaciones.	97
Tabla 20. Curación.....	98
Tabla 21. Escala visual analógica	99

Índice de figuras.

Figura 1. Verruga en mosaico.	27
Figura 2. Verruga plantar. Obsérvese la pérdida de continuidad de dermatoglifos.....	28
Figura 3. Hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis. Aspecto histológico de una verruga. (16).....	29
Figura 4. VHP (12) Representación (izquierda), Microscopio Electrónico (derecha). Autor: Unknown photographer/artist Source: Laboratory of Tumor Virus Biology - NIH-Visuals Online# AV-8610-3067	30
Figura 5. Ciclo de proliferación durante la queratinización de la epidermis(23)	33
Figura 6. Piel (17).....	35
Figura 7. Función células. Normales/Infectadas (16)	35
Figura 8. Replicación partículas VPH (16).....	36
Figura 9. Localización en el epitelio escamoso de las principales etapas del ciclo vital del VPH. Imagen tomada (18) Citado en artículo (19)	37
Figura 10. Progresión de la infección VPH (15).	38
Figura 11. Termociclador para PCR.....	47
Figura 12. <i>Lytta vesicatoria</i> (fases)	51
Figura 13. <i>Lytta vesicatoria</i> (insecto).....	52
Figura 14. La Cantárida en su medio.	53
Figura 15. Fórmula estructural de la Cantaridina.	56
Figura 16. Podofilo, rizomas flores y raíces. <i>Podophyllum peltatum</i> en el USDA PLANTS Database	60
Figura 17. Fórmula estructural Podofilotoxina	62
Figura 18. Fórmula estructural del Ácido Salicílico.....	64
Figura 19. Uso del dermatoscopio.....	75
Figura 20. Ejemplo de técnica fotográfica “cross-polarized”	77

Figura 21. Verruga plantar recalcitrante	81
Figura 22. Verruga en mosaico	82
Figura 23. Verrugas con formación de ampollas	83
Figura 24. Drenaje con el bisturí y eliminación de la verruga.	84
Figura 25. Eliminación total de la lesión y limpieza de esta.	85
Figura 26. Resolución del proceso.	86
Figura 27. Escala de evaluación VAS	87
Figura 28. Gráfico de distribución por sexo.	90
Figura 29. Gráfico de distribución por edad.	91
Figura 30. Gráfico de diagnóstico.	92
Figura 31. Gráfico de localización.	93
Figura 32. Gráfico de duración de la lesión.	94
Figura 33. Gráfico de tratamientos previos.	96
Figura 34. Gráfico de número de aplicaciones.	97
Figura 35. Gráfico de la escala visual analógica	100

Abreviaturas.

VPH Virus del papiloma humano.

CSP Cantidad suficiente para.

PCR Reacción en cadena de la polimerasa. Por sus siglas en inglés "*Polymerase Chain Reaction*".

1.RESÚMENES

1.1. Resumen

Objetivo: Determinar si la aplicación de la cantaridina-podofilotoxina-ácido salicílico es un tratamiento eficaz y seguro para el tratamiento de las verrugas plantares recalcitrantes.

Material y Métodos: Un total de 75 pacientes de edad media 21.35 años que presentaban verrugas plantares recalcitrantes participaron en el estudio. El tratamiento consistió en aplicar 1 o 2 sesiones de la formulación magistral compuesta por 1% cantaridina, 5% podofilotoxina, y 30% ácido salicílico (CPS), con un intervalo entre cada aplicación de cuatro semanas.

Resultados: En el tratamiento y su posterior seguimiento durante seis meses, se observó erradicación completa de las lesiones en los 75 pacientes, 54 (62,9 %) requirieron una sola aplicación de la solución y 21 (26,9 %) dos aplicaciones, sin presentar efectos secundarios.

Conclusiones: El tratamiento tópico mediante la formulación magistral es seguro, eficaz y una prometedora modalidad terapéutica, cuando se aplica en verrugas plantares recalcitrantes.

1.2. Resumo

Obxectivo: Determinar se a aplicación de ácido salicílico cantaridina-podofilotoxina é unha forma eficaz e segura para o tratamento de verrugas plantares recalcitrante.

Material e Métodos: Un total de 75 pacientes de 21.35 de media de idade que se presentan con verrugas plantares recalcitrantes no estudo. O tratamento consistiu na aplicación de 1 a 2 sesións da composición cantaridina composto de 1% a 5% de Podofilotoxina, e 30% de ácido salicílico (CPS), cun intervalo entre cada aplicación, durante catro semanas.

Resultados: O tratamento e seguimento por seis meses, a erradicación completa das lesións foi observada en pacientes 75, 54 (62,9%) precisaron dunha aplicación da solución e 21 (26,9%) dúas aplicacións, sen presentar efectos secundarios.

Conclusións: O tratamento tópico probado resulta seguro, eficaz e prometededor como modalidade terapéutica, sendo aplicado para as verrugas plantares recalcitrantes.

1.3. Abstract

Objective: To determine if the application of cantharidin-podophyllotoxin-salicylic acid is an effective treatment and safe for the treatment of warts Plantar recalcitrant. **Material and methods:** A total of 75 patients of middle ages 21/34 presenting warts Plantar recalcitrant participated in the study. The treatment consisted of applying 1 or 2 sessions composed of 1% brilliant formulation cantharidin, 5% podophyllotoxin, and 30% salicylic acid (CPS), with an interval between each application four weeks.

Results: The treatment and its subsequent follow-up for six months, was observed complete eradication of lesions in the 75 patients, 54 (62,9 %) required two applications, a single application of the solution and 21 (26,9 %) without any side effects.

Conclusions: Topical treatment through the masterful formulation is safe, effective and a promising therapeutic modality when applied to warts plantar recalcitrant.

2.PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Las verrugas son infecciones víricas muy comunes de la piel. Son causadas por el virus del papiloma humano (VPH) que representa un gran grupo de virus de más de 100 tipos diferentes; estos virus infectan tanto a la piel como a las mucosas.

A menudo estas afecciones son una frustración para los médicos y para los pacientes, afectando a la calidad de vida de mismos, causando temor y frustración por la persistencia y recurrencia de dichas lesiones.

En general estas infecciones son refractarias a muy diferentes tratamientos y pueden persistir durante décadas, de ahí que se definan como *verrugas recalcitrantes*, cuando persistan más de dos años y hayan sido sometidas a dos o más modalidades de tratamiento.

En la actualidad, no hay una cura para la infección por el VPH, teniendo la terapia actual por objeto la eliminación de signos y síntomas, puesto que no existe un tratamiento eficaz para todos los pacientes que las padezcan, a nivel general, y en los pies, de manera especial.

La recurrencia suele estar presente en la mayoría de los tratamientos siendo el algoritmo terapéutico muy variado, relacionado habitualmente con la cirugía, la electrocoagulación, crioterapia con nitrógeno líquido, aunque en la mayoría de los casos se emplean agentes tópicos.

Tabla 1 Variantes de tratamientos para verrugas.

Quirúrgicos	Físicos	Químicos	Antivirales	Medicament	Alternativos
Cirugía Clásica	Crioterapia	Álcalis	Retinoides	Interferón	Homeopatía
Curetaje	Terapia Hipertérmica	Nitrato de Plata	5-Fluracido	DNCB	Remedios caseros
Electrocirugía.		Ácidos	Meteomina	Cidofovir	Acupuntura
Cirugía laser		Glutaraldehido	Bleomicina	Cimetidina	Hipnosis
		Podofilino	Otros	Imiquimod	
		Cantaridina		Otros	

La no existencia de estudios controlados centrados específicamente en el tratamiento de las verrugas y menos en las verrugas plantares , pone de relieve la necesidad de realizar investigaciones en este campo; aunque; recientemente, se informa que el tratamiento tópico de una formulación magistral compuesta por cantaridina, podofillotoxina y ácido salicílico, presenta una tasa de curación muy elevada.

En base a estos antecedentes, es posible que esta formulación magistral aplicada tópicamente pueda ser un tratamiento eficaz y seguro para las verrugas plantares recalcitrantes.

3.MARCO TEÓRICO

3.1. Epidemiología de las Verrugas Plantares.

Las verrugas son lesiones queratósicas, exofílicas y circunscritas producidas por la proliferación de una epidermis infectada por un virus del papiloma humano; pueden ser únicas o múltiples y su morfología puede ser muy diferentes, dependiendo de su topografía.

Esta lesión plantar afecta al tejido epidérmico en forma de tumoración benigna y circunscrita. Además, constituye este tipo de lesión una de las infecciones más frecuentes en el pie, siendo la tasa anual del 11,45% de la población. El 65% se produce en edades comprendidas entre los 5 y 20 años, siendo su frecuencia más alta entre los 13 y 14 años.(2) Las verrugas plantares, con frecuencia, son refractarias a cualquier pauta de tratamiento y pueden perdurar durante décadas en adultos.

El tratamiento por parte del mismo paciente, en caso de adultos o niños a su cargo, y el tratamiento por profesionales no especializados o sin experiencia en el manejo de las verrugas, puede agravar el cuadro y como resultado las expectativas de cura o erradicación de estas lesiones es cada vez más pesimista por parte del paciente. Se ha de tener presente que en los humanos el VPH actúa como un antígeno débil con una respuesta inmunológica muy limitada. (3)

Se ha establecido por numerosos científicos las relaciones empíricas de las enfermedades de la piel y las situaciones estresantes, siendo la dermatitis atópica y la psoriasis las patologías dermatológicas más relacionadas.(4)

Se desarrollaron diferentes escalas validadas que cuantifican el estrés emocional de las personas relacionado con enfermedades de la piel, dado que estos estados de estrés y ansiedad probablemente causen cambios neuroendocrinos y del sistema nervioso autónomo, que deben ser investigados más intensamente para establecer su papel como modificadores de la respuesta inmunológica.(5)(6)

Se definen como verrugas recalcitrantes aquellas que han persistido durante más de dos años o después de al menos dos modalidades de tratamiento. A menudo estas afecciones son una frustración tanto para los pacientes como para los médicos (7) (8) toda vez que afectan a la calidad de vida del paciente, causando vergüenza ante el temor de la evaluación negativa de los demás, así como decepción por la persistencia y recurrencia de las mismas.(9) (10).

Estas afecciones ya eran conocidas por los griegos y los romanos. Finalizando en siglo XIX se demostró que el papilomavirus es muy específico de la especie humana, cuando se inyectó extractos de verrugas humanas, produciendo verrugas en seres humanos.

En 1907 Ciuffo(11) propuso una etiología vírica, cuando demostró la transmisión de verrugas utilizando un filtrado libre de células. El agente causal, un pequeño virus ADN, fue aislado por primera vez en 1949 por Straus y sus ayudantes. El término de *papova virus* fue acuñado en 1960 por Joseph Melick, basándose en las iniciales de PApiloma, POlioma y virus VAcuolizante. En el año 2009 el Comité Internacional de Taxonomía Vírica

(ICTV), en su última clasificación, establece una única familia para los Papilomavirus, en donde se encuadran todos los genomas del VPH.(12).

El VPH pertenece a la familia *Papovaviridae* (13) contiene dos géneros: *papilomavirus* y *miopapovavirus*. Infechan a la piel y a las mucosas (14) y producen lesiones crónicas, verrugas, condilomas, epidermodisplasias y neoplasias. Tiene una distribución geográfica cosmopolita, siendo de los tipos con carácter de alto riesgo oncogénico; el VPH-16 y VPH-18 son los que presentan una distribución más generalizada.

La transmisión de estos virus es por contacto directo de piel y mucosas y de forma vertical de madre a hijo. Como factores de riesgo se considera el uso de baños públicos, piscina, vestuarios y la presencia de pequeñas lesiones en la piel, como pueden ser: abrasiones, pequeños cortes, maceración, o defectos de la integridad de la piel debidos a micro traumatismos de repetición secundarios a problemas biomecánicos en el pie.(15).

Tabla 2 Aspectos anatomopatológicos de las verrugas.

Hiperqueratosis: aumento de la queratina u ortoqueratina

Paraqueratosis: queratinización de células del estrato córneo conservando el núcleo.

Acantosis: hiperplasia del estrato de Malpighio

Papilomatosis: proliferación de los clavos epidérmicos con hiperplasia de las papilas dérmicas.

Grandes grupos de gránulos queratohialinos y células vacuoladas grandes con núcleos redondeados, intensamente basófilos rodeados por una zona clara en el estrato superior de Malpighi y en la capa granulosa.

Estas lesiones en la piel son manifestaciones clínicas del virus del papiloma humano VPH, que se observan como neoformaciones verrucosas y que reciben el nombre de verrugas, que pueden ser de cuatro tipos: verruga vulgar, verrugas planas, verrugas plantares y condilomas acuminados.

La verruga vulgar, se presenta como un tumor prominente y redondeado y con una superficie áspera y rugosa que crecen gradualmente, haciéndose más gruesas con papilas y de color pardo negruzco. Los tipos de virus más frecuentes de la infecciones de este tipo de verrugas, son los tipos 1, 2, 4, y 7.

Las verrugas planas, son lesiones de 1 a 3 mm lisas y ligeramente elevadas, suelen ser múltiples y numerosas. Se pueden agrupar en cara, cuello, muñecas y rodillas y se pueden confundir con lentigos. Etiológicamente los Virus del Papiloma Humano VPV con los que se relaciona con más frecuencia son los VPH tipos: 3, 10, 25 y 41.

Las verrugas Myrmecia: fueron descritas por Lyell y Miles (16), que las denominaron myrmecia (hormiguero) por el nombre adoptado por Celsus, siendo responsable el VPH tipo 1. Estas lesiones son profundas de aspecto en cúpula, que están a menudo inflamadas y son dolorosas a la presión. Bajo la superficie son más voluminosas de lo que puede parecer por su aspecto superficial. Se presentan en manos y plantas de los pies. Histológicamente se caracterizan por cuerpos de inclusión eosinófilicos, que son intracelulares y extracelulares y que aumentan de tamaño cuanto más cerca están de la superficie.

Se trata de infecciones frecuentes, siendo la tasa anual del 11,45% de la población. El 65% se produce en edades que van de los 5 a los 20 años. Siendo su pico más alto a los 13-14 años. En adultos se asocia en muchos casos a depresión inmunológica. Un 50% de los trasplantados desarrollan una verruga en los cinco años siguientes al trasplante. (2)

Las verrugas *plantares* son lesiones solitarias que se localizan habitualmente en la planta del pie, en superficies de presión, cabezas de los metatarsianos, dedos de los pies y talón aunque, ocasionalmente, se pueden presentar en los laterales de los dedos así como en el dorso del pie. Esta circunstancia determina el crecimiento exofítico, endofítico o endo-exofítico. Miden alrededor de 2/3 mm a un centímetro, se presentan como proliferaciones queratósicas ligeramente elevadas que se observan como callosidades; estas cuando se deslaminan se aprecia un halo periférico que encapsula la verruga. La vascularización es vertical, de sangrado puntiforme y pérdida de continuidad de los dermatoglifos, se acompañan de dolor a la presión lateral, "signo del timbre". Un signo que facilita su diagnóstico es la presencia de pequeñas formaciones negras (manchas hipercrómicas) en su interior (signo de Darier), que corresponden a la vasodilatación de los capilares.



Figura 1 Verruga en mosaico.

Con frecuencia, se observan varias lesiones agrupadas, que se presentan como una sola. Cuando se extirpa la superficie queratósica que las cubre, se evidencian los múltiples núcleos, estos son blandos y están generalmente rodeados por un anillo córneo; a este tipo de presentación se le denomina verruga en *mosaico*, y su crecimiento suele ser más en extensión que en profundidad y son generalmente asintomáticas.

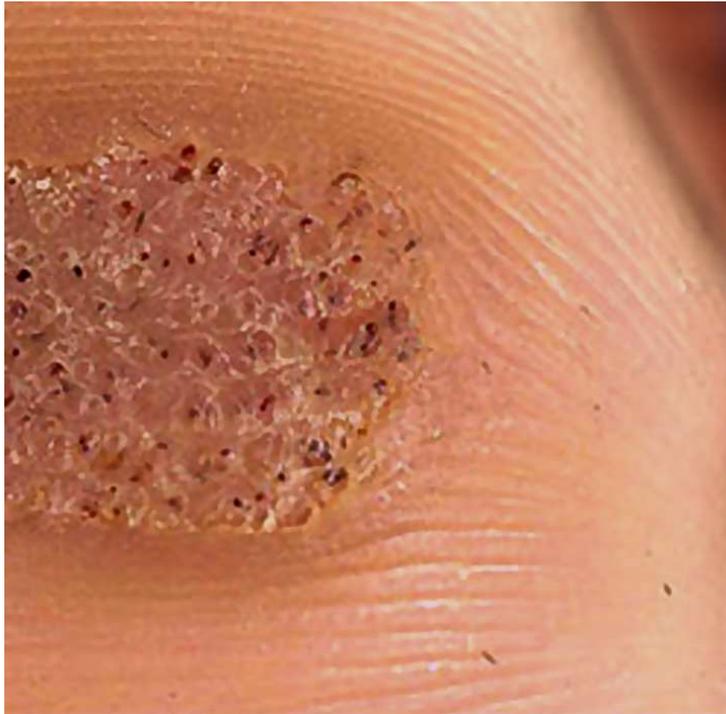


Figura 2 Verruga plantar obsérvese la pérdida de continuidad de dermatoglifos.

