



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**“Eficacia y seguridad de la aplicación intralesional de vacuna triple viral vs.  
PPD vs. candidina en el tratamiento de verrugas virales en población  
pediátrica: estudio comparativo clínico, inmunológico y genético”**

**Por**

**DRA. ALEJANDRA PERALES GONZÁLEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA  
DICIEMBRE 2023**

**“Eficacia y seguridad de la aplicación intralesional de vacuna triple viral vs. PPD vs. candidina en el tratamiento de verrugas virales en población pediátrica: estudio comparativo clínico, inmunológico y genético”**

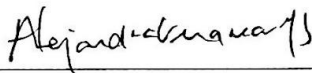
**Aprobación de tesis:**



**Dra. Fania Zamantta Muñoz Garza**  
Directora de tesis



**Dra. Erika Alba Rojas**  
Co-directora de tesis



**Dra. med. Alejandra Villarreal Martínez**  
Co-directora de tesis




**Dr. med. Jorge Ocampo Candiani**  
Co-director de tesis y Jefe del Servicio  
de Dermatología



**Dr. Mauricio Andrés Salinas Santander**  
Investigador



**Dra. med. Minerva Gómez Flores**  
Directora de enseñanza



**Dr. Jorge Lara Arias**  
Investigador



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis maestros: su conocimiento, paciencia y compromiso han sido fundamentales en esta travesía. Estoy agradecida por la inspiración que han brindado y por el legado que han dejado en cada uno de nosotros.

A Ana Laura e Iván: agradezco sinceramente su dedicación y esfuerzo, que hicieron más sencillo el camino hacia esta meta. Su contribución no pasará desapercibida en mi memoria, y estoy agradecida por el impacto que han tenido en mi formación.

A mis amigos de la residencia, quienes compartieron conmigo no solo jornadas laborales, sino también risas, desafíos y éxitos, su amistad ha sido fundamental durante estos años, y les estoy eternamente agradecida.

A mis compañeros de generación, Patrizia, Alejandra, Adalberto y Luis Angel: cada uno de ustedes ha dejado una huella imborrable en mi carrera y en mi vida personal. Gracias por ser una fuente constante de inspiración y por compartir este viaje conmigo.

## DEDICATORIA

A mi esposo, Willy: nada habría sido posible sin tu apoyo constante, tus palabras de aliento y tu paciencia. Tu inquebrantable confianza en mí ha sido mi fuerza. Eres mi motivación siempre.

A mis padres, Laura y Jesús, y a mi hermano, Chuy: su apoyo ha sido fundamental durante este viaje. Agradezco a mamá y papá por su constante respaldo, por estar ahí en cada paso. A ti, Chuyín, gracias por compartir risas y ánimos cuando más los necesitaba.

## Tabla de contenido

- I. Abreviaturas
- II. Resumen

### 1. Introducción

#### 1.1. Verrugas virales

##### 1.1.1. Epidemiología

##### 1.1.2. Patogénesis

1.1.2.1. Virus del papiloma humano

1.1.2.2. Mecanismos de virulencia

##### 1.1.3. Características Clínicas

1.1.3.1. Clasificación

1.1.3.2. Tamaño

1.1.3.3. Verrugas crónicas y recalcitrantes

1.1.3.4. Verrugas en mosaico

##### 1.1.4. Complicaciones

1.1.4.1. Deterioro funcional

1.1.4.2. Compromiso estético

##### 1.1.5. Diagnóstico

1.1.5.1. Dermatoscopia

1.1.5.2. Anatomía Patológica

##### 1.1.6. Tratamiento

1.1.6.1. Tratamientos tópicos

1.1.6.2. Tratamientos intralesionales

#### 1.2. Inmunoterapia intralesional en verrugas virales

##### 1.2.1. Mecanismo de acción

##### 1.2.2. Antígenos con evidencia previa

##### 1.2.3. Eficacia

1.2.3.1. Meta-análisis y Revisiones sistemáticas

1.2.3.2. Ensayos Clínicos Aleatorizados

##### 1.2.4. Respuesta inmunológica

##### 1.2.5. Efectos secundarios

#### 1.3. Polimorfismos genéticos en verrugas virales

### 2. Justificación, Hipótesis y Objetivos del estudio

#### 2.1. Justificación

#### 2.2. Hipótesis

#### 2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo Principal

2.3.2. Objetivos Secundarios

### 3. Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo

#### 3.1. Diseño del Estudio

##### 3.1.1. Tipo y Diseño de Estudio

#### 3.2. Diseño esquemático del protocolo

##### 3.2.1. Descripción de las Visitas

3.2.1.1. Visita Basal: S0 (inclusión)

3.2.1.2. Visitas S3, S6, S9, S12 (+/- 5 días)

- 3.2.1.3. Visita de seguimiento (Final del Estudio)
- 3.2.2. **Diagrama de Flujo del Estudio**

#### **4. Metodología**

##### **4.1. Pacientes**

- 4.1.1. **Criterios de Inclusión**
- 4.1.2. **Criterios de Exclusión**
- 4.1.3. **Predeterminación del tamaño de la muestra**
- 4.1.4. **Reclutamiento de pacientes**
- 4.1.5. **Identificación del paciente**
- 4.1.6. **Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y abandonos**
  - 4.1.6.1. Criterios de retirada
  - 4.1.6.2. Sustitución de los Pacientes

##### **4.2. Fármacos en estudio**

- 4.2.1. **Dosis, posología, vía de administración y forma farmacéutica**
  - 4.2.1.1. PPD
  - 4.2.1.2. Vacuna triple viral
  - 4.2.1.3. Candidina
  - 4.2.1.4. Crioterapia
- 4.2.2. **Normas especiales en el manejo y almacenamiento**
- 4.2.3. **Administración del tratamiento**
  - 4.2.3.1. Duración y calendarización del tratamiento
  - 4.2.3.2. Vía y condiciones de administración
- 4.2.4. **Tratamientos concomitantes**
  - 4.2.4.1. Tratamientos prohibidos
  - 4.2.4.2. Tratamientos autorizados
  - 4.2.4.3. Fármaco de Rescate

##### **4.3. Evaluación de la Respuesta (Eficacia)**

- 4.3.1. **Evaluación de la eficacia**
  - 4.3.1.1. Variable Principal
  - 4.3.1.2. Variables Secundarias

##### **4.4. Evaluación de la Seguridad**

- 4.4.1. **Registro de Eventos Adversos (EA)**

##### **4.5. Evaluación de respuesta inmunológica**

##### **4.6. Detección de polimorfismos genéticos**

- 4.6.1. **Extracción de ADN**
- 4.6.2. **Verificación de cantidad y calidad de ADN**
- 4.6.3. **Genotipificación de variantes e IL17, IL12 e INF $\gamma$** 
  - 4.6.3.1. Polimorfismos IL-17A rs4711998 (-832A/G)
  - 4.6.3.2. Polimorfismos IL-17A rs2275913 (-197G/A)
  - 4.6.3.3. Polimorfismos IL-17F rs763780 (7488A/G)
  - 4.6.3.4. Polimorfismos IL-12B rs3212227 (+1188A/C)
  - 4.6.3.5. Polimorfismos IFN- $\gamma$  R1 rs1327474 (-611A/G)
  - 4.6.3.6. Polimorfismos IFN- $\gamma$  R1 +874A/T

##### **4.7. Análisis Estadístico**

- 4.7.1. **Estratificación**
- 4.7.2. **Tamaño de la muestra**
- 4.7.3. **Desviaciones del protocolo**