Las verrugas son lesiones hiperplásicas de la epidermis de etiología infecciosa y que cursan con cuatro patrones macro-microscópicos:

- **Acantomatoso:** engrosamiento epidérmico con mayor o menor fusión de las crestas interpupilares.
- **Papilomatosos:** elongación exo/endofítica de las crestas con crecimiento exagerado de las papilas dérmicas.
- **Condilomatoso:** engrosamiento y elongación irregular y amelonada de las crestas, haciendo relieves sobre la superficie epidérmica.
- **Infundibular:** crecimiento endofítico crateriforme de la epidermis en forma de infundíbulos foliculares pilosos.

El estudio histológico, muestra acantosis, elongación de las papilas dérmicas, presencia de células vacuoladas con núcleos densos y arrugados y con cuerpo de inclusión basófilos compuestos por partículas virales y inclusiones eosinófilas de queratina anormales en las capas superficiales de la piel (coilocitos)(17)

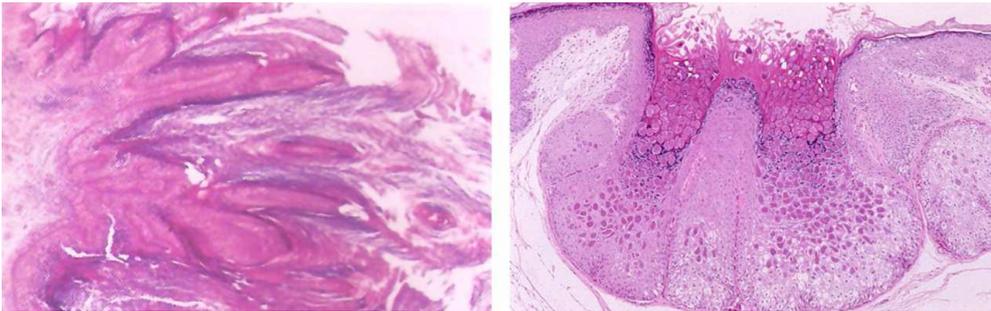


Figura 3 Hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis. Aspecto histológico de una verruga. (16)

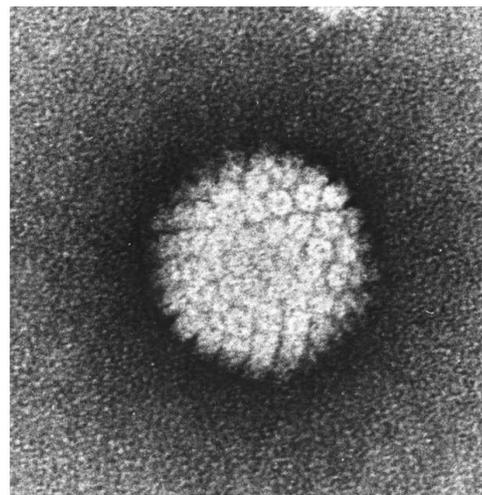
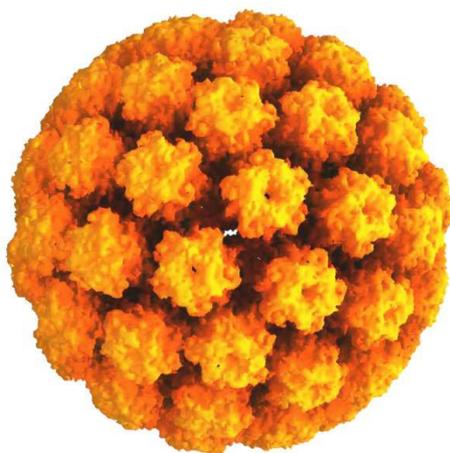
Un buen examen clínico nos va orientar en el diagnóstico. Algunas veces puede necesitarse una biopsia, que revelará una hiperplasia epidérmica que presentara: células vacuoladas además de inclusiones intranucleares e intracitoplásmicas. La presencia del virus se demostrara con técnicas de hibridación del ADN, inmunohistoquímica o por medio de microscopía electrónica.

El diagnóstico diferencial: se hará con las lesiones dermo-epidérmicas como: Psoriasis, Nevus epidérmico verrugoso: excrecencia verrugosa, por lo general congénita y de coloración pardo oscura. Callosidades, helomas, tilomas, miliares, neurofibróticos y vasculares, queratolisis puntata queratosis por radiación , qeratosis arsenical, molusco contagioso, granuloma piógeno,

tumor glómico, epiteloma de células basales, melanoma acral lentiginoso, carcinoma escamoso(18) y enfermedad de Bowen.(19)

3.2. Virus de papiloma humano VPH.

Los papilomavirus tienen 100 genotipos diferentes, que se clasifican en grupos: el grupo A es de localización genital; el grupo B afecta a piel diferente a genitales, manos y pies; el grupo E afecta a piel de manos y pies. Miden alrededor de 55 nanómetros, con ADN biocatenario, capsido de 72 capsómeros, simetría icosaédrica y no tienen envoltura. Están ampliamente distribuidos por la naturaleza. Son parásitos especie-específicos. El VPH, a diferencia de otros virus, no crece en cultivos celulares no permitiendo, por tanto, ensayos antivirales adecuados. En contraposición con otros virus (v. del herpes) que codifican 79 proteínas virales, los VPH codifican tan solo 9 o 10 tipos de proteínas, dificultando el desarrollo de una terapia específica contra



él.(20).

Figura 4 VPH (12) Representación (izquierda), Microscopio Electrónico (derecha). Autor: Unknown photographer/artist Source: Laboratory of Tumor Virus Biology - NIH-Visuals Online# AV-8610-3067

“Los virus son entidades cuyo genoma se replica dentro de células vivas usando su maquinaria de síntesis. Esto determina la formación de elementos especializados (partículas virales que permiten la transferencia del genoma viral a otras células)” (Luria y Darnell 1967)

El virus del papiloma humano (VPH) como hemos visto es un virus pequeño de ADN de doble cadena que infecta el epitelio estratificado. El genoma del VPH contiene 6 genes temprano y 2 genes tardíos. Los genes tempranos están implicados en la regulación y replicación del virus, mientras que los tardíos codifican las proteínas de la “capside”.

Tabla 3 Productos genéticos con función individual para infectar célula huésped.

Proteína viral	Función individual/infección huésped
E1	Inicio del ciclo de replicación del ADN
E2	Regula transcripción-replicación del ADN Regula los E6 y E7
E5	Transformación proteica: interacciona con los receptores de crecimiento
E6 y E7	Transformación tardía
E4	Ruptura del citoesqueleto
L1	Proteína mayor capsular
L2	Proteína menor capsular

Se pueden dividir en aquellos que infectan superficies cutáneas y los que infectan superficies mucosas. (21).

3.3. Fisiopatogenia.

La infección de las células basales por el virus se produce en las barreras externas, en el epitelio escamoso, a través de micro lesiones de los epitelios, sin que hasta el momento se halle identificado al receptor que permita la entrada del VPH a las células basales. Cuando alcanza el epitelio basal, el VPH se une al receptor localizado en el queratinocito, y a través de un proceso de endocitosis, la partícula vírica pierde su capsida y el genoma viral entra en el núcleo de la célula huésped (22).

Tabla 4 Propiedades de los virus humanos

Familia	Genoma*		Virión		
	Masa molecular x10 ⁶ Dalton	Naturaleza	Forma	Tamaño (mm)	ADN-polimerasa
Poxviridae	85-140	Bc,lineal	De ladrillo con envoltura	300 x 240 x 100	+ ¹
Herpesviridae	100-150	Bc,lineal	Icosaédrica	Capside 100-110 Envoltura 120-200	+
Adenoviridae	20-25	Bc,lineal	Icosaédrica	70-90	+
Hepadnaviridae	1.8	Bc,circular ⁵	Esférica con envoltura	42	+ ^{1#}
Polyoma y papiloma vuvuridae	3-5	Bc,circular	Icosaédrica	45-55	-

Parvoviridae	1,5-2	Mc,lineal	Icosaédrica	18-26	-
--------------	-------	-----------	-------------	-------	---

El ciclo vital del VPH se inicia con la infección de la capa basal de las células epiteliales donde el virus por medio de las proteínas E1 y E2 que están asociadas a la replicación y transcripción del ADN viral comienza a infectar la capa basal. Las proteínas E5, E6 y E7 inducen la proliferación de las células basales provocando hiperplasia epitelial. En las capas más superficiales de la epidermis se manifiestan las proteínas L1 y L2 que codifican la cápside y el posterior ensamblaje de las proteínas virales.(23)

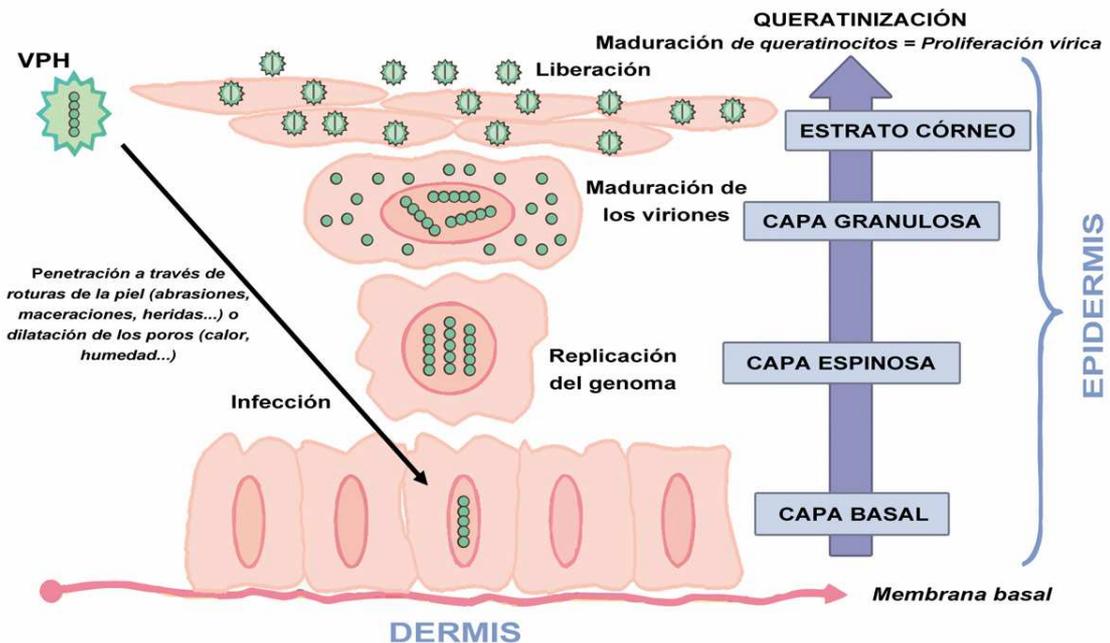


Figura 5 Ciclo de proliferación durante la queratinización de la epidermis(24)

Este ciclo de vida del VHP tiene dos etapas: una productiva y una no productiva. En la etapa no productiva el genoma vírico permanece como un elemento extra-cromosomal. Este proceso se realiza en las células basales del epitelio estratificado en donde el virus replica su ADN y mantiene un número de 50-100 copias del genoma dentro de las células basales. En la división de la célula infectada una de las células hijas permanece en la zona basal del epitelio y la otra célula inicia un proceso de diferenciación dentro en la parte superior del epitelio. El virus necesita y utiliza de la maquinaria replicativa de la célula para la síntesis del ADN vírico. En la etapa productiva el genoma vírico aumenta el número de copias presentes en la célula.(25). El período de incubación del virus es de 50 a 150 días. A partir de este momento el virus puede seguir de dos maneras: (26)

- a) Permanecer en estado latente, sin producir infección.
- b) Producir alguna infección.

Tabla 5 Regiones del genoma de VPH

Región	Genes
Región temprana (E; de early)	E1, E2, E5, E6, E7.
Región tardía (L de later)	E4, L1, L2
Región larga control	LCR (long control región)

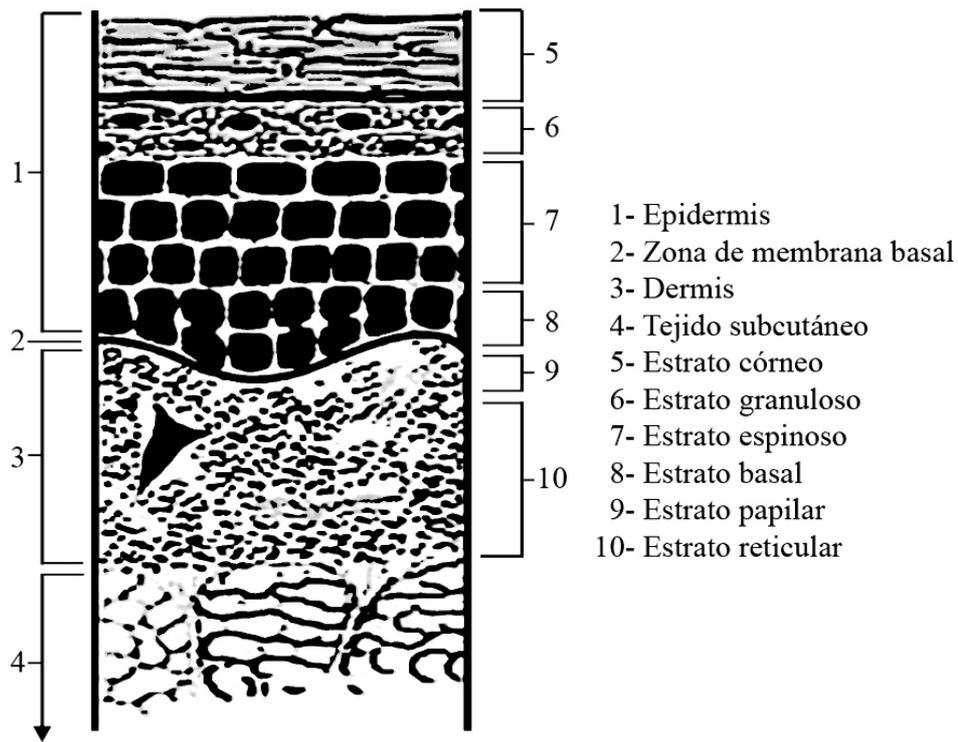


Figura 6 piel (17)

	Célula normal	Célula infectada-VPH
Diferenciación ↑	Estrato córneo Sacos de queratina	
	Estrato granuloso Acumulación de gránulos de queratohialina	Síntesis cápside vírica
	Estrato espinoso Síntesis de queratina	Síntesis ADN vírico Inducción promotor tardío
	Estrato basal Síntesis ADN y división celular de células basales	Infección células basales Genoma estado episomal Expresión región temprana

Figura 7 Función células Normales/Infectadas (16)

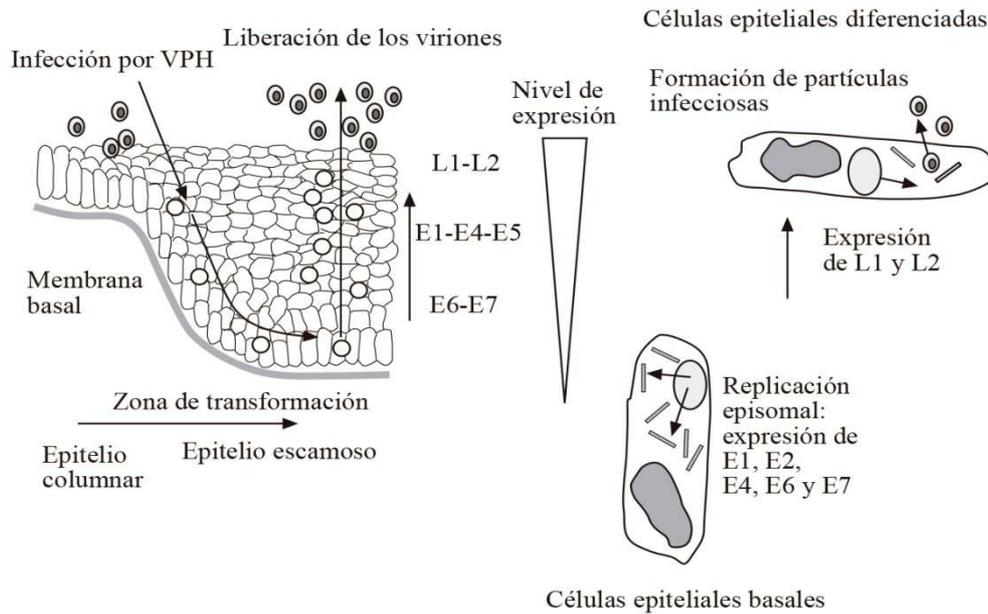


Figura 8 Replicación partículas VPH (16)

Hay un importante infiltrado linfocitario de linfocitos T CD4, produciéndose en la dermis fenómenos trombóticos y hemorrágicos, en la epidermis necrosis y degeneración celular; al invadir el virus la célula basal y al multiplicarse infectando a las células hijas, se altera el estrato espinoso generando *acantosis*, modificándose el estrato granuloso generando paraqueratosis. La modificación del estrato córneo ocasiona hiperqueratosis.

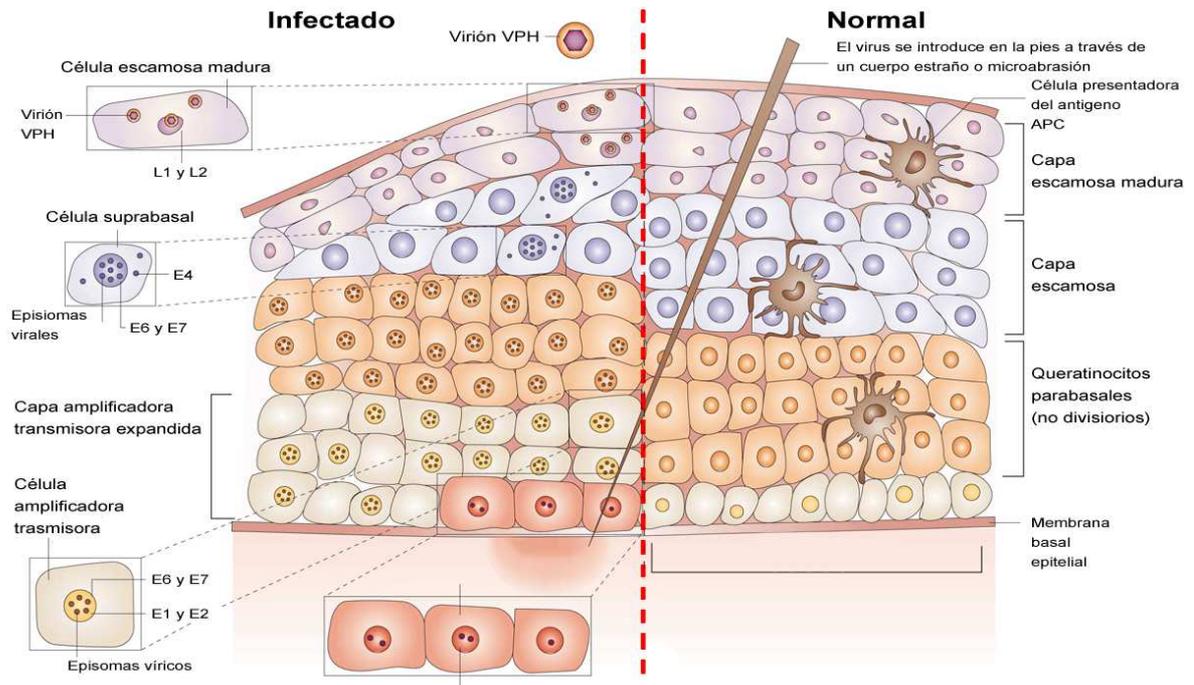


Figura 9 Localización en el epitelio escamoso de las principales etapas del ciclo vital del VPH. Imagen tomada (18) Citado en artículo (19)

Entre los procesos patogénicos que se presentan destaca la hipersensibilidad celular, en la cual, se dan reactivaciones continuas y períodos de latencia, además se pueden presentar transformaciones malignas.

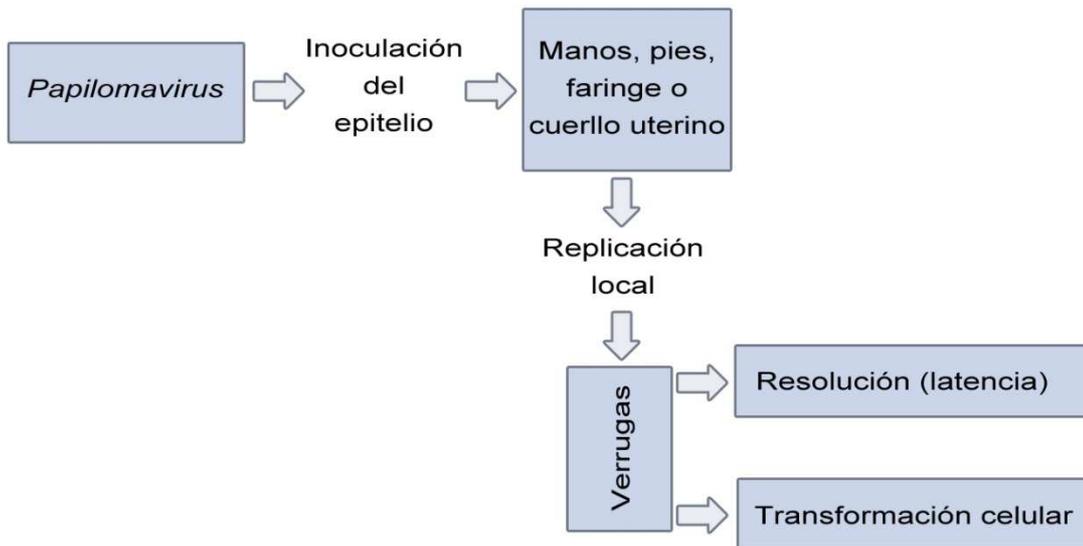


Figura 10 Progresión de la infección VPH (15).

3.4. Diagnóstico.

El diagnóstico se basa en el hallazgo que se encuentre en un buen examen clínico, dependiendo de la localización, distribución, morfología y sintomatología de la lesión que debe de corroborar la impresión clínica inicial. Pueden necesitarse métodos complementarios pues, a veces, este tipo de lesiones se ven enmascaradas por otras que lo dificultan. En caso de ser necesario dispondríamos de los métodos siguientes:

3.4.1. Dermastocopia.

Esta es una técnica no invasiva, que es sencilla y económica, que mejora la precisión del diagnóstico, comparándolo con el examen a simple vista (ver sección 5.8.2 para la descripción del equipamiento).

3.4.2. Interpretación de la respuesta tisular.

A groso modo estas técnicas se fundamentan en el estudio de los cambios en los tejidos, cambios celulares que presentan las lesiones, y se utilizan cuando el diagnóstico clínico es dudoso o cuando las lesiones tienen una evolución muy larga en el tiempo y no responden a los tratamientos.

Se fundamentan en la observación del cambio tisular, que variaran según el tipo de VPH, y se observaran por medio de:

- a) Microscopia óptica.
- b) Microscopia electrónica.

3.4.3. Técnica para la detención viral.

Estas técnicas son muy costosas y complejas, por lo cual se reservan para el estudio del virus y su relación con las diversas patologías con ellos.

Las técnicas de detección viral son:

- a) Amplificación enzimática de secuencias: PCR que es uno de los métodos más específicos y con gran sensibilidad para la identificación específica de los virus.
- b) Técnica inmunoquímica.
- c) Hibridación con sonda – análisis de captura de híbridos para la detección de ácidos nucleicos de VHP.

d) Técnicas de base sólida (inmunoquímicas).

3.4.4. Biopsia (standard gold).

Biopsia en el pie:(27) se efectuará en caso de necesitar evaluación histopatológica, para establecer la correlación entre el informe histopatológico y el cuadro clínico y llegar entre ambos al diagnóstico clínico-histopatológico definitivo. Consiste esta prueba en la toma de una muestra de tejido (*biopsia*) para su estudio. El procedimiento para la obtención de la muestra, en el caso que nos ocupa, será de la piel (epidermis, dermis), dado que las verrugas plantares se asientan en este tejido. La muestra se remitirá a un laboratorio de Anatomía Patológica para su estudio y examen microscópico por un Patólogo.

Atendiendo a la localización de la muestra así como de su extensión y morfología, se considerará la técnica más adecuada.

Tipos de Biopsia de piel.

- Biopsia por Punch.
- Biopsia por escisión/ incisión
- Biopsia por raspado.
- Biopsia con cucharilla de Wolkman.

Antes de la realización de la técnica, se tendrá en cuenta los aspectos siguientes como historia clínica previa, que debe contener:

- Edad, sexo, ocupación antecedente personales, especialmente los alérgicos y familiares.
- Enfermedades que impidan o retrasen la buena evolución de la lesión tratada: compromiso vascular, enfermedades del colágeno, diabetes tipo 1, etc.
- Coagulopatías: problemas de sangrado, aunque las biopsias es una técnica poco invasiva.
- Medicación que toma actualmente el paciente: anti-agregantes, antiinflamatorios no esteroideos, ingesta de vitamina E. (En especial los anticoagulantes orales, AAS, acenocumarol y warfarina), que previa valoración podrán ser retirados por su médico).
- En cuanto a la lesión: localización, tiempo de evolución, morfología, dimensión, cambio de coloración, dolor, sangrado...
- Historia previa de complicación quirúrgica: reacción a anestésicos locales. Complicaciones post-quirúrgicas (hematomas, sangrado, infecciones, etc.). Respuestas vaso-vagales (mareos, desmayos, etc.).
- Infección previa al procedimiento, en caso de haber existido.

- Realización de pruebas complementarias como: radiografía simple, analítica de sangre, que pueden ser muy útiles.
- Se deberá efectuar el consentimiento informado, indicando las ventajas, los inconvenientes y las posibles complicaciones de la técnica.
- Recomendaciones al paciente de las precauciones y medidas necesarias de la herida postoperatoria.

Anestesia.

Los tipos de anestesia serán: de bloqueo de dedos en “H” (técnica de Frost) y piel y el bloqueo local en abanico (bloqueo de campo) para el resto de localizaciones. Algunas veces y debido al dolor será necesario efectuar bloqueos tronculares. La técnica de bloqueo en abanico es una técnica muy usada, pues requiere menos anestésico que la técnica de bloqueo troncular de Frost (para dedos). Esta técnica en abanico se realiza mediante una aguja subcutánea con una inclinación de 30° con respeto al plano de la piel formando un habón anestésico.

El anestésico más usado es la Mepivacaína por sus buenas propiedades farmacocinéticas. Puede acompañarse de Epinefrina, aunque está contraindicada en anestesia que comprometa a dedos por el riesgo de necrosis por vasoconstricción.

Biopsia por raspado.

En el caso de lesiones de piel es una técnica muy útil, pues las lesiones son superficiales, pediculadas, lesiones exofíticas o en lesiones de dermis. Muy adecuada para niños, ancianos, por ser muy rápida, no ser necesaria sutura, y con buenos resultados estéticos.

Por este método de biopsia está indicado para nevus, granulomas piógenos verrugas. Esta biopsia por raspado está muy indicada para verrugas por VPH en el pie. La biopsia por raspado es el método menos invasivo. Este tipo de biopsia nos ayudará a estudiar el genotipo del VHP mediante la PCR (*Polimerasa Chain Reaction*), que amplifica el ADN y obtener copias de fragmentos de ADN.

Para otro tipo de lesiones que comprometan tejidos más profundos, se recurrirá a otras técnicas de biopsias: por incisión/escisión, punch, etc.

Técnica

En la técnica básica, primero se procede a la i) desinfección de la zona de la lesión; ii) anestesia en abanico; iii) estabilización la lesión tensando la piel circundante, para a continuación proceder con iv) la incisión (con una hoja de bisturí del nº 15 o 10 dependiendo del tamaño de la muestra), que se realizará muy poco a poco con el corte en una sola dirección, con el filo del bisturí paralelo al plano de la piel y el corte dirigido hacia arriba para evitar profundizar en la dermis. Por ultimo v) se recogerá la muestra con mucho cuidado para no estropearla y no alterar el buen resultado de la cicatriz posterior.

Existen otro tipo de cuchillas ligeramente convexas y más específicas para la extracción de biopsias de piel.

En 1876, Heinrich y Hans Von Hebra, describen una técnica efectuada por medio de dos cuchillas enfrentadas, estas se usan simultáneamente en direcciones opuestas, recogiendo muestras paralelamente al plano de la piel (27, 28 y 29). Puede existir algo de sangrado, que en ningún momento llegará a ser muy importante, y que se resolverá por compresión mecánica o bien con algún hemostático aplicado localmente.

Para otras lesiones que comprometan tejidos más profundos, se recurrirá a otro tipo de biopsias: por incisión/escisión, punch, etc.

Los riesgos de la biopsia de piel pueden abarcar:

- Cicatriz hipertrófica o formación de queloides.
- Hemorragia e Infección local.
- Dolor.
- Pigmentación cutánea secundaria a la técnica.
- Lesión de nervios que pueda generar disestesia, sensación de hormigueos, etc.

Equipamiento básico.

- Campo quirúrgico.
- Guantes.
- Anestesia.
- Instrumental quirúrgico.
- Material para hemostasia.

3.4.5. Técnica PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

En 1986 K. Mullis inventa y describe este método. Logra la multiplicación *in vitro* de fragmentos definidos de ADN, que revolucionó en poco tiempo las técnicas de la biología molecular y su uso se extendió no solo en la investigación sino también para el diagnóstico clínico. (28).

Se basa esta técnica en la realización de tres reacciones consecutivas a distintas temperatura, que se repiten por ciclos de 20 y 40 veces. (29).

1ª Reacción. Desnaturalización del ADN de doble cadena. La doble hélice del ADN se separa en dos hebras.

2ª Hibridación de los iniciadores a la zona 3' específica de cada una de las hebras. En este paso, y cuando la temperatura ha bajado, se inicia el "apareamiento o *annealing*" en la cual los cebadores o *primers* se unen a las zonas 3' que flanquean el fragmento que queremos amplificar.

3ª Polimerización o elongación del ADN polimerasa que se extiende. En esta tercera etapa se produce la síntesis de una cadena sencilla, mediante la enzima DNA polimerasa, la cual incorpora los desoxinucleótidos fosfato.

Estas reacciones se realizan mediante Termociclador "**Thermo Cycler**", que realiza ciclos en tiempos y temperaturas preestablecidas y programadas.



Figura 11 Termociclador para PCR

3.5. Diagnóstico Diferencial.

El diagnóstico diferencial se realizará con las lesiones dermo-epidérmicas: psoriasis; nevus epidérmico verrugoso; excrecencia verrugosa, por lo general congénita y de coloración pardo oscura; callosidades; helomas; tilomas; miliares; neurofibróticos y vasculares; queratolisis puntata; queratosis por radiación; queratosis arsenical; molusco contagioso; granuloma piógeno; tumor glómico; epiteloma de células basales; melanoma acral lentiginoso; carcinoma escamoso(18) y enfermedad de Bowen.(19)

3.6. Tratamientos.

Actualmente no existe cura para la infección del VPH(30), por lo tanto, la terapia tiene por objeto eliminar los signos y síntomas de estas afecciones, existiendo una carencia de tratamiento único o totalmente eficaz en todos los pacientes que padecen estas lesiones a nivel general y en los pies de manera especial.(31).

La recurrencia de las verrugas recalcitrantes está presente en la gran mayoría de los tratamientos. El abanico terapéutico es variado desde la cirugía, la electrocoagulación, la crioterapia con nitrógeno líquido y la vaporización con láser que se utilizan de manera habitual(32); aunque en la mayoría de los casos se emplean agentes tópicos como: queratolíticos, ácido

salicílico, citotóxicos (podofilotoxina y podofilina) o agentes citostáticos (5-fluoracilo, bleomicina). (33)

Tabla 6 Sustancias de uso tópico

Queratolíticos	Cáusticos	Citotóxicos	Citostáticos
Ácido Retinoico	Nitrato de plata	Podofilina	5-Fluoracilo
Álfahidroxiácidos	Cantaridina	Podofilotoxina	Bleomicina
Ácido salicílico	Á. Tricloroacético		

La literatura referida a los tratamientos de las verrugas plantares es muy amplia (34). En el año 2006 se publicó una revisión sistemática llevada a cabo por Gibbs y col. titulada *Tratamientos tópicos para las verrugas cutáneas*, publicado por la biblioteca Cochrane Plus (35). Analizaron en esta revisión 60 ensayos clínicos controlados que incluían la mayor parte de las terapias empleadas en la actualidad. Los autores de esta revisión indicaron que los estudios revisados eran de una calidad metodológica deficiente y significaban que las pruebas para la eficacia del tratamiento eran, en líneas generales, muy escasas, significando la necesidad de llevar a cabo nuevos estudios sobre el tratamiento de las verrugas con diseños metodológicos más rigurosos y de calidad. Existen, pues, pocos estudios controlados que se centren de una manera específica en el tratamiento de las verrugas y menos en el tratamiento de las verrugas plantares(36). (37).

Tabla 7 Estudio clínico de la cantaridina en verruga vulgar (28).

Reference	Year	Disease	Treatment	N	Design	Protocol	Adverse effects
Kacar et al[24]	2011	Plantar warts	salicylic acid 30%, podophyllin 5%, cantharidin 1% mixture	26	OL	Applied 2x/week for up to 5 treatments	Blistering, bulla, hemorrhagic bulla, pain, PIPA, lymphangitis and lymphedema
Durmazlar et al[33]	2009	Recalcitrant facial flat warts	cantharidin 0.7% solution	15	OL	Applied and wash off in 4-6 hours; repeat every 3 weeks	Ring warts, PIPA, toxic (ingestion), erythema, blistering, secondary bacterial infection
Becerro de Bengoa Vallejo et al[31]	2008	Plantar warts	salicylic acid 30%, podophyllin 5%, cantharidin 1% mixture	144	RC	Debridement before application with occlusive dressing for 48hrs; repeat every 2-3 weeks	Burning, pain, blistering
Lichon & Khachemoune [26]	2007	Plantar warts	cantharidin 0.7% solution	1	CR	Applied with occlusive dressing for 24hrs; repeat every 1-3 weeks	Blistering, pain, scarring, recurrence
Coskey [38]	1984	Plantar warts	salicylic acid 30%, podophyllin 5%, cantharidin 1% mixture	120	OL	Debridement before application for 24 hours; debridement 1 week post-treatment	Bulla, pain, cellulitis
Rosenberg [39]	1977	Verruca vulgaris	cantharidin 0.7%	100	OL	Applied daily until clinical improvement	Well-tolerated
Bock[40]	1965	Palpebral warts	cantharidin 0.7% solution	27	OL	Applied to lesions every 8-10 days for 2-3 treatments	Blistering, pain, pruritus (most common response)
Panzer[28]	1961	Verruca vulgaris	cantharidin 0.7% solution; salicylic acid 40% plaster	46	OL	Applied; debrided two days later	Erythema, burning, pain, ring warts, and blistering
Epstein et al[27]	1960	Digital & periungual warts	cantharidin 0.7% solution	40	OL	Applied once weekly with occlusive dressing for up to 3 treatments	Blistering, pain, ring wart, erythema

Abbreviations: PIPA - post-inflammatory pigmentation abnormality; RC- retrospective cohort; CR- Case Report; OL - open label

Recientemente se ha informado que la formulación magistral compuesta por 1% cantaridina, 5% podofilotoxina y 30% de ácido salicílico tiene una tasa de curación muy elevada (38).