- 4.7.4. Tratamiento de los abandonos o los datos incompletos
  - 4.7.5. Características demográficas y basales
  - 4.7.6. Variable Principal
  - 4.7.7. Variables Secundarias
  - 4.8. Acontecimientos Adversos
    - 4.8.1. Definiciones
    - 4.8.2. Registro de los eventos adversos
    - 4.8.3. Aspectos específicos para la valoración de la seguridad
  - 4.9. Evaluación inmunológica
  - 4.10. Detección de polimorfismos genéticos
  - 4.11. Consideraciones Prácticas
    - 4.11.1. Desviaciones del protocolo del estudio
    - 4.11.2. Control de los fármacos
      - 4.11.2.1. Asignación de los tratamientos en estudio
    - 4.11.3. Interrupción del Ensayo
  - 4.12. Aspectos éticos
    - 4.12.1. Consideraciones Generales
    - 4.12.2. Consentimiento Informado y asentimiento informado
    - 4.12.3. Evaluación de los beneficios y riesgos previsibles para los sujetos del ensayo y otros posibles pacientes
    - 4.12.4. Confidencialidad de los datos
5. Resultados
- 5.1. 5.1 Pacientes
    - 5.1.1. Datos demográficos
  - 5.2. Evaluación de la Variable Principal
  - 5.3. Evaluación de la Variables Secundaria: Eficacia
    - 5.3.1. Respuesta a distancia
    - 5.3.2. Número de sesiones de tratamiento
  - 5.4. Evaluación de Variable Secundaria: Seguridad
    - 5.4.1. Efectos secundarios reportados
  - 5.5. Evaluación de respuesta inmunológica
  - 5.6. Detección de polimorfismos genéticos
    - 5.6.1. Polimorfismos IL-17A rs4711998 (-832A/G)
    - 5.6.2. Polimorfismos IL-17A rs2275913 (-197G/A)
    - 5.6.3. Polimorfismos IL-17F rs763780 (7488A/G)
    - 5.6.4. Polimorfismos IL-12B rs3212227 (+1188A/C)
    - 5.6.5. Polimorfismos IFN- $\gamma$  R1 rs1327474 (-611A/G)
    - 5.6.6. Polimorfismos IFN- $\gamma$  R1 +874A/T
6. Discusión
7. Conclusiones
8. Anexos
- 8.1. Tabla de polimorfismos
  - 8.2. Variables del estudio
  - 8.3. Autorización del comité de ética
  - 8.4. Consentimiento informado
  - 8.5. Asentimiento informado
  - 8.6. Poster para reclutamiento
9. Resumen Autobiográfico
10. Bibliografía

## I. LISTA DE ABREVIATURAS

EA	Evento adverso
FdE	Final del estudio
FdT	Final de tratamiento
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucina
INF	Interferón
mm	Milímetros
OR	Odds Ratio (cociente de posibilidades)
PPD	Purified Protein Derivative
S	Semana
SRP	Sarampión-Rubéola-Parotiditis
VPH	Virus del Papiloma Humano



## II. Resumen

La inmunoterapia desempeña un papel crucial en el tratamiento de verrugas virales recalcitrantes o múltiples, al modular y potenciar la respuesta inmunológica del organismo contra el virus del papiloma humano (VPH), responsable de estas lesiones. Este enfoque terapéutico se distingue por su selectividad hacia el sistema inmunológico, reduciendo efectos secundarios y ofreciendo una opción potencialmente efectiva cuando otros tratamientos han sido insuficientes o se requiere respuesta a distancia. Además, la inmunoterapia puede generar una memoria inmunológica a largo plazo, disminuyendo la probabilidad de recurrencias y mejorando la calidad de vida de los pacientes con verrugas virales recalcitrantes o múltiples. Este es un ensayo clínico controlado realizado en el Departamento de Dermatología del Hospital Universitario, en el que participaron pacientes pediátricos de 4 a 16 años con verrugas múltiples o de larga duración o aquellos que no respondieron a tratamientos anteriores. El estudio tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de algunas inmunoterapias en comparación con la crioterapia estándar. Además, se investigaron los polimorfismos genéticos de las citoquinas IL-12, IL-17 e INF- $\gamma$ . Los pacientes fueron asignados a cuatro grupos: Grupo 1, vacuna triple viral (sarampión-rubéola-paperas); Grupo 2, PPD; Grupo 3, Candidina; Grupo 4, crioterapia. Las vacunas se aplicaron como inyecciones intralesionales a la verruga más grande, mientras que la crioterapia fue aplicada a todas las verrugas. El tratamiento se repitió cada tres semanas hasta la desaparición de las verrugas, hasta un máximo de cinco sesiones. Se tomaron muestras de sangre antes y después del tratamiento para determinar los niveles de citocinas IL-17a, IFN-gamma e IL-12, así como polimorfismos genéticos de las mismas. De 86 pacientes, las tasas de respuesta completa fueron del 36,4% (8/22) para PPD, 61,9% (13/21) para la vacuna triple viral, 36,4% (8/22) para Candidina y 57% (12/21) para crioterapia. Aunque la crioterapia mostró una ligera tendencia hacia una mejor respuesta ( $p=0,052$ ), careció de significación estadística. Los eventos adversos incluyeron dolor persistente, pigmentación postinflamatoria, paroniquia, reacción acneiforme y ampollas. El grupo de crioterapia informó que el 66,7% (14/21) presentó pigmentación postinflamatoria. Los cambios medianos en las concentraciones de citoquinas indicaron un aumento en IL-17a, IFN-gamma e IL-12 p70 en todos los grupos de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en los aumentos de IL-17a e IFN-gamma entre grupos, pero se encontró una diferencia significativa para IL-12 p70 ( $p=0,024$ ). Cabe destacar que los pacientes que recibieron la vacuna triple viral mostraron una mayor tendencia a la respuesta a distancia con 71,43% (15/22). En el análisis de polimorfismos se encontró que el polimorfismo de IL-17A rs4711998 (-832A/G) con alelo A (genotipo AA + AG) tuvo asociación con mejor respuesta local al tratamiento y respuesta a distancia de lesiones no tratadas. ( $p=0.01637$  y  $p=0.038$ ). Los distintos grupos de tratamiento en este grupo mostraron ser equivalentes en su eficacia para

lograr resolución de verrugas virales. En el caso del tratamiento con inmunoterapia intralesional, la respuesta a distancia se vio ligeramente mejor en el grupo de SRP, aunque no logró significancia estadística. Los efectos adversos reportados fueron leves y/o temporales, sin embargo la hipo e hiperpigmentación postinflamatoria fue mucho más prevalente en crioterapia que en el resto de los tratamientos. La respuesta inmunológica, evidenciada por el aumento en citocinas inflamatorias después del tratamiento, tuvo una relación significativa con la resolución local y a distancia de la infección. Esto es especialmente cierto para la IL-17. Así mismo, se encontró que la presencia de alelo A de IL-17 832 se relaciona con la respuesta a tratamiento, local y a distancia. Con estos datos, podemos concluir que la inmunoterapia intralesional es equiparable a la crioterapia en efectividad, pero causa menos efectos adversos y respuesta a distancia en verrugas no tratadas. Su mecanismo de acción, la activación de la respuesta inmune, se comprueba con la elevación de citocinas proinflamatorias, especialmente la IL-17. La investigación genética de estas citocinas muestra datos interesantes sobre la tendencia a la respuesta a tratamiento, lo cual fue notable en polimorfismos de IL-17. La inmunoterapia intralesional, en especial la vacuna SRP es una buena opción de tratamiento para verrugas múltiples y recalcitrantes, con buena eficacia y seguridad. Su mecanismo de acción sobre el sistema inmune tiene cada vez más evidencia, lo que pudiera orientar futuras líneas de investigación y terapéuticas.