3.7. Principios Activos de la fórmula magistral.

3.7.1. Cantaridina.

La Cantaridina es un compuesto químico vesicante y venenoso que se obtiene de la latosa del ácido cantarídico. Es el constituyente activo de las cantaridas, un coleóptero de la orden Meloidae. “*Lytta Vsicatoria.*”

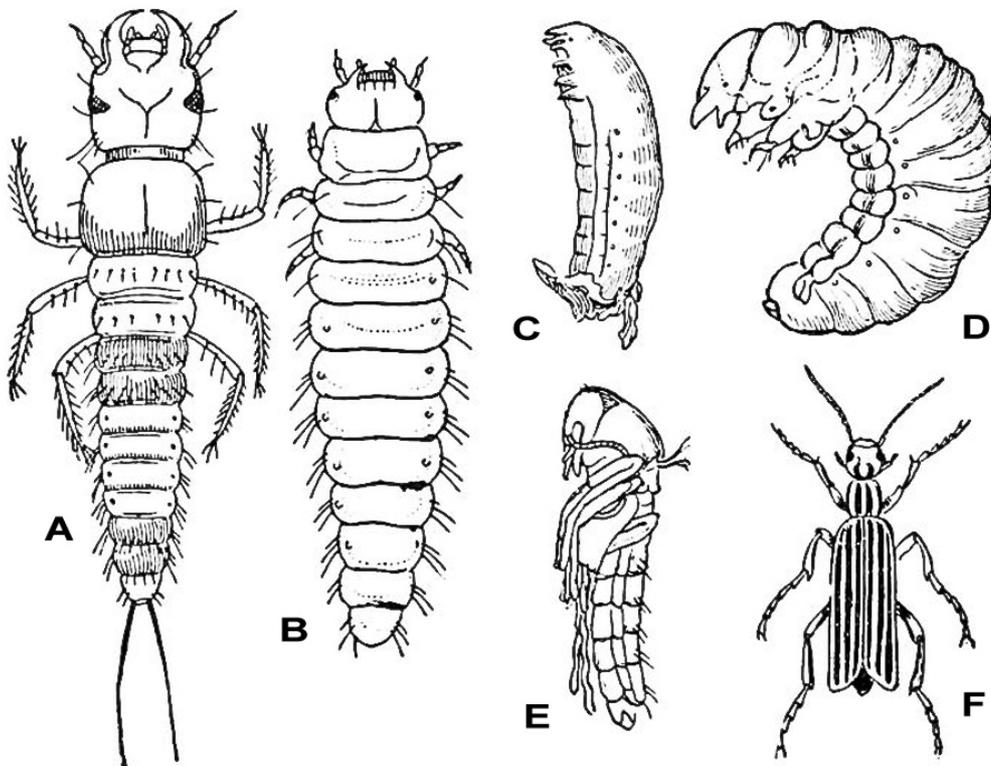


Figura 12 *Lytta vesicatoria* (fases)

Este insecto es de color verde esmeralda metalizado, su tamaño oscila entre los 12 a 22 mm de longitud y entre los 5 a 8 mm de ancho. Se encuentra en ecosistemas cálidos y subtropicales. En Europa su área de asentamiento son las regiones meridionales. En América se conocen más de 250 variedades..



Figura 13 *Lytta vesicatoria* (insecto)

Vive sobre las plantas de las familias: Caprifoliaceas y Oleaceae (Olivos, sauces, fresnos álamos...).



Figura 14 La Cantárida en su medio.

El principio activo de la cantárida es la cantaridina que contiene de él aproximadamente el 1%. Su aplicación sobre la dermis produce erupciones, enrojecimiento, vejigas e irritaciones. Es prácticamente insoluble en agua, se disuelve en 30.000 partes de agua fría y 15.000 partes de agua hirviendo. Por el contrario, tiene una gran solubilidad en aceite. Fue aislada por primera vez por el químico francés Jean Pierre Robiquet (39).

La Cantaridina es un potente inhibidor, específico de las proteínas fosfatasa J (PPI) y 2^a (PP2A). Esta sustancia irritante es ampliamente utilizada para el tratamiento de la verrugas plantares, que actúa a nivel de las enzimas oxidativas mitocondriales, disminuyendo las concentraciones de ATP, causando cambios en las membranas celulares epidérmicas y produciendo acantólisis y formación de ampollas.(40)

El polvo de la cantárida, que se obtiene mediante desecación y triturado, es de color amarillo verdoso con reflejos iridiscentes; su olor es desagradable y su sabor amargo, en contacto con la lengua se puede apreciar su acción

vesicante. Aparte de los efectos vesicantes sobre la piel, tomada por vía oral produce: epigastralgia, náuseas, vómitos y diarrea, afectación de la mucosa del riñón y la vejiga, en donde produce irritación intensa con retención de orina y hematuria.

Sus efectos son conocidos desde la antigüedad, para su uso clínico se parte de las descripciones realizadas por Hipócrates, su poder como vesicante estaba indicado para el tratamiento de úlceras en la piel, por medio de emplastos que se suponía ayudaban a eliminar líquidos perniciosos; también se usaba como máscara para el cabello, en lociones con pequeñas proporciones, indicadas para el tratamiento de la alopecia.

En pequeñas dosis únicamente producía molestias urinarias acompañadas de priapismo, convirtiendo a la cantárida en el afrodisiaco de moda hasta el siglo XVII, cuando cayó en desuso por el gran número de envenenamientos con las consecuencias mortales que producían tales prácticas. Aunque a mediados del siglo XVIII reaparece en Francia con el nombre de “caramelos Richelieu”. Su uso también fue como abortivo, como estimulante (otro de sus efectos es producir insomnio y cierta agitación nerviosa). Directamente el polvo se usaba como veneno, ya que mezclado con la comida puede pasar inadvertida.

La dosis mortal de cantaridina es de 1,5 a 3 mg en polvo o 3,5 gramos en tintura. Sus efectos son muy rápidos con: salivación profusa, disfagia, descamación bucal, vómitos y diarreas y, el más característico, afectación graves del aparato genito-urinario con disuria, hematuria. Posteriormente se

producen contracciones musculares, convulsiones, dilatación de pupilas, vértigos y delirios, la muerte puede ocurrir entre el tercero y octavo día después de la ingestión.

Para su tratamiento se prescribían vomitivos y purgantes que no podían ser nunca oleosos por su gran solubilidad.

Síntesis: se obtiene por lixiviación (procedimiento por el cual haciendo que un líquido determinado atraviese el polvo de una droga, se extrae de esta todos los principios solubles) de la pulverización de cantáridas que posteriormente se lavan con éter o cloroformo, para a continuación mediante desecado, lavado y purificado se obtiene la cristalización de la disolución.

Tabla 8 Características de la Cantaridina.

Fórmula	C ₁₀ H ₁₂ O ₄
IUPAC	2,6 Dimetil-1-4, 10 dioxatriciclo (5.2.1.02,6) decane-3,5-dione
Masa molar	196,2 g/mol
Densidad	1,41 1,41 g/cm ³
Punto de fusión	212°C

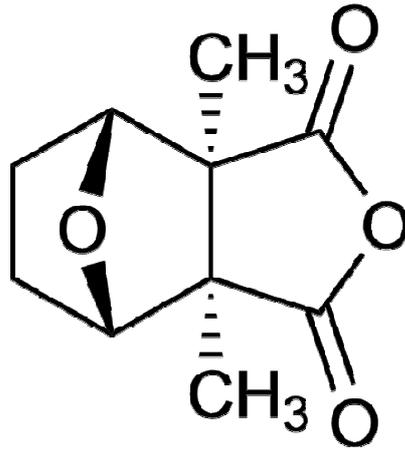


Figura 15 Formula estructural de la Cantaridina.

Aplicación y usos.

En 1959 Stouhgtton y Bagatell,(41) publicaron un estudio sobre los efectos de la cantaridina en piel humana *in vitro* obtenida de amputaciones, demostrando que el polvo de la cantarida producía una interrupción de las conexiones intercelulares entre queratinocitos y epidermis, dando como resultado la formación de una pequeña ampolla (acantólisis) . Al mismo tiempo, Epstein y Kligman (42) realizaron dos estudios en el uso de la cantaridina para el tratamiento de las verrugas; el primero con 113 pacientes con todo tipo de verrugas concluyendo que se trataba de un producto muy eficaz y en el segundo estudio lo hicieron sobre una muestra de 40 pacientes con cantaridina en cura oclusiva en verrugas digitales y periungueales, el 90% del total se resolvieron antes de las cuatro curas.

La conclusión de este estudio fue que el tratamiento era efectivo, cómodo y sencillo, pero abandonaron este al observar que a pesar de ser muy efectivo, producía un gran dolor en los pacientes.

En el ámbito nacional se publicaron varios artículos sobre el uso del compuesto, Sánchez Rodríguez y Col (2003) y Martínez Vélez (2004). En un estudio efectuado en 2008 y publicado por Becerro de Bengoa y colaboradores(43) , a un grupo de 144 pacientes, los autores informaron de una tasa de remisión del 86,6% con una sola aplicación y revisión dentro del primer mes de tratamiento y del 100% de los 138 que completaron el estudio con un máximo de cuatro meses (cuatro aplicaciones).

En la literatura.

Varios autores dejaron referencia descriptiva de la aplicación de la cantárida y sus consecuencias. Gabriel García Márquez en su obra *El general en su laberinto* describe los últimos días de Simón Bolívar en el fragmento siguiente:

“Temiendo una congestión cerebral lo sometió a un tratamiento de *vejigatorios* para evacuar el catarro acumulado en la cabeza. El tratamiento consistía en un parche de cantárida, un insecto caustico... El doctor Révernd le aplicó al general moribundo cinco vejigatorios en la nuca y uno en la pantorrilla. Un siglo y medio después, numerosos médicos seguían pensando que la causa de la muerte del general habían sido los parches

abrasivos, que le provocaron un desorden urinario... hasta dejar la vejiga seca y pegada a la pelvis, como lo comprobó el Dr. Réverend en la autopsia”
G. García M. *El general en su laberinto* Ed. Oveja Negra. Bogotá.1989. (44)

Lorenzo Galiana en su novela *La mosca española*(45) en la que se narra un viaje a principios de siglo XIX, y por esta causa se establece una nueva ruta para el tráfico de la cantaridina.

En la *Violación* de Chester Himes,(46) relato que se sitúa en Paris en los años 1950 en el que cuatro hombres afroamericanos son acusados a cadena perpetua por violar y asesinar a una mujer americana de clase alta que había sido amante de uno de ellos. Esta muerte se sabe desde el comienzo del relato que es debida a la gran ingesta de cantárida.

3.7.2. Podophyllum peltatum.

Podofilo peltatum (47) descrita por *Carlos Linneo*.(48). Planta herbácea perenne de hasta 40 cm. de la familia de las *Berberidaceae*, nativa de los bosques caducifolios del este de Norteamérica. Su nombre genérico deriva del griego de las palabras *pous* y *phylon* que significa hoja, el término *peltatum* es un epíteto latino que significa “como un escudo”. De donde es originario se lo conoce como May Apple. (Manzana de mayo).

Presenta un rizoma de color pardo rojizo, con la superficie lisa o arrugada y nódulos cada 3-5 cm. La fractura es blanquecina. Tiene un tallo bifurcado y

hojas del tamaño de una mano. Las flores son solitarias, blancas y están situadas en las bifurcaciones del tallo, entre las hojas. La raíz de podofilo ya no se utiliza como tal con fines medicinales, sino que se emplea el principio activo debidamente extraído.

A esto tenemos que añadir que es un compuesto de difícil manejo ya que resulta bastante tóxico.

Floración

Dependiendo de la zona geográfica donde habite el podofilo florece entre los meses de mayo y junio. Las partes de la planta que se recolectan con fines medicinales son: la raíz y el rizoma. La recolección tiene lugar en primavera o a finales del verano, cuando la parte aérea de la planta ya se haya marchitado. Se debe almacenar con cuidado para poder conservar sus principios activos. Se presenta disecada y troceada en secciones.

La raíz de la planta ya era utilizada por los nativos, por sus propiedades: catárticas, eméticas y antihelmínticas, así como antídoto para determinado venenos de ofidios.

Ya en el siglo XVIII, eran conocidas sus propiedades antimitóticas. Posteriormente se descubrió su principal principio la *podofilotoxina* y se demostró sus propiedades inhibitoras de la mitosis celular frente a verrugas y otras enfermedades cutáneas.

Su mecanismo de acción es actuando a nivel de replicación celular, similar a otros principios ya conocidos como el la *colchicina* y sus derivados.

Presenta como inconveniente en su aplicación, su gran toxicidad por vía oral

Composición.

Lignanos. Podofilotoxina 20%, alfa peltatina 5%, beta peltatina 10%, dioxipodofilotoxina, 4 dimetil-podofilotoxina.



Figura 16 Podofilo, rizomas flores y raíces. *Podophyllum peltatum* en el [USDA PLANTS Database](#)

Tabla 9 Taxonomía del *Podophyllum peltatum*

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Ranunculales

Familia	Berberidaceae
Género	Podophyllum
Especie	Podophyllum peltatum

3.7.3. Podofilotoxina

La **podofilina** presente en concentraciones de 03 al 1% en el rizoma del *Podophyllum peltatum* y del rizoma del *Podophyllum hexadrum*. Ambas crecen en estado salvaje al este de América del norte. Está compuesto este extracto de la raíz de la planta por cuatro sustancias diferentes: la podofilotoxina, la 4 demetilpodofilotoxina, la peltatina y la b peltatina. De las cuatro la podofilotoxina es la sustancia con mayor actividad biológica. La podofilotoxina presenta una gran variedad de propiedades farmacológicas, de las que se destacan su actividad catártica, antirreumática, antiviral, antihelmíntica, insecticida y con una elevada potencia citotóxica. (49)(50)

La resina de podofilo está constituida principalmente por sustancias del grupo de los lignanos, entre ellos la podofilotoxina. Este es un compuesto tricíclico, con tres grupos metoxilo y un anillo lactónico y es la base de la amplia utilización de esta planta.

Tabla 10 Características de la podofilotoxina.

Fórmula	C ₂₂ H ₂₂ O ₈ .
IUPAC	(10R,11R,15R,16R)-16-hydroxy-10-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,6,13-trioxatetracyclo(7.7.0.0 ^{3,7} .0 ^{11,15}) hexadeca-1,3(7),8-trien-12-one.
Masa molar	414,405 g/mol.

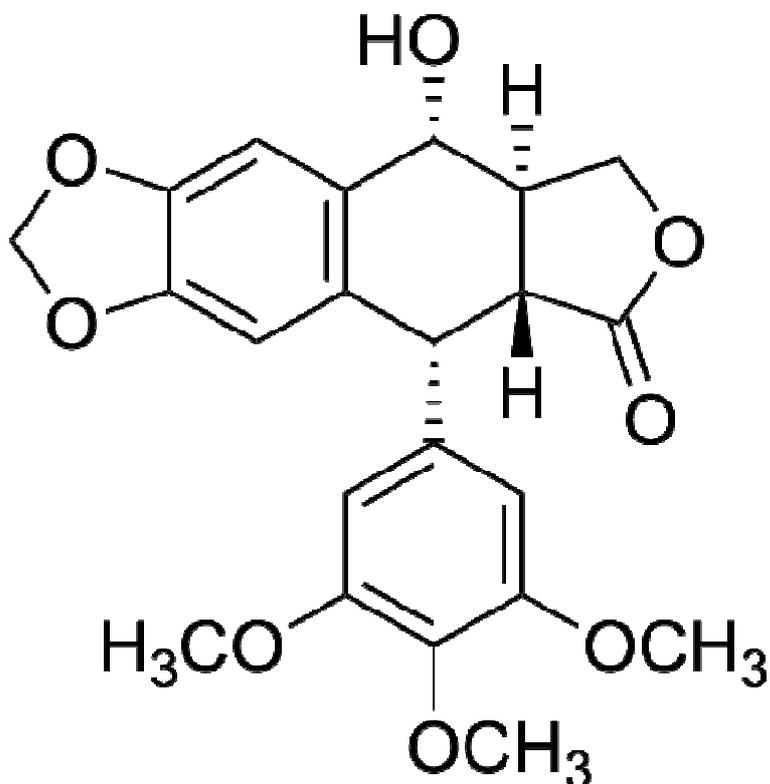


Figura 17 Formula estructural Podofilotoxina

3.7.4. Ácido Salicílico.

Se trata de un ácido orgánico débil que tiene al mismo tiempo una función de ácido carboxílico y de fenol. Tiene características antiinflamatorias pero, debido a que provoca irritaciones estomacales, no se aplica como tal sino en forma de sus derivados, siendo los más conocidos el ácido acetilsalicílico (“Aspirina”) y el salicilato de metilo (el éster con el alcohol metílico).

El **ácido salicílico** (o ácido 2-hidroxibenzoico) tiene su origen en las plantas que contienen salicilatos. Hay varios tipos de salicilinas, alcohol salicílico y metil salicilato en las hojas, corteza y frutos de las plantas de la familia de las salicáceas, que comprende dos grandes géneros: *populus* y *salix*. Y recibe su nombre de *Salix*, la denominación en latín del sauce. La especie más conocida es el sauce blanco, *salix alba*, este árbol crece en las orillas de los ríos y puede llegar a alcanzar 20 metros de altura.

Estos tipos botánicos eran conocidos por *Hipócrates* que recomendaba el jugo del álamo y el jugo de corteza de sauce, preparados como infusión, decocción o extracto, para dolores y fiebre. Galeno, también utilizó el sauce para el tratamiento de úlceras y pústulas. *Plinio* “El Viejo”, recomendaba por su acción queratolítica una pasta elaborada con las cenizas de sauce blanco para eliminar durezas y callosidades.

En el Dioscórides(51) se dice “de las flores del álamo blanco se hace un unguento llamado Populeón, el cual mitiga todo dolor” del sauce blanco dice

“el sauce es un árbol conocido por todos... la corteza, la ceniza mezclada con vinagre sana las verrugas y los callos que se untasen con ella...”

Eran conocidas en China, desde tiempos remotos, las virtudes curativas de las plantas que contenían salicilatos “se usaban lociones de la una variedad de sauce para el tratamiento de: fiebre reumática... y como antiséptico general para abscesos y heridas.”

En la Edad Media y el Renacimiento se usaron profusamente recetas que contenían salicilatos.

A Edward Stone (Londres 1763)(52), se le asigna la primera comunicación sobre la propiedad antipirética de los salicilatos. En el siglo XIX se aísla y purifica el salicílico y su síntesis química. JA Buchner en 1828 extrajo de la corteza del sauce precipitando los taninos y otras impurezas, obtuvo una sustancia amarilla que llamó salicilina. Lerroux, poco tiempo después, aísla y purifica la salicilina. En 1858, Couper, escocés, logra también aislar el ácido salicílico.

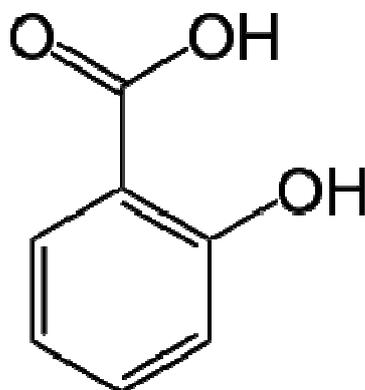


Figura 18 Fórmula estructural del Ácido Salicílico.

Tabla 11 Familia de salicáceas: Salix y Populus

Salix (Sauce)	Salix Alba
	Salix humboldtiana
	Salix caprea
	Salix babilónica (sauce llorón)
	Sauce de mimbre
Populus (Álamos)	Populus alba (álamo blanco)
	Populus tremula (álamo temblón)
	Populus balsámico
	Populus canadienses
	Populus nigra (chopo)
	Spirea ulmaria (reina de los prados)
	Álamo Apino
	Álamo de Grecia
	Laurel de la India

Síntesis: Industrialmente se obtiene a partir de dióxido de carbono y fenóxido de sodio, por sustitución electrofílica y posterior liberación del ácido de su sal mediante adición de un ácido fuerte. Es la conocida síntesis de Kolbe-Schmitt. El inicio del proceso es a partir de fenol y una disolución de sosa para obtener el fenolato.

Tabla 12 Características del Ácido Salicílico.

Formular molecular	$C_7H_6O_3$
IUPAC	Ácido 2-idroxibenzoico
Masa molar	138,121 g/mol
Punto de fusión	432 K (159 °C)
Apariencia	Incoloro
Acidez	2.97 ⁷² pK _a

Usos Terapéuticos.

El ácido salicílico es el aditivo clave en muchos productos para el cuidado de la piel diseñados para tratar: acné, psoriasis, callosidades y las verrugas. El ácido acetilsalicílico se puede preparar a través de la esterificación del grupo hidroxil-fenólico del ácido salicílico. También es ligeramente antibiótico. Como antiséptico bucal, el ácido salicílico restituye el ácido protector de las mucosas, ejerciendo un efecto antiséptico actuando en las

mucosas afectadas de la boca y labios y es absorbido parcialmente por los mismos, ejerciendo así su acción antiséptica y desinfectante.

4.OBJETIVOS

4.1. Objetivo general.

Determinar si la aplicación de la cantaridina-podofilotoxina-ácido salicílico es un tratamiento eficaz y seguro para el tratamiento de las verrugas plantares recalcitrantes.

4.2. Objetivo específico.

Determinar la satisfacción del paciente relacionada con la aplicación de la cantaridina-podofilotoxina-ácido salicílico para el tratamiento de las verrugas plantares recalcitrantes.

5.MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1. Ámbito de estudio.

Un total de 75 pacientes consecutivos con verrugas plantares recalcitrantes en diversas áreas limitadas del pie fueron vistos en un único centro de podología y cirugía de A Coruña donde fueron reclutados durante un período de veinticuatro meses. El diagnóstico se realizó por la apariencia clínica en la mayoría de los casos y se realizaron las biopsias en unos pocos pacientes problemáticos.(53)

5.2. Tipo de estudio.

El estudio es observacional descriptivo y se ha realizado en la población de A Coruña. Este estudio se realizó a aquellas personas que deseen participar, tratándose de un estudio de conveniencia.

5.3. Período de estudio.

Comprende este el período en el cual se realizó durante el bienio 2013-2015.

5.4. Criterios de Inclusión.

Los criterios de inclusión fueron que las personas que participaran en el estudio dieran su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos en el estudio.

5.5. Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión incluyeron: el embarazo, la lactancia, la inmunosupresión, el uso de medicamentos y la sensibilidad conocida a cualquier componente de la solución del estudio. Las enfermedades dermatológicas en el lugar de aplicación del tratamiento como son: eccemas, psoriasis.

Los pacientes con expectativas poco realistas o miedo a la relación con el potencial del tratamiento y los pacientes incapaces de tolerar y/o cumplir con las recomendaciones del tratamiento fueron excluidos del estudio.

5.6. Aspectos ético-legales.

La investigación fue aprobada por el Comité de Investigación y Ética de la Universidade da Coruña (España), con número de expediente CE 18/2013 (véase anexo).

5.7. Consentimiento informado. (54)

El consentimiento informado es definido en la Ley 41/2012, de 14 de noviembre en su artículo 3 (capítulo 1). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos en el estudio y se preservaron los principios éticos para la investigación médica en seres humanos promulgados en la Declaración Médica de Helsinki.

La información recibida por los pacientes en el consentimiento informado aclara los detalles del procedimiento, las expectativas tras el tratamiento, las posibles recidivas que puedan aparecer y que fueron comentadas en anteriores visitas antes de dar comienzo al tratamiento.

Todos los participantes fueron advertidos de que la aplicación del producto produce ampollas en la lesión y que el proceso puede ser doloroso, para lo cual se les prescribió analgésicos adecuados para paliar el dolor si así lo consideraban oportuno.

Además, se le facilita al paciente el teléfono del investigador así como la disponibilidad de contacto en cualquier momento para cualquier aclaración o duda o por si existiesen reacciones adversas tales como: molestias en los pies, fiebre, diarrea o vómitos.

5.8. Equipamiento.

5.8.1. Equipamiento para la biópsia.

Descrito en la sección 3.4.4.

5.8.2. Dermatoscopio.

El dermatoscopio es un instrumento dotado de un sistema óptico de amplificación de imágenes por medio de unas lentes de aumento y una fuente de luz, que puede ser convencional o polarizada; y para disminuir la reflexión o refracción de la luz de la epidermis se utiliza un líquido (aceite o alcohol) entre la piel y la óptica (interfase), que permite ver estructuras de la epidermis o de la dermis capilar que no son visibles a simple vista.

Si se usa luz polarizada se podrá ver igualmente las estructuras de la piel pero, sin necesidad de interfase líquida o de poner el instrumento en contacto con la piel. Este instrumento se puede conectar a un sistema informático para el control digital de las lesiones y se denomina *microscopia de epiluminiscencia digitalizada*, pudiendo obtener imágenes tridimensionales (55).



Figura 19 Uso del dermatoscopio

5.8.3. Máquina fotográfica.

Otro equipamiento fundamental es la máquina fotográfica. Tal y como apunta (REF A): la fotografía a nivel clínico, ampliamente aceptada como un estándar en la investigación y seguimiento médico, es una herramienta fundamental para:

- La documentación de las condiciones del tratamiento,
- El seguimiento de la evolución del tratamiento en pacientes de riesgo.
- Documentación para futuros desarrollos e investigación.

Podemos distinguir dos tipos de técnica en la fotografía clínica (56), las basadas en dispositivos específicos como por ejemplo, sistemas de

fotografía UV para la pigmentación de la piel usados en dermatología o fotografía basada en técnicas convencionales.

Independientemente de la técnica de fotografía usada, hay que tener en cuenta, por una lado, el equipamiento a usar (56) y, por el otro, los fundamentos (57) necesarios para poder tomar esas fotografías.

El equipamiento básico de la fotografía clínica, en nuestro caso basado en técnicas convencionales, sería:

- Una cámara réflex digital (SLR, del inglés “Single reflex lens”) a ser posible con un objetivo 50-60mm para ser usado en espacios reducidos.
- Un flash de anillo para iluminar el área tratada.
- Un sistema de iluminación ambiental, del tipo fotografía de estudio.
- Adicionalmente se puede usar un sistema de polarizadores, uno circular para el objetivo y otro linear para el flash si queremos realizar fotografías con la técnica “cross polarized” que eliminar todos los brillos de la fotografía. Especialmente practico para la fotografía de la piel.



Figura 20 Ejemplo de técnica fotográfica “cross-polarized”

Los fundamentos teóricos para poder tomar estas fotografías (57) los podemos resumir en:

- **Estandarización.** En la manera de tomar las fotografías. De forma que siempre se utilice, en la medida de lo posible, los mismos parámetros (punto de vista, posicionamiento cámara/paciente, iluminación, color, ratio de escala, perspectiva, contraste y fondo).
- **Posicionamiento del paciente.** De la forma más cómoda tanto para el paciente como para la toma de la fotografía.
- **Aproximación lineal** o estandarización del ratio de escala de la toma fotográfica, para el cual podemos usar la escalas “Westminster”(58). Describe, de forma muy simple, una tabla de ratios de escalas para los puntos de vista más comunes de la anatomía humana.

Tabla 13 Escala Westminster,

Punto de vista	Ratio
Cuerpo entero	1:50
Cabeza y cuello	1:10
Cara	1:8
Ambas manos	1:10
Una mano	1:5
Ambos ojos	1:4
Un ojo	1:2
Un pie*	1:6
Ambos pies*	2:12

*el cálculo del ratio del pie es aproximado

- **Perspectiva.** En la fotografía clínica la percepción de profundidad es un atributo importante. Hay que evitar la distorsión de perspectiva teniendo en cuenta la distancia de la toma fotográfica y el objetivo utilizado. Un objetivo 35mm en un espacio pequeño distorsionaría mucho la imagen final, en este tipo de condiciones sería mejor un objetivo 50-60mm o incluso 100mm.

- **Profundidad de campo.** Tener en cuenta esta propiedad para controlar la cantidad de luz que entra por la lente. Para un 35mm tendríamos que usar como mínimo un f/16 e ir aumentando a un f/32 para tomas más cercanas.
- **Iluminación.** Usar un sistema de focos de estudio para proveer de una iluminación ambiental y no directa es lo ideal en estos casos, ya que el flash nos proporciona la iluminación directa necesaria.
- **Exposición.** Evitar las sobre-exposición (fotografía saturada) o sub-exposición (fotografía oscura) de la toma.
- **Fondos y entorno.** Prescindir en la toma todo aquello que distorsione el punto de interés de la foto. Usar fondos neutros.

6.PROCEDIMIENTO

Procedimiento. La técnica a realizar para el tratamiento de las verrugas plantares recalcitrantes fue la descrita por Becerro de Bengoa et al.(43) y que consiste en: limpiar y desinfectar la zona a tratar, deslaminar la verruga plantar recalcitrante con un bisturí del nº 15, este instrumental puede variar a criterio del profesional(43)



Figura 21 Verruga plantar recalcitrante



Figura 22 Verruga en mosaico

A continuación se aplica por medio de una torunda la fórmula magistral de la preparación tópica compuesta por cantaridina al 1% podofilotoxina al 5, ácido salicílico al 30% y 2ml de colodión elástico sobre la verruga plantar recalcitrante, sin sobrepasar los márgenes de la lesión, esperando unos segundo a que la solución se seque sobre la lesión. El siguiente paso será cubrir la zona con un apósito poroso que se mantendrá cubriendo la lesión hasta acudir a la próxima revisión programada.



Figuran 23 Verrugas con formación de ampollas

El paciente deberá volver al consultorio para la eliminación de la verruga pasadas 24 o 48 horas. Si hay incomodidad excesiva, se retira el vendaje antes y uno puede observar la formación de una ampolla en la zona en que se depositó la preparación tópica (figura 22) Después de retirar el apósito se aprecia el contenido de la ampolla que cubre la verruga plantar, para a continuación proceder a drenar la vesícula y desbridar con el bisturí.

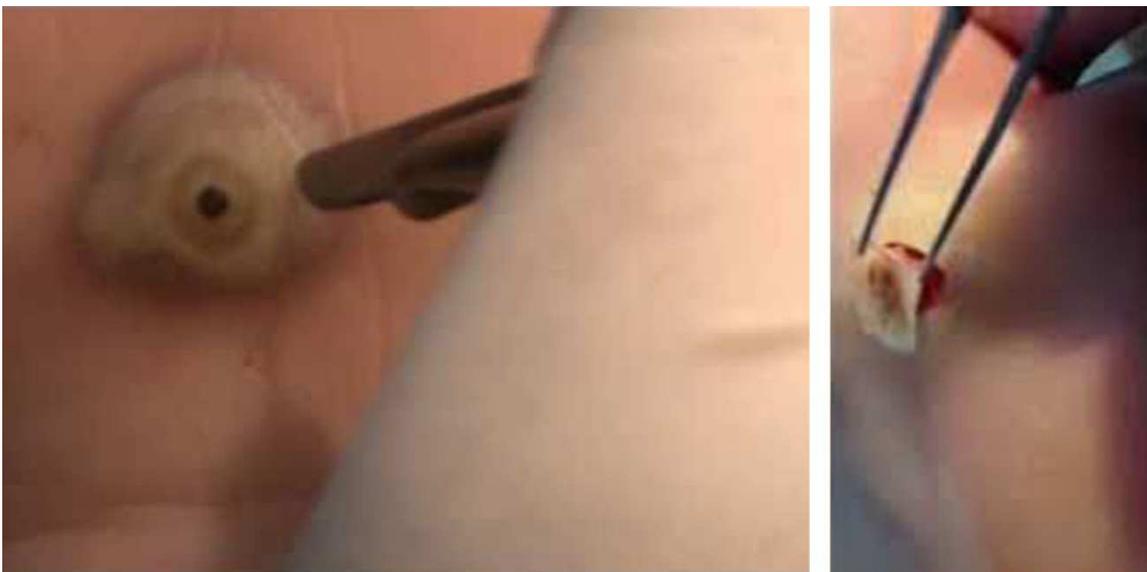


Figura 24 Drenaje con el bisturí y eliminación de la verruga.

El resultado consiste en la eliminación y limpieza total de la lesión (figura 24) El tratamiento ambulatorio posterior se fundamenta en la aplicación tópica de antisépticos, pomadas cicatrizantes y antibióticas para evitar la infección de la lesión así como la aplicación de un vendaje de protección posterior, según criterio del profesional.