# 1. Introducción

---

## **1.1 Verrugas virales**

Las verrugas cutáneas virales son proyecciones epiteliales benignas de la piel o membranas mucosas, causadas por diferentes cepas del virus del papiloma humano (VPH). Afectan principalmente la piel y membranas mucosas adyacentes a uniones mucocutáneas. Pueden aparecer como una lesión solitaria, o bien, pueden ser múltiples e incluso confluir.<sup>1</sup> El curso de esta infección viral es completamente impredecible en términos del número de lesiones en la presentación inicial, velocidad de crecimiento y respuesta a tratamiento. La dermatosis puede crecer, diseminarse, permanecer estática o involucionar de manera espontánea.<sup>2</sup>

### **1.1.1 Epidemiología**

Esta es una enfermedad dermatológica común, especialmente entre la población pediátrica, con una prevalencia estimada entre el rango de 22 a 33% en varios estudios.<sup>3</sup> Se ha encontrado un pico en la incidencia a los 13 y 14,5 años para pacientes femeninos y masculinos, respectivamente. Sin embargo, se ha encontrado que las verrugas virales pueden verse con mayor frecuencia en pacientes inmunosuprimidos o con inmunodeficiencias primarias.<sup>2</sup>

### **1.1.2 Patogénesis**

#### **1.1.2.1 Virus del papiloma humano**

El virus del papiloma humano es un virus DNA pequeño, con peso molecular de  $5 \times 10^3$ .<sup>3</sup> Se han identificado más de 150 tipos de este virus, pero las verrugas comunes son causadas con mayor frecuencia por los tipos de VPH 1, 2 y 4.<sup>4</sup>

Aún no está claro si el mecanismo inmunitario en la resolución de las verrugas es celular, humoral o una participación de ambos.<sup>2</sup>

### **1.1.2.2 Mecanismos de virulencia**

Las regiones E (regiones tempranas, del inglés *early proteins*) del genoma del VPH, que abarcan E1, E2, E4, E5, E6 y E7, desempeñan papeles cruciales en los procesos de transcripción, replicación y transformación celular. Algunas de estas proteínas impiden directamente la estructura y función de los queratinocitos. Formas específicas de E4 alteran la red de citoqueratinas, lo que provoca la coilocitosis. Las proteínas E6 y E7 interfieren con los mecanismos del ciclo celular y la apoptosis, favoreciendo potencialmente la proliferación y la transformación celular. Este proceso emerge como un mecanismo significativo en la carcinogénesis inducida por ciertos tipos de VPH de alto riesgo.<sup>5,6</sup>

La transmisión requiere de la inoculación de VPH en la capa basal de la epidermis mediante pequeñas microlesiones en la piel. Diversos estudios han demostrado que el virus permanece en la capa basal, manteniendo así su replicación intracelular, que le permite no causar viremia en el hospedero. Así, la evasión del sistema inmune permite su persistencia en los tejidos por largo tiempo.<sup>6</sup>

### **1.1.3 Características clínicas**

#### **1.1.3.1 Clasificación**

Aunque numerosos estudios demuestran que el tipo de virus dicta predominantemente las características histológicas y clínicas de las verrugas

comunes, la clasificación de las verrugas sigue basándose en las características morfológicas y la localización anatómica.<sup>7</sup>

- Verrugas planas: son causadas por los tipos 1, 2 y 4 de VPH. Las verrugas planas causadas por los tipos 3 y 10, y 26, 27, 28 y 29 de VPH afectan principalmente la cara y el dorso de las manos. Suelen ser múltiples y se manifiestan como pápulas planas de superficie lisa de color marrón claro.<sup>6</sup> Son pápulas de superficie plana con descamación mínima y sólo una ligera elevación, y miden entre 2 y 4 mm de diámetro.<sup>8</sup>
- Verrugas filiformes: se observan con mayor frecuencia en la cara con proyecciones características en forma de hojas y muestran una rápida proliferación.<sup>8</sup>
- Verrugas en mosaico: son un patrón formado por verrugas fusionadas en la superficie plantar.<sup>8</sup>
- Verrugas plantares: son causadas frecuentemente por los tipos 1 y 2. Estas verrugas se caracterizan por ser dolorosas y aparecen en sitios de presión. Se manifiestan como tapones queratósicos rodeados de bordes de hiperqueratosis con múltiples puntos negros representando capilares trombosados.<sup>2</sup> Pueden ser dolorosas debido a sus pápulas endofíticas callosas que tienen lados inclinados profundamente penetrantes y una depresión central.<sup>8</sup>
- Verrugas periungueales: Ocurren en cualquier lugar a lo largo de los márgenes ungueales, incluido el pliegue ungueal proximal y el hiponiquio, lo que posteriormente puede provocar onicodistrofia por daño a la matriz ungueal y onicolisis por verrugas en el lecho ungueal.<sup>8</sup>

### **1.1.3.2 Tamaño**

El tamaño de las verrugas es usualmente entre 1 y 10 mm, se presentan como pápulas en forma de domo con una superficie queratósica y verrucosa. en localizaciones especiales como el área perioral pueden ser filiformes.<sup>6</sup>

### **1.1.3.3 Verrugas crónicas y recalcitrantes**

No existe consenso en cuanto a la definición exacta de verrugas recalcitrantes, pero se ha aceptado incluir en este término aquellas lesiones que no muestran respuesta al tratamiento convencional o de primera línea después de 5 sesiones de una terapia determinada, durante un período de 6 meses.<sup>9</sup>

## **1.1.4 Complicaciones**

### **1.1.4.1 Deterioro funcional**

Las verrugas virales en algunos casos pueden provocar un deterioro funcional, especialmente dependiendo de su ubicación y tamaño. Cuando las verrugas aparecen en áreas sensibles o de gran movilidad, como las manos, los pies o las uñas, pueden afectar la funcionalidad normal de estas regiones del cuerpo. Por ejemplo, las verrugas plantares pueden causar dolor a la deambulación, lo que afecta la movilidad, mientras que las verrugas en las manos pueden impedir la realización de actividades cotidianas como escribir, sostener objetos o realizar tareas manuales.

### **1.1.4.2 Compromiso estético**

Las verrugas también pueden tener un impacto psicológico significativo. Las personas pueden experimentar incomodidad o vergüenza debido al aspecto estético de las verrugas, lo que puede afectar su bienestar emocional y social. Este impacto

en la calidad de vida de los pacientes motiva a la búsqueda de tratamientos eficaces y duraderos.

### **1.1.5 Diagnóstico**

El método principal para diagnosticar las verrugas es clínico y se basa en el análisis visual de la lesión. La tipificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) suele ser poco utilizada en la práctica clínica habitual debido a su alto costo. Este método se reserva para casos de sospecha de infección por subtipos de alto riesgo.<sup>5</sup>

#### **1.1.5.1. Dermatoscopia**

La dermatoscopia es esencial en la evaluación y el reconocimiento de las lesiones cutáneas. Mediante el examen dermatoscópico de las características de las verrugas se observa la presencia de puntos y glóbulos color rojos, marrones o negros, que representan capilares dilatados y trombosados situados en el centro dentro de halos blancos. Bajo luz polarizada, algunas lesiones muestran una notable alteración de los dermatoglifos naturales.<sup>5</sup>



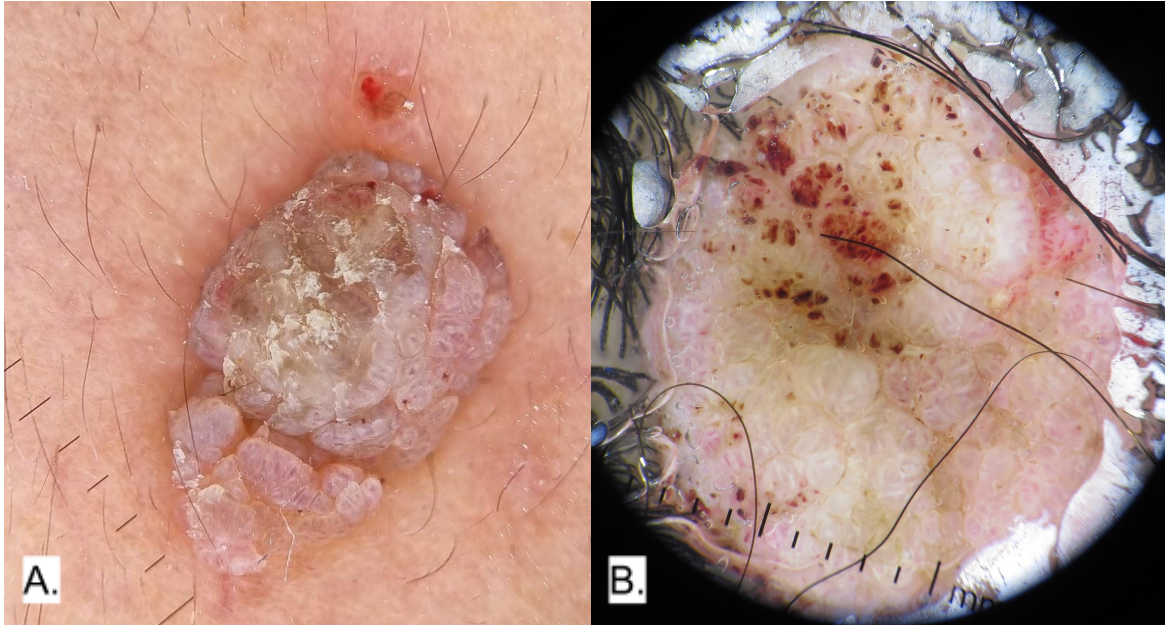


Figura 1. Imágenes dermatoscópicas de verrugas virales. (A) Lesión papilomatosa, superficie hiperqueratósica, aspecto cerebriforme, vasos puntiformes , lineales y trombosados. (B) Lesión de aspecto cerebriforme con vasos dilatados y trombosados.

### 1.1.5.2 Anatomía Patológica

Existen mínimas diferencias histológicas entre los distintos tipos de verrugas. Las verrugas comunes se caracterizan histológicamente por hiperqueratosis, papilomatosis, acantosis y un cambio colocítico prominente en la capa granular.

Sin embargo, estas características no son específicas. Frecuentemente se observan proyecciones hacia el interior de las crestas, lo que confiere un aspecto curvilíneo a la base de la lesión. En el estrato córneo se observan con frecuencia paraqueratosis, alternando con ortoqueratosis que recubre las concavidades. Además, suele haber agrupación y engrosamiento de los gránulos de queratohialina.<sup>6</sup>

Las verrugas plantares se caracterizan por acantosis y papilomatosis, suelen tener un crecimiento endofítico. Las células de la zona granulosa también muestran con frecuencia unas inclusiones eosinofílicas brillantes muy características, que presentan gránulos queratohialinos alterados.<sup>6</sup>

En las verrugas planas, a diferencia de las verrugas comunes y plantares, la papilomatosis suele ser leve o inexistente y el estrato córneo se caracteriza por una ortoqueratosis en forma de cesta sin paraqueratosis.<sup>6</sup>

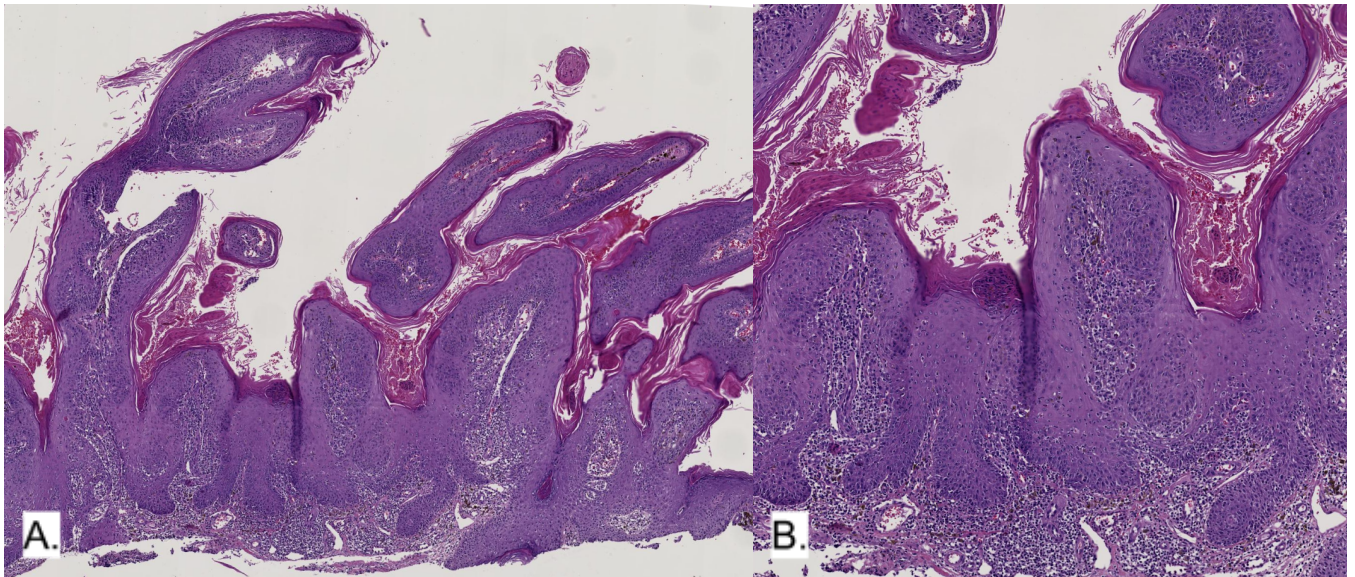


Figura 2. Biopsia de piel por rasurado, teñida con H&E. (A) Se observa ortoqueratosis con zonas de paraqueratosis, papilomatosis y acantosis. (B) A mayor aumento se identifican coilocitos en la capa granular y extravasación de eritrocitos. *Imágenes del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".*

### 1.1.6 Tratamiento

El tratamiento para las verrugas comunes se basa en métodos destructivos físicos o químicos, pero no se ha encontrado que ninguna de las alternativas disponibles sea

completamente efectiva por sí sola.<sup>10</sup> La crioterapia y los queratolíticos como el ácido salicílico y el ácido láctico, siguen siendo consideradas como opciones de tratamiento de primera línea, aunque suele ser doloroso o causar inconvenientes significativos al paciente, ya que necesitan ser aplicadas en varias sesiones, con cierta regularidad. La terapia de segunda línea incluye cirugía, tratamiento con láser, TCA (ácido tricloroacético), cantaridina y, recientemente, inmunoterapia tópica e intralesional.

#### **1.1.6.1 Tratamientos tópicos:**

a) El ácido salicílico (AS) se destaca como un agente queratolítico empleado en el tratamiento domiciliario de verrugas cutáneas. La concentración que comúnmente se comercializa va de un 20% a un 30% de AS. La pauta recomendada consiste en su aplicación una a dos veces al día, y en el caso específico de tratamiento pediátrico. Las tasas de eliminación de verrugas tratadas con AS varían desde un 18% a los 6 meses hasta casi un 100% a los 2 años, mientras que la adherencia a la aplicación se ha informado en un 70%.<sup>11,12,13,14</sup> El ácido salicílico se combina con otros queratolíticos en diversas preparaciones tópicas, como AS con 5-fluorouracilo, AS con ácido láctico y AS con ácido glicólico. Entre estas terapias combinadas, los estudios sugieren que la combinación de AS y ácido glicólico es particularmente eficaz, alcanzando tasas de eliminación del 100% en 8 semanas.<sup>15</sup> Por otro lado, la combinación de SA y 5-fluorouracilo demostró solo una tasa de eliminación del 20% en 5 pacientes durante más de 8 semanas, sin duración especificada.<sup>14</sup> La combinación de AS y ácido láctico exhibió tasas de eliminación del 58.8% al 75% durante 18 meses con aplicación bidiaaria.<sup>12,15</sup> El tratamiento multimodal, como la combinación de AS con podofilina y cantaridina,

AS con crioterapia, y AS con imiquimod, ha mostrado aumentar la eficacia del tratamiento. Las tasas de eliminación varían, siendo del 66.9% durante 1 año y del 86.5% durante 40 meses para AS-podofilina-cantaridina, del 57.6% durante 13 semanas y del 91.3% durante 4.5 años para AS y crioterapia, y del 81.1% durante 3 meses para AS e imiquimod.<sup>16,17,18,19,20</sup> La irritación cutánea se ha reportado como una complicación del tratamiento con AS. Se advierte sobre un pequeño riesgo de toxicidad por ácido salicílico, marcado por síntomas como tinnitus, náuseas y vómitos, especialmente con aplicaciones extensas. En un 20% de pacientes tratados con AS y ácido glicólico, se informaron efectos secundarios como irritación y eritema. En la terapia con AS-podofilina-cantaridina, el 23.5% experimentó dolor y el 88.0% presentó ampollas. No se han notificado efectos secundarios con otras terapias combinadas.