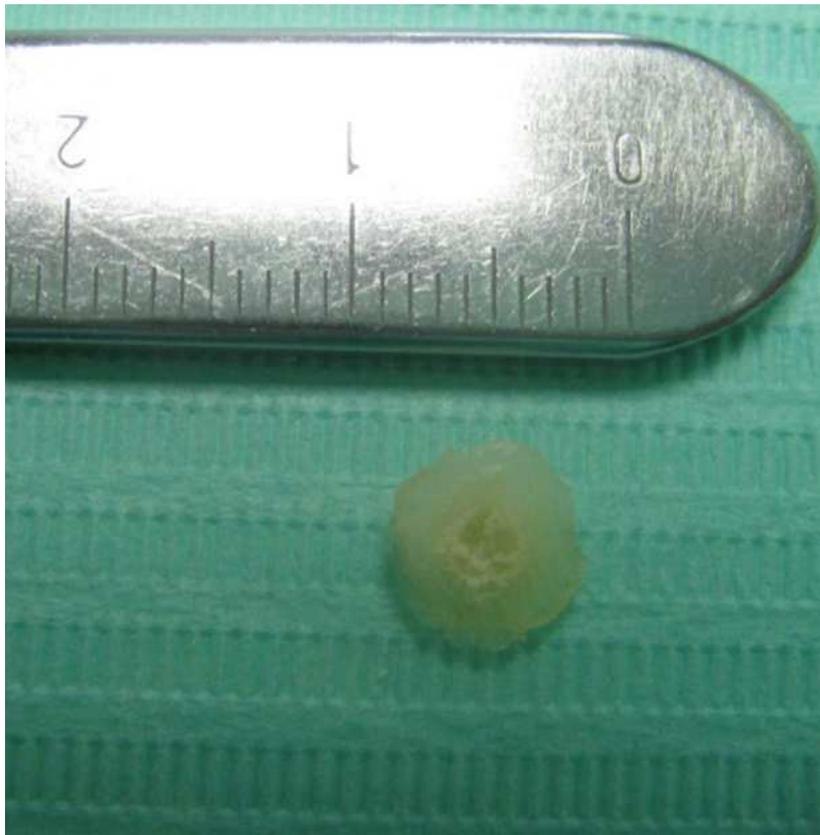
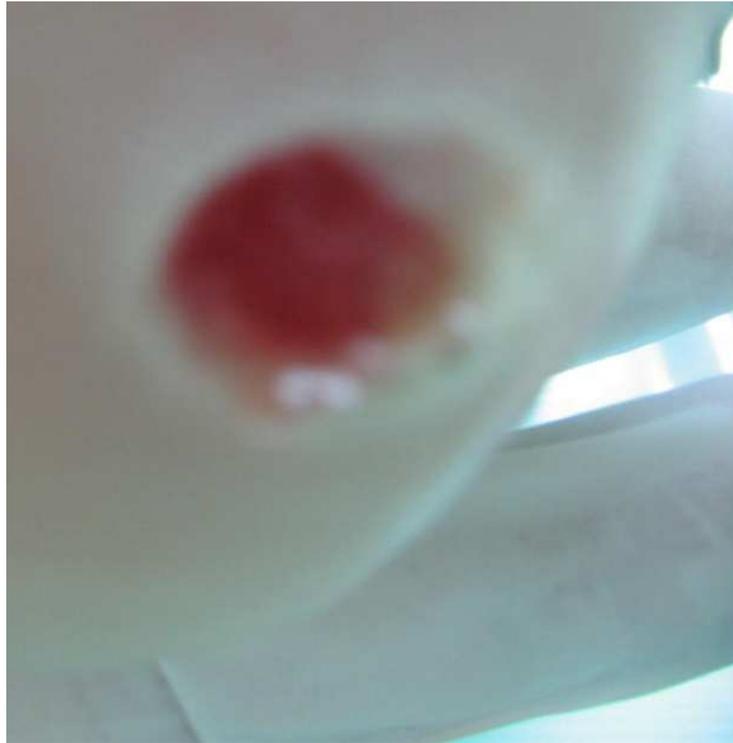


Figura 25 Eliminación total de la lesión y limpieza de esta.

Pasados 15 o 20 días, si la zona está completamente curada y no hay signo alguno de la verruga plantar, el paciente es dado de alta para volver en aproximadamente seis meses para confirmar la resolución definitiva de la lesión. (Figura 25).

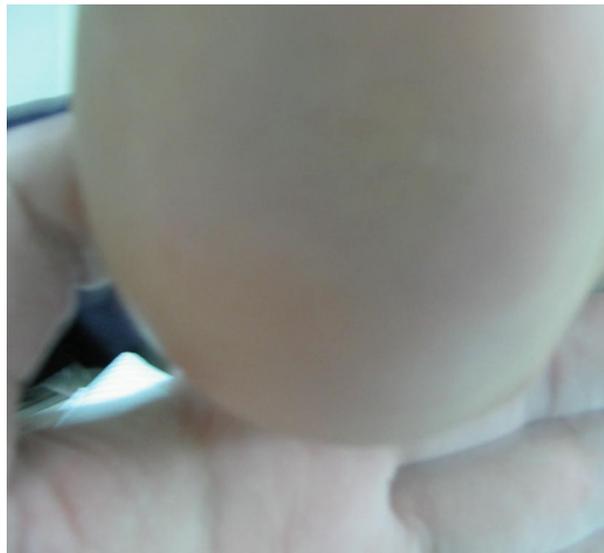


Figura 26 Resolución del proceso.

Si pasados los 15 o 20 días, tiempo necesario que se establece para que la piel regenere y se lleve a cabo la epitelización de la zona, si hubiera todavía signos clínicos de verruga plantar, se aplica una nueva sesión de la fórmula magistral compuesta por: Cantaridina 1%, podofilotoxina al 5% ácido salicílico al 30% para el tratamiento de las verrugas plantares recalcitrantes.

Durante el seguimiento los pacientes fueron evaluados por el mismo clínico durante todo el proceso, de la misma manera que la obtención de las valoraciones de respuesta, los tratamientos anteriores, el número citado de sesiones para la curación completa, los efectos adversos debido al tratamiento tópico con la fórmula magistral, la satisfacción del paciente y la tasa de recurrencia después de seis meses.(40).

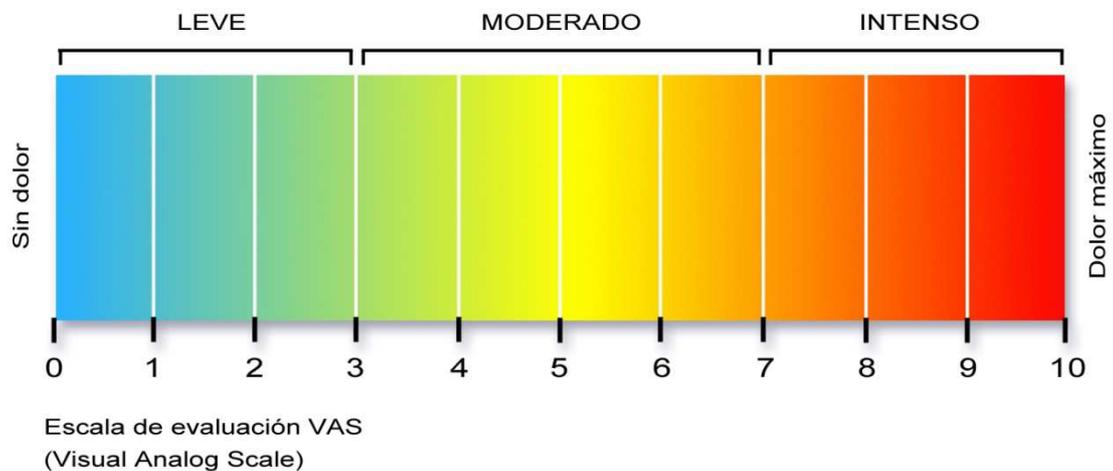


Figura 27 Escala de evaluación VAS

7.RESULTADOS

Estadísticos Descriptivos.

Un total de 75 pacientes fueron incluidos en el estudio y todos ellos completaron el curso del tratamiento. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se resumen en la tabla 14:

Tabla 14 Estadísticos descriptivos.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	75	7	62	21,35	13,085
Duración de la lesión	75	0	30	14,33	12,025
Número de aplicaciones	75	1	2	1,28	,452
Escala visual analógica	75	8	10	9,13	,741
Número de verrugas	75	1	5	1,68	,841
Localización	75	1	3	1,45	,776
Curación	75	2	9	5,44	2,008
Síntomas	75	1	3	1,37	,785
Diagnóstico	75	1	2	1,20	,403
Tratamientos Previos	75	1	7	5,47	2,049
Sexo	75	1	2	1,55	,501
N válido (según lista)	75				

La población del estudio la comprendían 34 hombres (45,3%), y 41 mujeres (54,7%).

Tabla 15 Sexo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	Hombre	34	43,6	45,3	45,3
Válidos	Mujer	41	52,6	54,7	100,0
	Total	75	96,2	100,0	

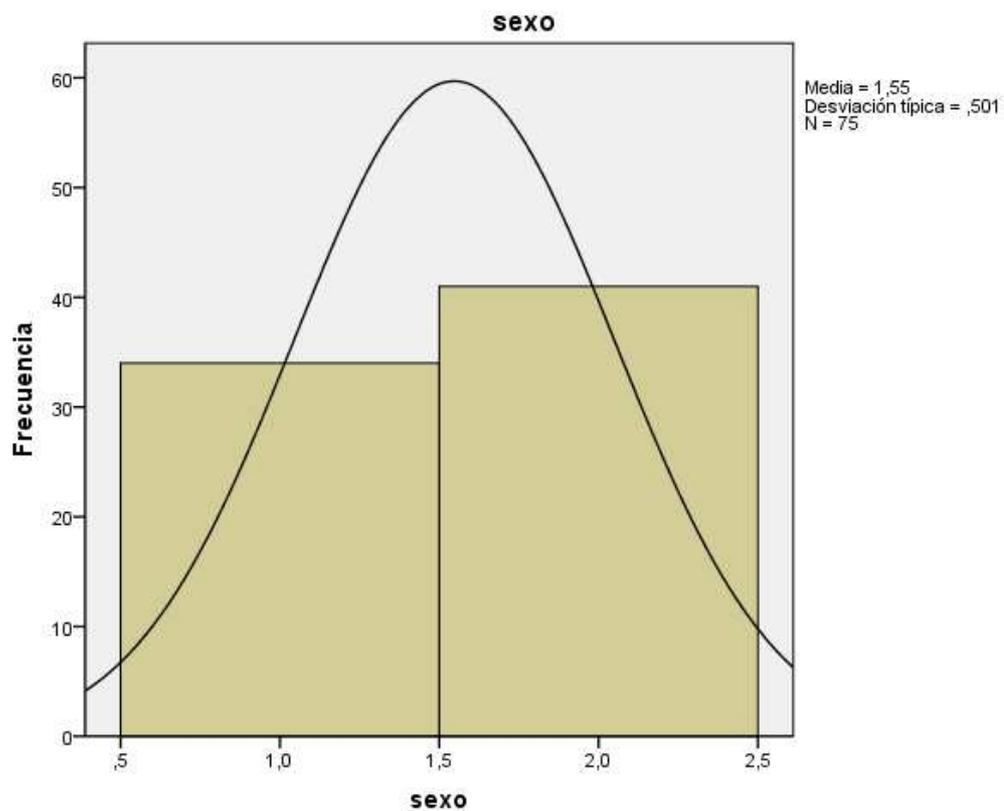


Figura 28 Gráfico de distribución por sexo.

El promedio de edad de la muestra fue del 21,35.

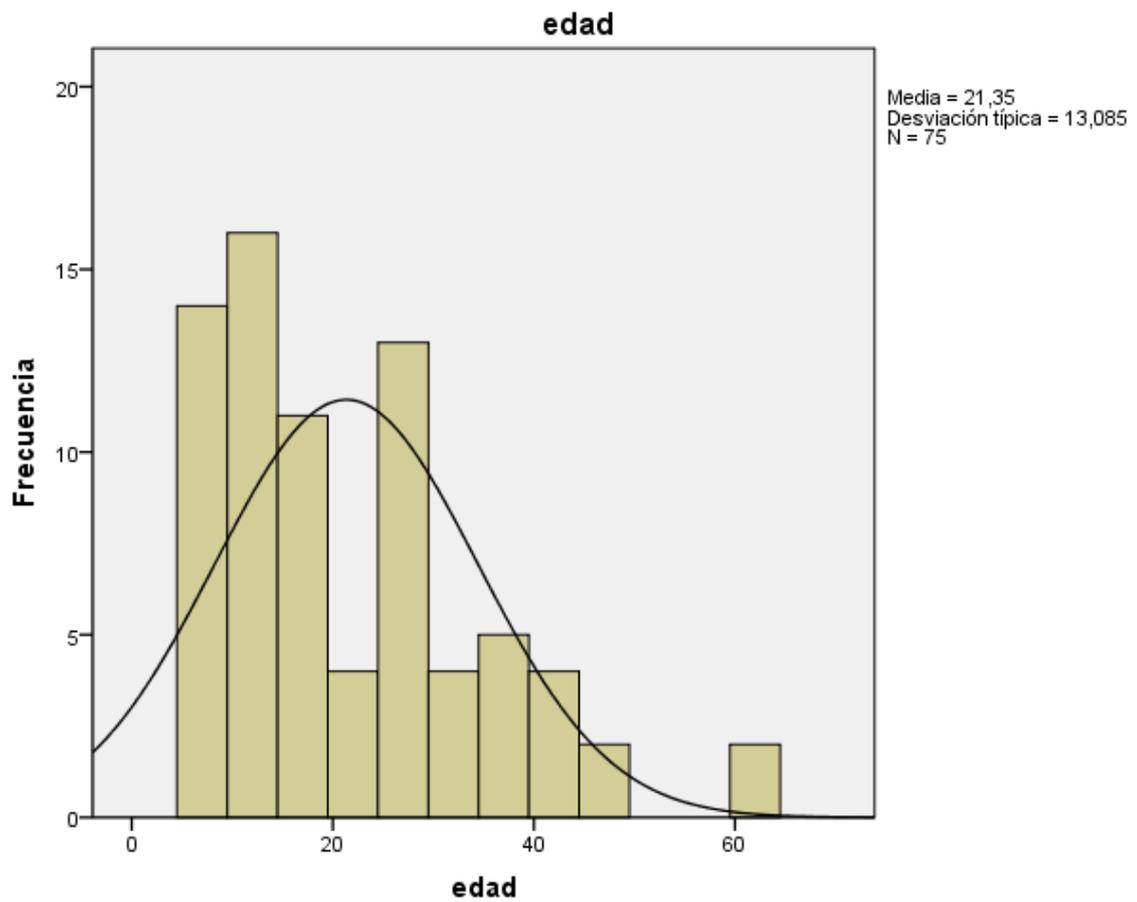


Figura 29 Grafico de distribución por edad.

Los diagnósticos resultantes fueron los siguientes:

Tabla 16 Tabla de diagnósticos resultantes.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	Verruga Vulgar	60	76,9	80,0	80,0
Válidos	Verruga en Mosaico	15	19,2	20,0	100,0
	Total	75	96,2	100,0	

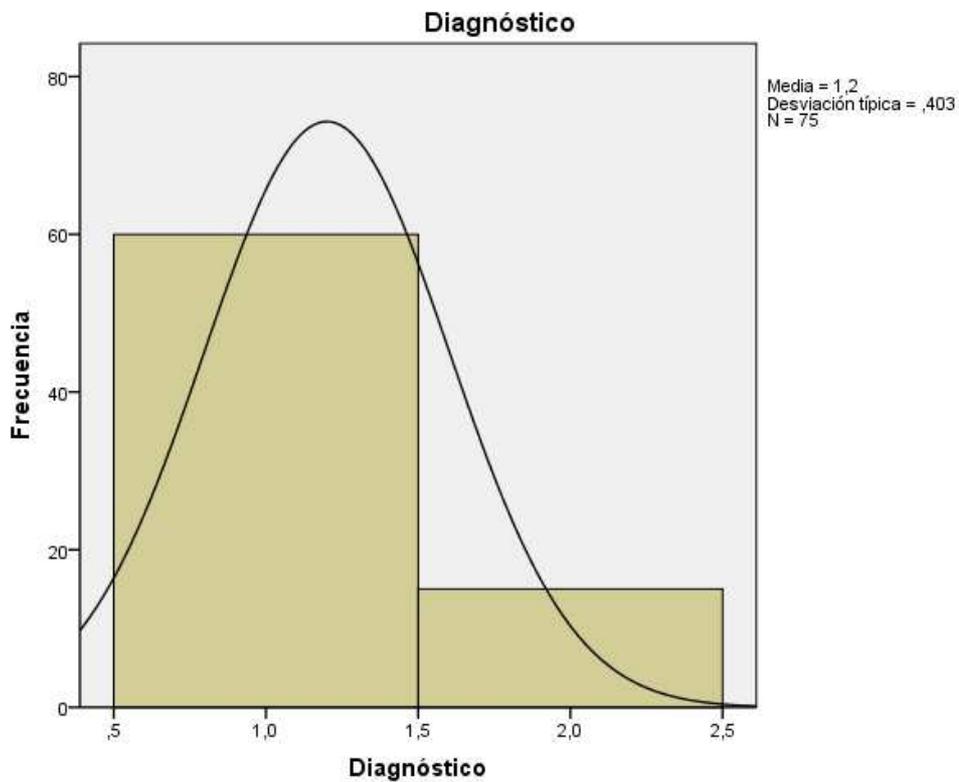


Figura 30 Gráfico de diagnóstico.

Antes del tratamiento, los pacientes presentaban un total de 126 verrugas, estas se situaban en diferentes áreas limitadas del pie, que se localizaban de la siguiente manera:

Antepié: 54, mediopié 8, Y en la zona del talón 13.

Tabla 17 Localización.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Antepié	54	69,2	72,0	72,0
Mediopié	8	10,3	10,7	82,7
Válidos				
Retropié	13	16,7	17,3	100,0
Total	75	96,2	100,0	

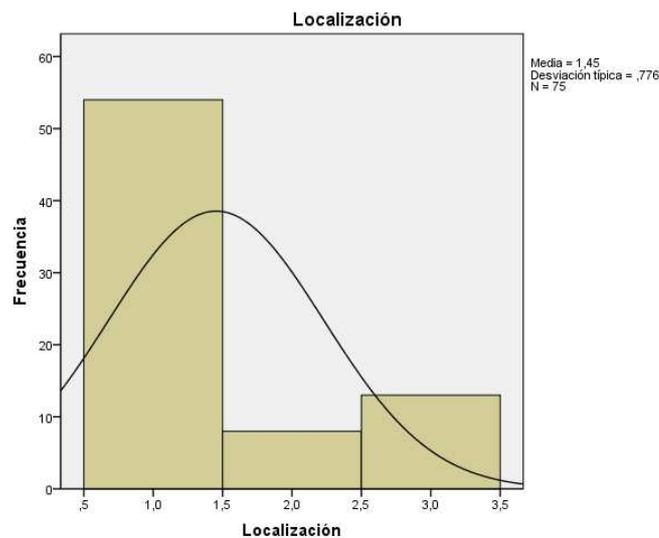


Figura 31 Gráfico de localización.