b) Existen otras terapias tópicas, con tasas de éxito reportadas del 99% para formalina, con o sin curetaje, 83.9% para la solución de complejo nítrico-zinc, 81.8% para ácido pirúvico, 78.3% para queratolíticos bajo oclusión, 73.3% para queratolíticos sin oclusión, 59.3% para ácido monocloroacético, 56.3% para nitrato de plata, 42.9% a 100% para retinoides (incluido adapaleno) y 22.2% para cantaridina. En algunos estudios, los efectos secundarios informados incluyeron dolor y ampollas, así como eritema.<sup>11</sup>

#### **1.1.6.2 Tratamientos intralesionales**

a) Inmunoterapia intralesional: Implica la utilización de sustancias para activar o regular el sistema inmunológico con el fin de abordar ciertas enfermedades. En el tratamiento de las verrugas virales, se han empleado diversas formas de inmunoterapia, que abarcan tanto preparaciones tópicas como intralesionales.

Los efectos adversos más comunes incluyen dolor y eritema en el sitio de inyección.

- i) Vitamina D: Aktas et al. reportaron un estudio, en el que 80% (16/20) de los pacientes mostraron una resolución completa de las verrugas.<sup>21</sup> Por otro lado, Fathy et al. revelaron que la vitamina D3 intralesional es un eficaz tratamiento para verrugas múltiples recalcitrantes con una tasa de éxito del 70% (14/20).<sup>22</sup>
- ii) PPD (*Pure Protein Derivate*): En un estudio aleatorizado, pacientes con verrugas comunes resistentes fueron asignados aleatoriamente para recibir tuberculina PPD o una inyección de solución salina normal. Se administraron inyecciones de manera semanal en la verruga más grande identificada. La tasa de respuesta completa para la lesión inyectada fue del 75 % en el grupo tratado con PPD, en comparación con el 0 % en el grupo de control.<sup>23</sup> Saoji y colaboradores optaron por inyectar 2,5 unidades de tuberculina (TU) de PPD en un máximo de 10 lesiones, utilizando intervalos de 2 semanas a lo largo de 4 sesiones. Se observó una eliminación completa en un 76 % de los participantes.<sup>24</sup>
- iii) SRP: Vacuna triple viral (sarampión, rubéola, parotiditis). En un ensayo controlado aleatorio doble ciego llevado a cabo por Zamanian et al. , los pacientes fueron sometidos a inyecciones de 0,3 ml cada dos semanas. Fueron asignados al azar en dos grupos, cada uno compuesto por 30 participantes. Después del tercer tratamiento, el 92 % de los pacientes en el grupo que recibió la vacuna SRP mostraron una respuesta, significativamente superior a la del grupo que recibió solución salina normal ( $P < 0,001$ ).<sup>25</sup> En otro estudio, Agrawal et al. compararon la vacuna SRP administrada de

manera intralesional con solución salina normal. Sus resultados revelaron una respuesta completa en el 60 % de los pacientes con SRP, en comparación con el 23,3 % del grupo de solución salina normal ( $P = 0,01$ ). La eliminación de la verruga distal sólo se observó en el grupo que recibió la vacuna SRP.<sup>26</sup>

- iv) Candidina: Antígeno de *Cándida albicans*. Muñoz et al. presentaron los resultados de un estudio que incluyó a 220 pacientes bajo tratamiento para verrugas virales mediante la aplicación intralesional de candidata. De este total, 156 pacientes (70.9%) lograron una respuesta completa, 37 pacientes (16.8%) experimentaron una respuesta parcial, y 27 pacientes (12.2%) no mostraron mejoría. Entre aquellos con más de una verruga, 47 pacientes (21.3%) notaron una resolución al menos parcial de las verrugas no tratadas en áreas distantes, y de estos, 27 pacientes (57.4%) lograron una resolución completa.<sup>9</sup>
- v) Bleomicina: Bleomicina es un antibiótico producido por *streptomyces verticillus* que produce radicales libres causando roturas en una sola hebra y apoptosis celular. En un estudio piloto prospectivo, 15 pacientes diagnosticados con verrugas periungueales recibieron inyecciones de 0,1 U/ml de bleomicina a intervalos de 4 semanas. Posteriormente, el 46% (7/15) de los participantes, experimentaron una resolución completa de las verrugas periungueales en el plazo de un mes tras la inyección. Además, a los 6 meses de seguimiento, el 86% (13/15) de los pacientes, mostraron una resolución completa.<sup>4</sup>

### **1.1.6.3 Terapias mecánicas destructivas:**

El nitrógeno líquido, a -196 C, es el agente más utilizado para la crioterapia. Las tasas de eliminación informadas con crioterapia oscilan entre el 51,6 % en 13

semanas y el 68,2 % en 3 meses.<sup>11,13,14</sup> Otras opciones terapéuticas evaluadas para tratar verrugas cutáneas en niños incluyen curetaje, electrocauterio, láser de dióxido de carbono (CO2), láser de colorante pulsado y radioterapia superficial. Las tasas de eliminación reportadas fueron del 59.7% para el curetaje, 50% para el electrocauterio, 57.1% para el láser de CO2, 33.6% para el láser de colorante pulsado, 100.0% para el láser Nd:YAG de 1064 nm de pulsación larga, 95.7% para la radioterapia superficial, y 73.3% para la fototerapia convencional, y 80.0% para la fototerapia con luz diurna. El dolor se presenta como el efecto secundario más frecuente en estas modalidades de tratamiento. Además, se han observado casos de hiperpigmentación leve transitoria y eritema con la fototerapia convencional y con luz diurna.<sup>14,15,26,27,28,29,30,31</sup> Se recomienda su aplicación solo en casos de verrugas resistentes o extensas y exclusivamente bajo la supervisión de profesionales médicos con experiencia en su uso. Como alternativa, se ha demostrado que la oclusión nocturna de verrugas con cinta adhesiva es un tratamiento sencillo e indoloro. Las tasas de eliminación informadas en estudios específicos fueron del 16.0% en 6 semanas y del 66.7% en 2 años, con efectos secundarios mínimos y de menor importancia.<sup>13</sup>

## **1.2 Inmunoterapia intralesional en verrugas virales**

Se ha demostrado que la eficacia de la inmunoterapia intralesional es comparable a las opciones de tratamiento de primera línea, con el beneficio de posiblemente causar regresión de lesiones en sitios distantes no tratados.

### **1.2.1 Mecanismo de acción**

La efectividad de esa alternativa terapéutica se debe a la estimulación de la inmunidad celular, con activación consecuente de la respuesta inmune Th1 y regulación ascendente de IL-2, IL-4, IL-5 y TNF- $\alpha$ . Esto conduce a una reacción de hipersensibilidad retardada, tanto contra el agente terapéutico, como contra los virus. Esta reacción activa las células T citotóxicas y las células NK para erradicar las células infectadas por el virus del papiloma humano (VPH). Así, la inmunoterapia intralesional desencadena el reconocimiento del agente causal por el sistema inmune, y por tanto, la eliminación de lesiones en todo el cuerpo, no sólo aquellas donde se aplica el tratamiento.<sup>32</sup>

### **1.1.2 Antígenos con evidencia previa**

Actualmente la inmunoterapia intralesional se ha utilizado en el tratamiento de verrugas virales recurrentes, múltiples, extensas y recalcitrantes, dentro de las cuales están los derivados de proteínas purificadas (PPD), BCG, candidina, trichophyton, vacuna triple viral, MIP (*mycobacterioum indicus pranii*), metotrexato, vitamina D3 y bleomicina. Sigue siendo incierto si estas opciones han podido generar inmunidad persistente, ya que los ensayos a menudo hacen un seguimiento de los pacientes durante un promedio de 6 meses, tiempo en el cual los pacientes se encuentran sin recidivas.<sup>21,22,33,34</sup>

### **1.2.3 Eficacia**

#### **1.2.3.1 Meta-análisis y Revisiones sistemáticas**



Un metanálisis ha revisado la eficacia de diferentes modalidades inmunoterapéuticas intralesionales. El artículo de Salman en 2018 incluyó ensayos que compararon estas terapias con tratamientos de primera línea, como la crioterapia o el imiquimod, o contra el placebo. Concluyeron que el antígeno PPD y la vacuna triple viral resultaron ser los más efectivos, logrando la remisión de la infección en el sitio de aplicación (OR 39.56 y 17.46, respectivamente) y en áreas distantes (OR 42.95 y 15.39, respectivamente).<sup>35</sup>

Los estudios en pacientes pediátricos son escasos, y la mayoría de ellos evalúan rangos de edad muy amplios, por lo que poseen dificultades para determinar o predecir el resultado para la población pediátrica. Fields et al. revisaron varios ensayos con respecto al uso de la inmunoterapia intralesional, con la intención de encontrar bases para las recomendaciones sobre este grupo demográfico. Reportaron tasas de efectividad del 23% al 95% entre los estudios incluidos, y se observó la resolución de verrugas en sitios distantes no tratados.<sup>3</sup>

### **1.2.3.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados**

En el 2020, Mohta y colaboradores realizaron un estudio para evaluar la eficacia de la vacuna triple viral intralesional, en comparación con la vitamina D3 intralesional, exclusivamente en población pediátrica. Este ensayo concluyó la resolución completa en el 86% de los pacientes que recibieron la vacuna triple viral. Mientras que en el grupo que recibió vitamina D3 intralesional se reportó una resolución completa en 76.7% (23/30) y 66.6% (20/30) en las verrugas inyectadas y en verrugas distantes respectivamente.<sup>36</sup> Más recientemente, un estudio de 150 pacientes de 6 a 22 años comparó el uso de PPD, antígeno de *Candida* y vacuna triple viral, sin encontrar

diferencia significativa en la respuesta terapéutica entre ellos. También resultó de importancia que los efectos adversos encontrados fueron transitorios y leves, y que no se reportaron recidivas.<sup>37</sup>

### **1.2.5 Respuesta inmunológica**

En cuanto a la evaluación de respuesta inmunológica, se sabe que la inmunoterapia intralesional está asociada con la producción de citocinas Th1, que activan células citotóxicas y NK para erradicar la infección por VPH en lesiones tratadas. En un estudio de 54 pacientes con verrugas múltiples, se encontró que la elevación de niveles séricos de interferón gamma se relacionaba con una buena respuesta a tratamiento intralesional con antígeno de *Candida*.<sup>38</sup> De igual forma, se encontraron niveles séricos más altos de IL-17 en pacientes respondedores contra no respondedores, con significancia estadística, al evaluar la respuesta en 90 pacientes.<sup>39</sup> Por su parte, existen más estudios que miden la respuesta inmunológica a partir del nivel de IL-12. Específicamente, en dos ensayos se encontró una elevación significativa de esta citocina en el suero de pacientes que respondieron satisfactoriamente al tratamiento con PPD y con vacuna triple viral.<sup>40,41</sup>

Con esto se puede resumir que la elevación de niveles séricos de IL-12, IL-17 e IFN gamma se relaciona con la respuesta al tratamiento con inmunoterapia intralesional en verrugas virales. Esto apoya la teoría del mecanismo de acción de esta modalidad terapéutica.

### **1.2.6 Efectos secundarios**

En la literatura se han reportado algunos efectos secundarios posterior al uso de inmunoterapia, siendo los más frecuentes reacciones en el sitio de la inyección que pueden incluir dolor, irritación, prurito y vesiculación, además pueden desencadenarse síntomas similares a los de la gripe, como la fiebre. Estos efectos se atribuyen a la inyección del antígeno en la circulación, desencadenando así una respuesta inmunológica y la producción de citocinas. La mayoría de estas reacciones tienen una duración de hasta 24 horas y pueden resolverse mediante el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.<sup>42</sup> Otro efecto adverso reportado en la literatura son los “dedos púrpura y dolorosos”, particularmente después del uso intralesional del antígeno de *Candida*.<sup>37</sup> También se han reportado casos raros de vitiligo, linfangitis, regresión de nevos y fenómeno de Reynaud.<sup>4</sup>

### **1.3 Polimorfismos genéticos en verrugas virales**

Los factores genéticos podrían desempeñar un papel de considerable importancia en la patogénesis de las verrugas virales al influir en el estado inflamatorio, interactuando, además, con diversos factores ambientales. Específicamente, las variaciones genéticas en los genes vinculados a la respuesta inmune primaria pueden incidir en la susceptibilidad al Virus del Papiloma Humano (VPH). Las células Th1 desempeñan una función crucial en la eliminación del VPH, ya que pueden favorecer respuestas de inmunidad mediadas por células contra patógenos intracelulares mediante la secreción de citocinas.<sup>43</sup>

En un estudio llevado a cabo por Leite-de Moura, E. et al., se identificaron 10 variantes de polimorfismos en genes como IL-17A (rs2275913, rs3748067), IL-17F

(rs763780), IL-12A (rs568408), IL-12B (rs3212227), TNFA (rs1800629, rs361525), IL-1B (rs16944) e IL-6 (rs1800795). Específicamente, los polimorfismos en genes como IL-10 (rs1800896) se asociaron de manera significativa con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino. Aunque estos descubrimientos inicialmente se consideran como indicadores de susceptibilidad frente a lesiones precancerosas y cáncer cervical, se han establecido conexiones con los polimorfismos presentes en las verrugas virales, dado que comparten una etiología vírica común.<sup>10,44</sup>

Adicionalmente, varios estudios han destacado la asociación entre el polimorfismo genético del gen IFN-gamma y la susceptibilidad individual a la carcinogénesis cervical. Este polimorfismo también muestra correlación con la infección por VPH.<sup>45,46</sup>

El conocer estos polimorfismos nos orienta hacia el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas más precisas y efectivas.

## **2. Justificación, Hipótesis y Objetivos del estudio.**

---

## **2.1 Justificación**

No existen suficientes ensayos clínicos controlados en la edad pediátrica que avalen la eficacia y seguridad de la inmunoterapia intralesional en el tratamiento de verrugas virales.

Actualmente no hay suficientes ensayos que correlacionen la efectividad con la respuesta inmunológica de la inmunoterapia intralesional para el tratamiento de las verrugas virales en niños.

## **2.2. Hipótesis**

La aplicación intralesional de antígenos, incluyendo la vacuna triple viral (SRP) vs. PPD vs Candidina en el tratamiento de verrugas virales en niños, generará una respuesta inmunológica adecuada, la cual se evaluará como resolución de la verruga tratada y de las verrugas en diferentes zonas del cuerpo.

## **2.3. Objetivos**

### **2.3.1. Objetivo principal**

Evaluar la eficacia de la inmunoterapia intralesional con tres diferentes antígenos (vacuna triple viral, PPD y Candidina) en el tratamiento de verrugas virales en niños.

### **2.3.2. Objetivos secundarios**

- 1.- Evaluar el grado de resolución, completa o casi completa, de la verruga tratada, así como el efecto a distancia de la inmunoterapia intralesional en lesiones no tratadas.
- 2.- Evaluar la seguridad de la aplicación intralesional de vacuna triple viral vs. PPD vs. Candidina en el tratamiento de verrugas virales en niños.
- 3.- Evaluar el efecto sistémico de los diferentes antígenos en la producción de citocinas (IL-12, IL-17 e INF- $\gamma$ ).
- 4.- Buscar la presencia de polimorfismos genéticos de las citocinas IL-12, IL-17 e INF- $\gamma$  en pacientes pediátricos con verrugas virales.