La duración promedio de las lesiones fue de 14.33 meses.

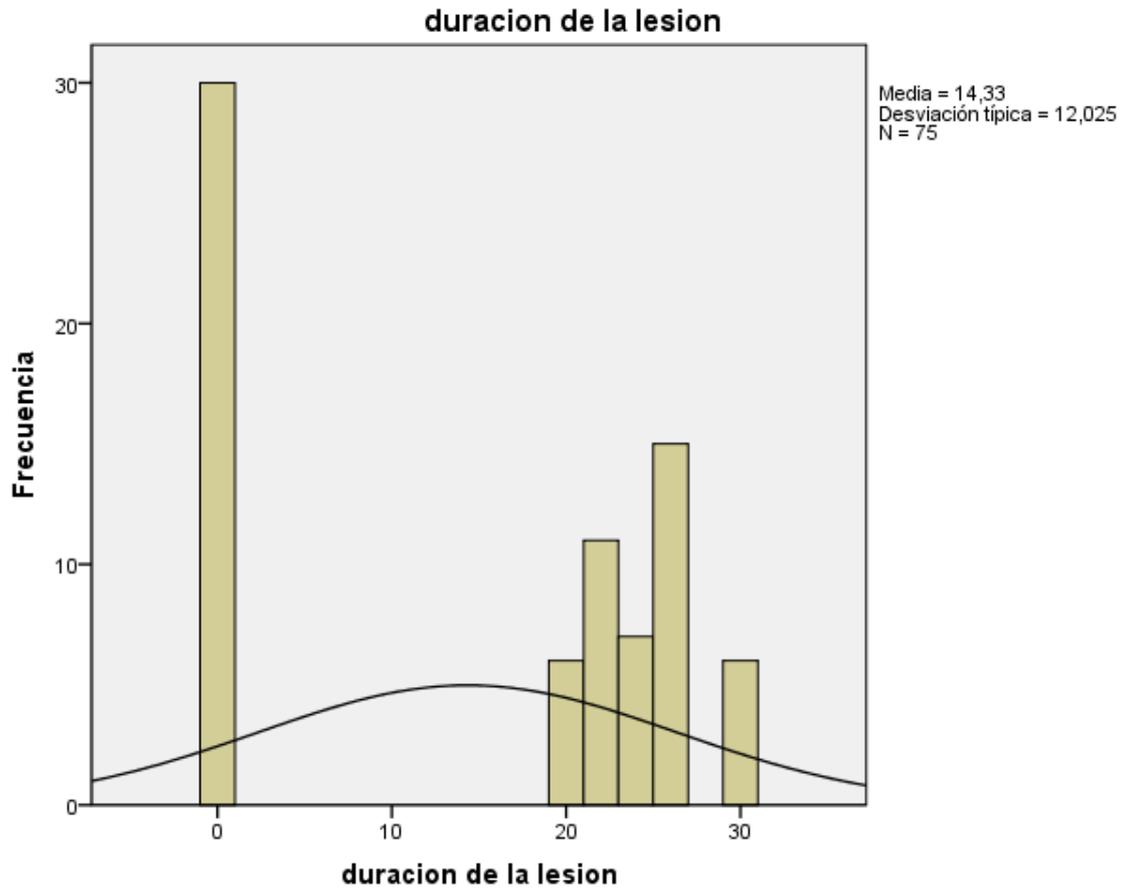


Figura 32 Gráfico de duración de la lesión.

Todos los pacientes habían tenido tratamiento previo que se ilustran en la tabla 18.

Tabla 18 Tratamientos previos.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Queratolíticos + Infiltraciones	5	6,4	6,7	6,7
Crioterapia + Infiltraciones	4	5,1	5,3	12,0
Queratolíticos+ Crioterapia	6	7,7	8,0	20,0
Válidos Crioterapia	11	14,1	14,7	34,7
Caseros	2	2,6	2,7	37,3
Ninguno	4	5,1	5,3	42,7
Queratolíticos	43	55,1	57,3	100,0
Total	75	96,2	100,0	

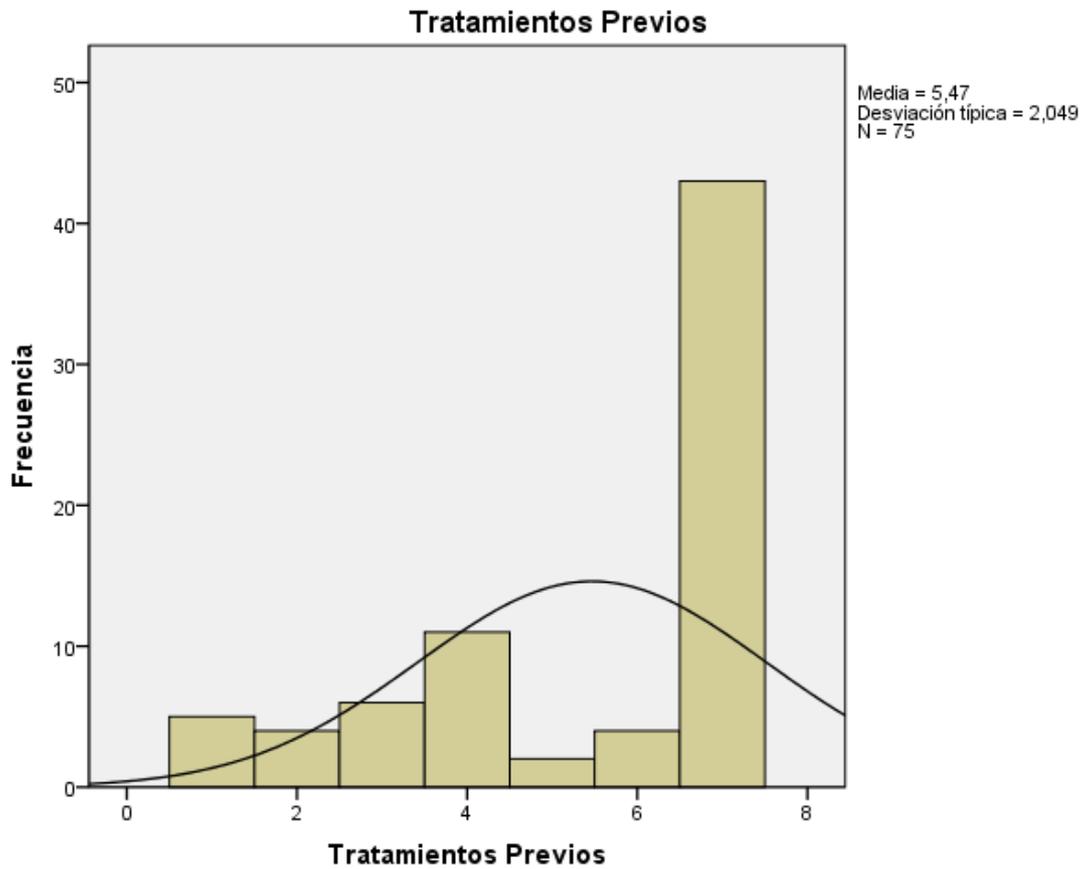


Figura 33 Gráfico de tratamientos previos.

La respuesta al tratamiento y la curación de las lesiones con la fórmula magistral citada fue del 96,2% sin presentar reacciones adversas.

Después de la primera sesión de la aplicación del tratamiento de la fórmula con cantaridina, ningún paciente empeoró ni tampoco presentó dolor a la deambulacion.

En un total de 54 pacientes todas las lesiones desaparecieron completamente con una única aplicación del tratamiento tópico 62.9% y 21 tuvieron una respuesta completa 26.9% al aplicarle dos sesiones de la formulación magistral de Cantaridina.

Tabla 19 Número de aplicaciones.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	1	54	69,2	72,0	72,0
Válidos	2	21	26,9	28,0	100,0
	Total	75	96,2	100,0	

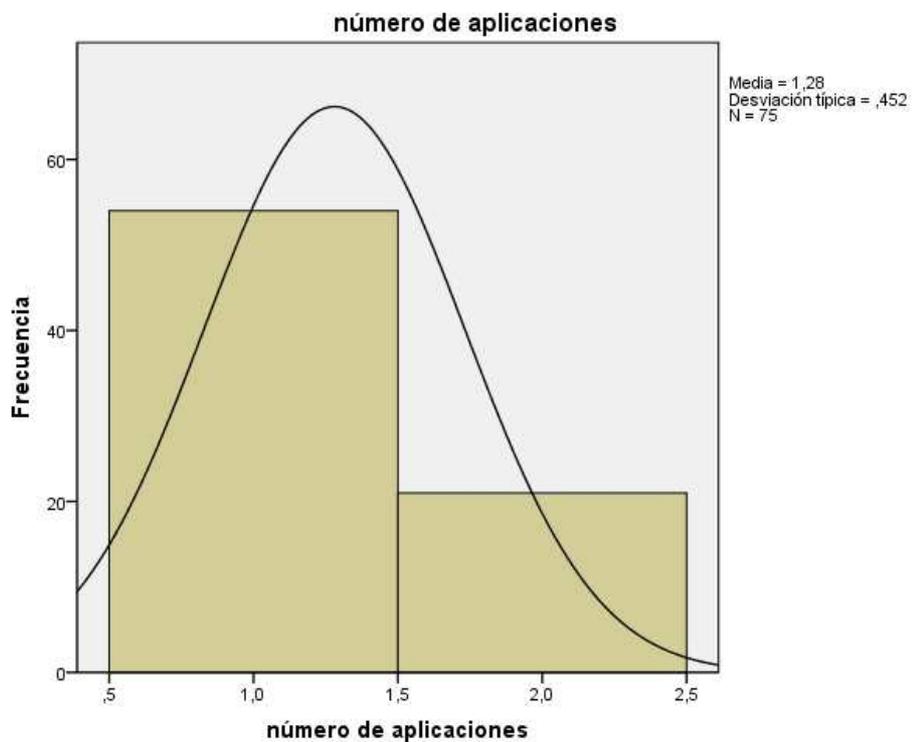


Figura 34 Gráfico de número de aplicaciones.

Todos los pacientes presentaron curación clínica dentro de las ocho semanas y el nº de sesiones necesarias para la desaparición completa de las verrugas plantares recalcitrantes fue de 1.28 ± 0.45 .

Tabla 20 Curación.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	2	4	5,1	5,3
	3	10	12,8	18,7
	4	17	21,8	41,3
	5	8	10,3	52,0
Válidos	6	12	15,4	68,0
	7	3	3,8	72,0
	8	20	25,6	98,7
	9	1	1,3	100,0
Total	75	96,2	100,0	

La satisfacción del paciente se midió en una escala visual analógica de 10 puntos (EVA) donde el 0 representaba ninguna satisfacción y 10 máxima. Esta fue del 9.13 y todos ellos manifestaron que procederían de nuevo con el tratamiento tópico mediante la formulación magistral compuesta por 1% cantaridina, 5% de podofilotoxina y 30% de ácido salicílico (CSP) si fuera necesario debido fundamentalmente a dicho tratamiento fue relativamente indoloro, seguro y eficaz.

Tabla 21 Escala visual analógica

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
8	16	20,5	21,3	21,3
9	33	42,3	44,0	65,3
Válidos	26	33,3	34,7	100,0
Total	75	96,2	100,0	

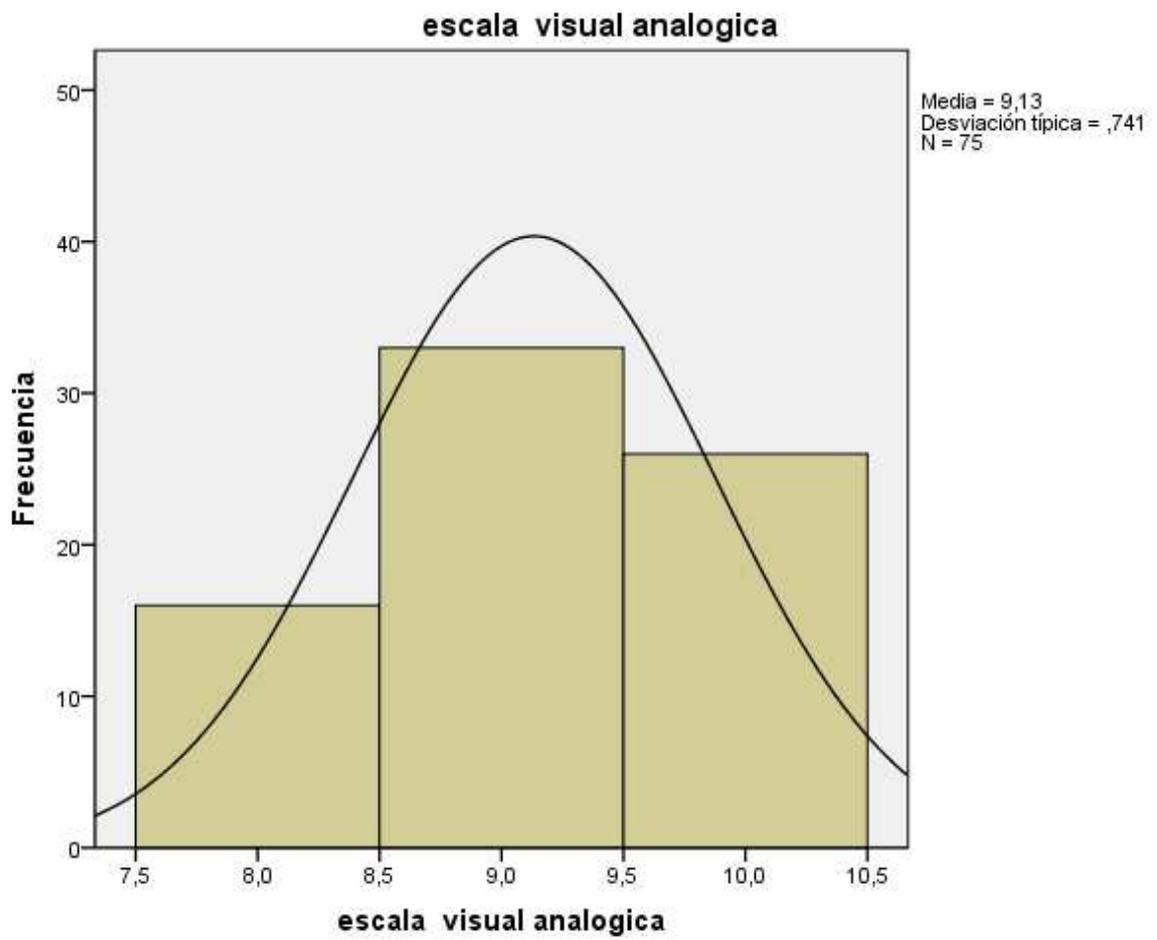


Figura 35 Gráfico de la escala visual analógica

8. DISCUSIÓN

Las verrugas recalcitrantes son un problema para la salud de las personas porque afectan a la calidad de vida y autonomía de los pacientes, sobre todo cuando afectan a manos y pies,(59) y en gran medida es debido a la apariencia antiestética, el dolor a la deambulaci3n, en caso de que afecten a los pies, y la preocupaci3n de que la infecci3n se pueda contagiar a nivel general a otras personas y, de manera especial, que se propague a otras zonas del cuerpo(10).

Es muy importante que los pod3logos consideren siempre los factores emocionales y psicol3gicos que puedan ser concomitantes con la aparici3n y agravamiento de estas lesiones en las que el sistema inmune pueda tener un papel destacado, como en las verrugas plantares recalcitrantes.

Los procedimientos previos en la literatura sobre el tratamiento de las verrugas recalcitrantes, en general, han demostrado tasas de remisi3n inferiores con otros m3todos(60) (61), a los resultados de nuestro estudio preliminar, relacionados con el tratamiento de este tipo de verrugas plantares recalcitrantes.

La realizaci3n de este estudio prospectivo, no aleatorizado, no ciego evalúa el efecto clínico de la formulaci3n magistral de cantaridina en el tratamiento de las verrugas plantares recalcitrantes, en la cual todos los pacientes obtuvieron la curaci3n de una o varias lesiones despu3s de una o dos sesiones de tratamiento sin producir efectos indeseables, al igual que el informe de Silverberg et al.(40), que tampoco observ3 efectos indeseables

importantes como cicatrices, infección o toxicidad, que está atribuida a la ingestión accidental del tratamiento.(62).

La contribución de este estudio aporta datos de confianza para la aplicación de la formulación magistral con agentes químicos como son la cantaridina, la podofilotoxina y el ácido salicílico en las verrugas plantares recalcitrantes, ya que ha demostrado ser un método que proporciona resultados eficaces y seguros en las verrugas plantares. Este es un sencillo procedimiento aplicable en el contexto ambulatorio de la práctica diaria general y/o especializada de un médico o podólogo, y que es generalizable a un amplio espectro de pacientes al igual que el estudio realizado en verrugas plantares por Becerro et al.(43).