### **3. Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo**

---



## **3.1. Diseño del Estudio**

### **3.1.1. Tipo y diseño de estudio**

**Título del estudio:** “Eficacia y seguridad de la aplicación intralesional de vacuna triple viral vs. PPD vs. candidina en el tratamiento de verrugas virales en población pediátrica: estudio comparativo clínico, inmunológico y genético.”

**Centro participante:** Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León.

**Investigador principal:** Dra. Fania Zamantta Muñoz Garza

**Investigadores colaboradores:** Dra. Alejandra Perales González, Dra. Erika Alba Rojas, Dra. med. Alejandra Villarreal Martínez, Dr. med. Jorge Ocampo Candiani, Dr. Mauricio Andrés Salinas Santander, Dr. Jorge Lara Arias, Ana Laura Yee De León, Fernanda Massiel García García.

**Código del estudio en comité ético:** DE22-00004

**Tratamiento y posología:** PPD (purified proteic derivate, Tubersol®) en una dosis de 0.1 ml (Grupo 1), vacuna triple viral (SRP, Priorix®) en dosis de 0.3 ml (grupo 2), solución de candidina en dosis de 0.1 mL (grupo 3) o crioterapia con nitrógeno líquido (grupo 4).

**Duración del tratamiento:** de 3 a 15 semanas

**Periodicidad de las visitas clínicas:** visita basal, semana 3, 6, 9, 12 (tratamiento) y 15 (seguimiento sin tratamiento)

**Tamaño de muestra:** 88

**Período de inclusión:** Octubre 2022-Agosto 2023

Ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado con un enfoque experimental, longitudinal y prospectivo. El estudio se realizó en pacientes de edades comprendidas entre los 4 y los 16 años que presentaban verrugas virales y que acudieron al Departamento de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey, Nuevo León, México.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1:1 a recibir PPD (purified proteic derivate, Tubersol®) en una dosis de 0.1 ml (Grupo 1), vacuna triple viral (SRP, Priorix®) en dosis de 0.3 ml (grupo 2), solución de candidina en dosis de 0.1 mL (grupo 3) o crioterapia con nitrógeno líquido (grupo 4).

Se aplicó el tratamiento a la lesión de mayor tamaño en el caso de los grupos que recibieron terapia intralesional. El grupo control recibió nitrógeno líquido en todas las verrugas. Se realizaron sesiones de tratamiento con intervalo de 3 semanas  $\pm$  5 días, hasta la resolución completa de las verrugas, o un máximo de 5 aplicaciones por paciente, lo que ocurriera primero.

Se tomaron 5 mL de sangre periférica durante la primera y última visita para determinación de concentración sérica de IL-12, IL-17 e IFN-gamma. Adicionalmente,

se obtuvieron 4 mL de sangre venosa periférica durante la primera visita para investigación de polimorfismos genéticos asociados a producción de estas citocinas.

## **3.2 Diseño esquemático del protocolo**

### **3.2.1 Descripción de las visitas**

Se programaron seis visitas para el estudio. Siempre que sea posible, los pacientes fueron seleccionados e incluidos el mismo día. Así, la duración máxima del estudio para un paciente dado fue de aproximadamente 24 semanas.

#### **3.2.1.1 Visita basal: S0 (inclusión)**

Se informó claramente sobre el estudio al paciente y sus padres o tutores legales y se les dio tiempo suficiente para que comentaran y pensarán (juntos, si procedía) si darían su consentimiento a participar en el estudio. Al dar su consentimiento informado, se incluyó al paciente y se inició el tratamiento el mismo día.

Procedimientos realizados en esta visita:

- Firma de consentimiento informado
- Firma de asentimiento informado
- Revisión de los datos demográficos
- Verificación de los criterios de inclusión/exclusión
- Revisión de Historia Clínica/Enfermedades concomitantes
- Exploración Física Global

- Toma de Fotografías de todas las verrugas, con medición de verruga de mayor tamaño.
- Toma de muestra de sangre venosa periférica para estudio inmunológico y genético (9 mL en total).
- Aleatorización y primera sesión de tratamiento

### **3.2.1.2 Visitas S3, S6, S9 y S12 (+/- 5 días)**

Durante estas visitas se evaluó la necesidad de continuar con el tratamiento y se aplicó ese mismo día. En caso de resolución completa, se omitió el tratamiento y se consideró como final del tratamiento.

Procedimientos realizados en estas visitas:

- Toma de fotografías de todas las verrugas, con medición de la verruga de mayor tamaño
- Fotografías de zonas con resolución de verrugas
- Revisión de eventos adversos
- Exploración física global
- Aplicación de tratamiento (segunda, tercera, cuarta y quinta sesión de tratamiento, según fuera el caso)

### **3.2.1.3 Visita de seguimiento (Final del estudio)**

Esta visita se programó 3 semanas +/- 5 días después de la última sesión requerida de tratamiento.

Procedimientos realizados en esta visita:

- Exploración física global

- Fotografías digitales de zonas con verrugas y zonas de resolución de verrugas
- Toma de muestra de sangre venosa periférica para estudio inmunológico (5 mL).

### 3.2.2 Diagrama de flujo del estudio

Procedimiento	Período de Tratamiento					Seguimiento
	S0	S3	S6	S9	S12	S3
Consentimiento informado.	X					
Criterios de Inclusión/Exclusión.	X					
Revisión de datos demográficos	X					
Revisión de Historia clínica/ enfermedades concomitantes/ tratamientos previos.	X					
Aleatorización.	X					
Toma de fotografías digitales.	X	X	X	X	X	X
Exploración física global.	X	X	X	X	X	X
Revisión de los eventos adversos.		X	X	X	X	X
Toma de muestra de sangre periférica.	X					X

## 4. Metodología

---

## **4.1 Pacientes**

### **4.1.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes de 4 a 16 años
- Pacientes con verrugas múltiples o crónicas o recalcitrantes a tratamientos previos, sin importar su localización anatómica.
- Que cuenten con esquema de vacunación completo
- Consentimiento informado de padre o tutor.
- Asentimiento informado del paciente.

### **4.1.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 4 años o mayores de 16 años.
- Pacientes inmunosuprimidos, bajo tratamiento con inmunosupresores o corticoides orales.
- Embarazo, lactancia.
- Infección activa o signos de infección (fiebre, COVID19...)
- Historia de alergia a componentes de vacuna Triple Viral o PPD.
- Dermatitis por contacto activa en sitio de aplicación.
- Historia de asma o alergias.
- Negación para firma de consentimiento informado de padre o tutor.
- Negación para otorgar asentimiento informado del paciente.

### **4.1.3 Predeterminación del tamaño de la muestra**

Utilizando una fórmula para demostrar equivalencia de proporciones ajustando para cuatro grupos por medio del ajuste de Lher, con una significación unilateral, conservando una confianza y una potencia del 95% y 80% respectivamente, esperando encontrar una proporción de curación cercana al 94.4% en los grupos de acuerdo con Kerure AS et al. (2016), con una amplitud del intervalo aceptable para considerar equivalencia del 10% entre los tratamientos con control, PPD, vacuna triple viral y candidina, se requiere una muestra mínima por grupo de 22 participantes.

$$n = \frac{2pq(K)}{\epsilon^2}$$

#### **4.1.4 Reclutamiento de pacientes**

Se reclutará a los pacientes que acudan al Servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” que lleguen por cuenta propia o referidos por médicos externos por verrugas virales. Además, se realizó un póster informativo para invitar a los pacientes a participar, el cual fue autorizado por el comité de ética y posteriormente distribuido en redes sociales y colocado en distintos puntos de Monterrey y su área metropolitana.

#### **4.1.5. Identificación del paciente**

Los pacientes se identificarán por su número de registro del Hospital Universitario y por un código de dos dígitos asignado en orden cronológico de selección.