9.CONCLUSIONES

Este estudio muestra que la aplicación mediante la formulación magistral compuesta por el 1% cantaridina, 5% podofilotoxina y 30% ácido salicílico (CPS) es una terapia segura y eficaz y una herramienta útil para el tratamiento de las verrugas plantares recalcitrantes en áreas limitadas y de manera oclusiva con una tasa de curación del 96.2 y una incidencia en la recurrencia de cero.

El procedimiento es bien tolerado sin presentar cicatrices y es una opción terapéutica a destacar en caso de fracaso de otros tratamientos en verrugas plantares recalcitrantes.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Mandela N. El largo camino hacia la libertad: La autobiografía de Nelson Mandela [Internet]. 2012 [cited 2015 Sep 5]. Available from: <https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=e2N8qTyTctYC&pgis=1>
2. Reyes RC. Aplicación de agujas intradérmicas en verrugas plantares rebeldes. Rev española ... [Internet]. 2011 [cited 2015 Aug 13]; Available from: <http://europa.sim.ucm.es/compludoc/AA?articuloid=802611>
3. Briggaman RA, Wheeler CE. Immunology of human warts. J Am Acad Dermatol [Internet]. Elsevier; 1979 Oct 10 [cited 2015 Aug 14];1(4):297–304. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962279700223/fulltext>
4. Panconesi E. Psychosomatic dermatology: past and future. Int J Dermatol [Internet]. 2000 Oct [cited 2015 Aug 14];39(10):732–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-4362.2000.00729.x>
5. Elsevier: Article Locator [Internet]. [cited 2015 Aug 14]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X1100229X?via=sd>
6. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. Clin Dermatol [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Jul 9];30(3):257–62.

- Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X11002112>
7. Chern E, Cheng Y. Treatment of recalcitrant periungual warts with cimetidine in pediatrics. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2010 [cited 2015 Jul 20]; Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09546630903164891>
 8. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res. Marshfield Clinic*; 2006;4(4):273–93.
 9. Ciconte A, Campbell J. Warts are not merely blemishes on the skin: A study on the morbidity associated with having viral cutaneous warts. *Australas J ...* [Internet]. 2003 [cited 2015 Jul 20]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1440-0960.2003.00672.x/full>
 10. Fuchs S, Fluhr J. Photodynamic therapy (PDT) and waterfiltered infrared A (wIRA) in patients with recalcitrant common hand and foot warts. ... *Sci GMS e- ...* [Internet]. 2004 [cited 2015 Jul 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2703213/>
 11. Ciuffo G. Innesto positivo con filtrato di verruca volgare. *Giorn Ital Mal Venereol* [Internet]. 1907 [cited 2015 Jul 29]; Available from: https://scholar.google.es/scholar?q=nnesto+positivo+con+filtrato+di+verruca+volgare+G+Ciuffo+-+Giorn+Ital+Mal+Venereol%2C+1907&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5#0

12. Regenmortel MHV van, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, et al. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press; 2000 [cited 2015 Aug 6]; Available from: <http://www.cabdirect.org/abstracts/20013040876.html;jsessionid=985E3C8F1319CE3C7BD4D325BFBE3B64>
13. Romero Cabello R. Microbiología y Parasitología Humana, Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. Raúl. Edición. Barcelona: Médica Panamericana. 2007. 190-195 p.
14. Lio P. Warts, molluscum and things that go bump on the skin: a practical guide. Arch Dis childhood-Education Pract Ed. BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health; 2007;92(4):ep119–24.
15. Factores socioambientales en la aparición de la verruga plantar. Salud del pie Rev ... [Internet]. 1999 [cited 2015 Aug 6]; Available from: <http://europa.sim.ucm.es/compludoc/AA?articuloid=161651>
16. LYELL A, MILES JAR. The myrmecia; a study of inclusion bodies in warts. Br Med J [Internet]. 1951 Apr 28 [cited 2015 Aug 12];1(4712):912–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2068947&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

17. Aubin F, Pretet J-L, Mougin C, Riethmuller D. Infection à Papillomavirus humains. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 Aug 3];134(1):94–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963807890053>
18. Subungual squamous cell carcinoma mistaken for a verruca. [cited 2015 Aug 14]; Available from: <http://www.japmaonline.org/doi/abs/10.7547/87507315-89-8-435?journalCode=apms>
19. Kovács A, Yonemoto K, Katsuoka K, Nishiyama S, Harhai I. Bowen's Disease: Statistical Study of a 10 Year Period. *J Dermatol* [Internet]. 1996 Apr 9 [cited 2015 Aug 14];23(4):267–74. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1346-8138.1996.tb04011.x>
20. Concha M. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2007 [cited 2015 Jul 21]; Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182007000300006&script=sci_arttext&tlng=pt
21. De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* [Internet]. 2004 Jun 20 [cited 2014 Jul 11];324(1):17–27. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004268220400220X>
22. Delgado Robledillo PE. Protocolo en el servicio de quiropodología y cirugía de la CUP de la UCM [Internet]. REDUCA (Enfermería,

- Fisioterapia y Podología). [cited 2015 Aug 17]. Available from:
<http://revistareduca.es/index.php/reduca-enfermeria/article/view/726>
23. Beutner K, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* [Internet]. 1997 [cited 2015 Jul 21]; Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934397001782>
24. Murray P, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología Médica* [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 9]. Available from:
<https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=dDgcBgAAQBAJ&pgis=1>
25. Hernández E de la C. Elementos víricos y celulares que intervienen en el proceso de replicación del virus del papiloma humano. *Rev ...* [Internet]. 2004 [cited 2015 Jul 23]; Available from:
<http://link.springer.com/article/10.1007/BF02711833>
26. Palomo López P. Infección por papilomavirus .Papilomas plantares.Posibles tratamientos. *Rev Esp Podol.* 2000;
27. La biopsia en podología. *Podol ...* [Internet]. 2009 [cited 2015 Aug 16]; Available from:
http://clinicadelpieembajadores.com/la_biopsia_en_podologia.pdf
28. Shampo M, Kyle R. Kary B. Mullis—Nobel Laureate for procedure to replicate DNA. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2002 [cited 2015 Aug 17]; Available from:

- http://scholar.google.es/scholar?q=Shampo+MA%2C+Kyle+RA.+Kary+B.+Mullis-+Nobel+Laureate+for+Procedure+to+Replicate+DNA.&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5#0
29. Zhu W-Y, Blauvelt A, Goldstein BA, Leonardi C, Penneys NS. Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated in vitro with liquid nitrogen, trichloroacetic acid, and podophyllin. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1992 May [cited 2015 Aug 17];26(5):710–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/019096229270097Y>
30. Burgdorf W. Braun-Falco's dermatology. 2009 [cited 2015 Jul 23]; Available from: http://static.springer.com/sgw/documents/771698/application/pdf/Springer_bestmed_NBI_09Q3V1_EURFrance.pdf
31. Kuykendall-Ivy T, Johnson S. Evidence-based review of management of nongenital cutaneous warts. *CUTIS-NEW YORK-* [Internet]. 2003 [cited 2015 Jul 23]; Available from: http://www.amjorthopedics.com/fileadmin/qhi_archive/ArticlePDF/CT/071030213.pdf
32. El-Tonsy M. Density of viral particles in pre and post Nd: YAG laser hyperthermia therapy and cryotherapy in plantar warts. *Int J ...*

- [Internet]. 1999 [cited 2015 Jul 23]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-4362.1999.00719.x/full>
33. Zuckerman A. Principles and practice of clinical virology. 2009 [cited 2015 Jul 23];491. Available from: https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=4il2mF7JG1sC&oi=fnd&pg=PR5&dq=principles+and+practices+of+clinical+virology,+ed+AJ+Zuckerman&ots=NBGqsXDkHO&sig=VyC45GLzU-BNkMVak98n_y3u_dc
34. Lipke M. An armamentarium of wart treatments. Clin Med Res [Internet]. 2006 [cited 2015 Jul 26]; Available from: <http://www.clinmedres.org/content/4/4/273.short>
35. Gibbs S, Harvey I. Tratamientos tópicos para las verrugas cutáneas. La Bibl Cochrane Plus [Internet]. 2008 [cited 2015 Aug 6]; Available from: <http://www.update-software.com/bcp/bcpgetdocument.asp?documentid=cd001781>
36. Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts. Cochrane Libr [Internet]. 2006 [cited 2015 Jul 24]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001781.pub2/full>
37. Yang F, Qin X, Cheng Z, Xie S. Intralesional pingyangmycin treatment for resistant plantar warts. Dermatology [Internet]. 2010 [cited 2015 Jul 24]; Available from: <http://www.karger.com/Article/FullText/270910>

38. Application of cantharidin and podophyllotoxin for the treatment of plantar warts. J ... [Internet]. 2008 [cited 2015 Jul 24]; Available from: <http://www.japmaonline.org/doi/abs/10.7547/0980445>
39. Wisniak J. Pierre-Jean Robiquet. Educ química [Internet]. 2013 [cited 2015 Jul 24]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187893X13725072>
40. Silverberg NB, Sidbury R, Mancini AJ. Childhood molluscum contagiosum: experience with cantharidin therapy in 300 patients. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2000 Sep [cited 2015 Jul 28];43(3):503–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962200475365>
41. Stoughton RB, Bagatell F. The Nature of Cantharidin Acantholysis1. J Invest Dermatol [Internet]. The Williams and Wilkins Co.; 1959 Nov [cited 2015 Aug 6];33(5):287–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.1959.152>
42. EPSTEIN W, KLIGMAN A. Treatment of warts with cantharidin. AMA Arch ... [Internet]. 1958 [cited 2015 Jul 24]; Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=525417>
43. Becerro de Bengoa Vallejo R, Losa Iglesias ME, Gómez-Martín B, Sánchez Gómez R, Sáez Crespo A. Application of cantharidin and podophyllotoxin for the treatment of plantar warts. J Am Podiatr Med Assoc. 98(6):445–50.

44. Márquez GG. El general en su laberinto [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 11]. Available from: <https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=DjJjBgAAQBAJ&pgis=1>
45. LA MOSCA ESPAÑOLA - LORENZO GALIANA GALLACH, comprar el libro [Internet]. [cited 2015 Aug 11]. Available from: <http://www.casadellibro.com/libro-la-mosca-espanola/9788460943648/1018042>
46. Himes CB. A Case of Rape [Internet]. Carroll & Graf; 1994 [cited 2015 Aug 11]. 105 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=c5tNngEACAAJ&pgis=1>
47. Fabricant DS, Farnsworth NR. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. Environ Health Perspect [Internet]. 2001 Mar [cited 2015 Feb 12];109 Suppl :69–75. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1240543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Linné C von. Caroli Linnaei Archiatr. Reg. Medic. Et Botan. Profess. Upsal. Acad. Imperial. Monspel. Berol. Tolos. Upsal. Stockh. Soc. Et Paris. Coresp. Philosophia Botanica: In Qua Explicantur Fundamenta Botanica Cum Definitionibus Partium, Exemplis Terminorum [!], O [Internet]. 1770 [cited 2015 Jul 28]. Available from: <https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=9E0-AAAAcAAJ&pgis=1>

-
49. Xu H, Lv M, Tian X. A Review on Hemisynthesis, Biosynthesis, Biological Activities, Mode of Action, and Structure-Activity Relationship of Podophyllotoxins: 2003- 2007. *Curr Med Chem* [Internet]. Bentham Science Publishers; 2009 Jan 1 [cited 2015 Jul 28];16(3):327–49. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2009/00000016/00000003/art00006>
50. Hartwell JL, Schrecker AW. Components of Podophyllin. V. The Constitution of Podophyllotoxin 1. *J Am Chem Soc* [Internet]. American Chemical Society; 1951 Jun [cited 2015 Jul 28];73(6):2909–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/ja01150a143>
51. Dioscorides, Gunther R, Goodyer J, Dioscorides. The greek herbal of dioscorides. 1959 [cited 2015 Sep 5]; Available from: http://scholar.google.es/scholar?q=dioscorides&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5#0
52. Sandoval C, Lomba R. Evolución de los conocimientos sobre el Ácido Acetil Salicílico. Evolution of the knowledge about the acetil salicilic acid. *cpimtz.sld.cu* [Internet]. [cited 2015 Sep 5]; Available from: <http://www.cpimtz.sld.cu/download/Madrigal13.pdf>
53. Durmazlar SPK, Atacan D, Eskioglu F. Cantharidin treatment for recalcitrant facial flat warts: A preliminary study. *J Dermatolog Treat* [Internet]. Taylor & Francis; 2015 May 9 [cited 2015 Jul 28]; Available

from:

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546630802287546#.VbfY3Bvtmko>

54. ESPAÑA J DE. LEY 41/2002, DE 14 DE NOVIEMBRE, BÁSICA REGULADORA DE LA AUTONOMÍA DEL PACIENTE Y DE DERECHOS Y OBLIGACIONES EN MATERIA DE. 2008 [cited 2015 Aug 17]; Available from: <http://judicatura.com/Legislacion/3639.pdf>
55. Fitzpatrick T. Dermatología en medicina general. 2009 [cited 2015 Aug 16]; Available from: <http://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=7VUtAPt1FH0C&oi=fnd&pg=PR24&dq=Fitzpatrick,+Thomas+B.+Dermatolog%C3%ADa+en+Medicina+General&ots=lraFhhQuzg&sig=6cxEa-T0ZY4UaVm1XldtzYFBDC4>
56. Witmer W, Lebovitz P. Clinical photography in the dermatology practice. Semin ... [Internet]. 2012 [cited 2015 Aug 26]; Available from: http://scholar.google.es/scholar?q=Clinical+Photography+in+the+Dermatology+Practice+William+K.+Witmer%2C+BS%2C*+and+Peter+J.+Lebovitz%2C+BS%2C+MBA&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5#0
57. Nayler J. Clinical photography: a guide for the clinician. J Postgrad Med [Internet]. 2003 [cited 2015 Aug 26]; Available from: <http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2003;volume=49;issue=3;spage=256;epage=262;>

58. Williams A, Nieuwenhuis G. Clinical and operating room photography. ... Photogr Oxford Butterworth-Heinemann [Internet]. 1992 [cited 2015 Aug 26]; Available from: http://scholar.google.es/scholar?q=+Clinical+and+operating+room+photography.+In&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5#0
59. Oni G, Mahaffey PJ. Treatment of recalcitrant warts with the carbon dioxide laser using an excision technique. J Cosmet Laser Ther [Internet]. Taylor & Francis; 2015 May 3 [cited 2015 Aug 5]; Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14764172.2011.606465#.VclnQqvDTVY>
60. Lim JTE, Goh CL. CARBON DIOXIDE LASER TREATMENT OF PERIUNGUAL AND SUBUNGUAL VIRAL WARTS. Australas J Dermatol [Internet]. 1992 Aug [cited 2015 Aug 5];33(2):87–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-0960.1992.tb00086.x>
61. LOGAN RA, ZACHARY CB. Outcome of carbon dioxide laser therapy for persistent cutaneous viral warts. Br J Dermatol [Internet]. 1989 Jul [cited 2015 Aug 5];121(1):99–105. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1989.tb01405.x>

62. Moed L, Shwayder TA, Chang MW. Cantharidin Revisited. Arch Dermatol [Internet]. American Medical Association; 2001 Oct 1 [cited 2015 Jul 24];137(10):1357–60. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=478535&resultclick=1>

11. DIFUSIÓN DE RESULTADOS

1. López López D, Agrasar-Cruz C, Bautista-Casasnovas A, **Álvarez Castro CJ**. Application of cantharidin, podophyllotoxin, and salicylic acid in recalcitrant plantar warts. A preliminary Study. Gac Med Mex. 2015 Jan-Feb; 151(1):14-9.
2. **Álvarez Castro C.J.** Estrés y Enfermedad López López D., Manual de Podología Conceptos, aspectos psicológicos y práctica .Clínica.Madrid: Las Rozas: C.E.R.S.A. 2012 p.94 – 108.
3. **López López D**, Alonso Tajés F, Rosende Bautista C, **Álvarez Castro CJ**, Álvarez-Calderón Iglesias O, Becerro de Bengoa Vallejo R, Losa Iglesias M. : Caletín para Plantalgias (CAPLA). P201400473, 2014.

12. ANEXOS



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN

CE 18/2013

**INFORME
DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE A CORUÑA**

El Comité de Ética de la Universidad de A Coruña (CE-UDC), reunido en sesión ordinaria de 18 de diciembre de 2013 y una vez estudiada la documentación presentada por D. Daniel López López, Investigador de los Estudios titulados "*Depresión, género y su relación con la hiperhidrosis primaria*" y "*Análisis de las verrugas plantares recalcitrantes*" estima que los mencionados estudios respetan las exigencias y los principios éticos y la normativa jurídica aplicables.

Por todo lo anterior, acordó por unanimidad, en el ámbito de sus competencias,

INFORMAR FAVORABLEMENTE

La viabilidad de los estudios presentados por el investigador D. Daniel López López.

El Comité de Ética de la Universidad de A Coruña velará por el respeto de las exigencias y los principios éticos y la normativa jurídica aplicables durante el desarrollo de los correspondientes estudios.

Y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente informe en A Coruña, a 18 de diciembre de 2013.


 **Comité de Ética
UNIVERSIDADE DA CORUÑA**

Fdo.: Rafael Colina Garea

Presidente del CE-UDC