#### **4.1.6. Criterios de retirada y análisis previstos de retiradas y abandonos**



#### **4.1.6.1 Criterios de retirada**

Se hará el seguimiento de todos los pacientes incluidos hasta el final del tratamiento cuando sea posible. Las razones para la retirada prematura de un paciente del estudio pueden ser las siguientes:

- Decisión de los padres o tutores legales del paciente. Los padres o tutores legales del paciente que deseen retirar a su hijo o tutelado del estudio por cualquier motivo lo pueden hacer en cualquier momento, pero tienen que informar al investigador. En todos los casos, el investigador debe tratar de ver al paciente y a sus padres tan pronto como sea posible para realizar una evaluación final para tomar medidas terapéuticas oportunas en caso necesario.
- Por decisión del investigador en beneficio del paciente, por motivos de seguridad (relacionados o no relacionados con el tratamiento) o una respuesta insuficiente. Especialmente si se produce un evento adverso grave y el investigador considera que puede poner en peligro la salud del paciente o si aparece una enfermedad grave, que requiere la prescripción de una medicación incompatible con el objetivo del estudio.

#### **4.1.6.2 Sustitución de los Pacientes**

Los pacientes retirados de forma prematura o perdidos para el seguimiento no serán sustituidos.

## **4.2 Fármacos en estudio**

### **4.2.1 Dosis, posología, vía de administración y forma farmacéutica**

#### **4.2.1.1 PPD**

PPD (*purified proteic derivate*, Tubersol®). Se utilizará la presentación PPD RT 23, solución inyectable, con una concentración de 2 unidades tuberculínicas por cada 0,1 ml. La cantidad a administrar debe ser de 0,1 ml. La vía de administración es mediante una inyección intralesional en la verruga de mayor tamaño.

#### **4.2.1.2 Vacuna triple viral**

Vacuna triple viral (SRP, Priorix®). Su presentación incluye polvo y disolvente en jeringa precargada para solución inyectable. La dosis es de 0,3 ml. La vía de administración es intralesional en la lesión de mayor tamaño.

#### **4.2.1.3 Candidina**

Solución de Candidina. Se elabora a partir del filtrado del cultivo y de células de dos cepas de *Candida albicans*. Es una solución inyectable. Se aplicará 0.1 ml de forma intralesional en la lesión de mayor tamaño.

#### **4.2.1.4 Crioterapia**

Crioterapia. Aplicación de nitrógeno líquido a -196°C de manera tópica en todas las lesiones, con 2 ciclos de 15 segundos de duración.

### **4.2.2 Normas especiales en el manejo y almacenamiento**

Las vacuna triple viral (SRP, Priorix®), la solución de Candidina y la PPD (*purified proteic derivate*, Tubersol®) serán almacenadas en un refrigerador a temperaturas de +2 a +8 grados centígrados previo a su uso. El nitrógeno líquido utilizado en la

crioterapia se mantendrá almacenado en un tanque criogénico y será manejado exclusivamente por personal adiestrado, quienes en todo momento utilizarán equipo de protección personal.

### **4.2.3 Administración del tratamiento**

#### **4.2.3.1 Duración y calendarización del tratamiento**

La duración del tratamiento consistirá en 15 semanas, en las cuales habrá 5 sesiones con 3 semanas de diferencia, con excepción de aquellos pacientes que muestren resolución de las lesiones antes del número total de sesiones, en cuyos casos la duración del tratamiento será menor.

#### **4.2.3.3 Vía y condiciones de administración**

Los fármacos PPD, Candidina y la vacuna triple viral se aplicarán de manera intralesional. La crioterapia se aplicará localmente a cada lesión. Para poder administrar el fármaco correspondiente, será pertinente que el paciente aún presente lesiones activas.

### **4.2.4 Tratamientos concomitantes**

Se documentará cualquier tratamiento previo o concomitante durante la visita basal. Los pacientes no tenían permitido utilizar otros tratamientos para verrugas virales durante el estudio.

#### **4.2.4.1 Tratamientos prohibidos**

Se prohibió a los pacientes el uso de esteroides sistémicos, inmunosupresores e inmunomoduladores durante el tiempo de estudio.

#### **4.2.4.2 Tratamientos autorizados**

Están autorizados todos los medicamentos distintos de los medicamentos prohibidos indicados en el apartado anterior. Tienen que documentarse claramente todos los medicamentos administrados durante el estudio.

#### **4.2.4.3 Fármaco de Rescate**

Si al concluir su participación en el estudio, los pacientes no mostraban resolución total de las lesiones, se les indicará crioterapia y/o queratolíticos tópicos.

### **4.3 Evaluación de la Respuesta (Eficacia)**

#### **4.3.1 Evaluación de la eficacia**

La respuesta al tratamiento se evaluó a través de fotografías clínicas. Se realizó medición y registro de la verruga de mayor diámetro en cada paciente, así como fotografías digitales basales y en cada visita. Las fotografías fueron analizadas para determinar si hubo cambio en el tamaño de la verruga tratada (indicada con una regla en cada fotografía) y respuesta a distancia (desaparición o disminución de verrugas no tratadas) tras un máximo de 5 sesiones de tratamiento. Se utilizaron para este propósito las fotografías de la primera y última visita.

Las evaluaciones de imágenes fueron realizadas por dos evaluadores independientes en condiciones ciegas. En caso de discordancia, se les pidió reevaluar en conjunto para llegar a un acuerdo.

##### **4.3.1.1 Variable Principal**

La variable principal para evaluar la eficacia de cada tratamiento es la resolución completa/ casi completa de la verruga de mayor tamaño tras un máximo de 5 sesiones de tratamiento. Se consideraron las siguientes definiciones:

- a) Resolución completa: desaparición completa de la verruga tratada o de mayor tamaño
- b) Resolución parcial: disminución del tamaño de la verruga del 50% al 99%.
- c) Sin respuesta: disminución de menos del 50% del tamaño inicial.

#### **4.3.1.2 Variables Secundarias**

- a) Evaluación cualitativa con respecto a la respuesta a distancia: se determinó la presencia de respuesta al tratamiento en verrugas no tratadas, indicada como “sí” o “no”.
- b) Número de sesiones de tratamiento: se registró el número de sesiones que recibió cada paciente.

## **4.4 Evaluación de la Seguridad**

### **4.4.1 Registro de Eventos Adversos (EA)**

Durante cada visita se registró la presencia de cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento. Esto incluye, pero no se limita a, fiebre, dolor, sangrado, inflamación, eritema, o cualquier signo o síntoma relacionado con la aplicación de las opciones terapéuticas utilizadas.

## **4.5 Evaluación de respuesta inmunológica**

Para la evaluación de la respuesta inmunológica ante cada antígeno utilizado se tomaron 5 mL de sangre periférica previo al inicio del tratamiento y 3 semanas posteriores al término del tratamiento. El suero obtenido de un tubo sin aditivo se dividió en alícuotas de 150  $\mu$ L, que fueron congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Las muestras se procesaron mediante la técnica de ELISA con espectofotómetro para IL-12 (88-7126-22 IL-12 p70 Human Uncoated ELISA Kit), IFN gamma (88-7316-22 IFN gamma Human Uncoated ELISA Kit) e IL-17 (88-7316-22 IL-17A (homodimer) Human Uncoated ELISA).

## **4.6 Detección de polimorfismos genéticos**

### **4.6.1. Extracción de ADN**

Para la extracción de ADN fueron obtenidos 4mL de sangre periférica en tubos con EDTA. Se realizó centrifugación de la sangre a 4000 rpm por 5 minutos. De la interface de células blancas se recuperaron 500 microlitros los cuales fueron utilizados para la extracción de ADN. La lisis se realizó agregando 200 microlitros de buffer TSNT (2% Tritón, 1% SDS (dodecil sulfato de sodio), 100 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl (pH 8.0) y mezclando durante 30 segundos con agitación en vórtex. Se agregaron 500 microlitros de fenol saturado mezclando durante 30 segundos con agitación en vórtex. Se adicionó 100 microlitros de SEVAG (cloroformo - alcohol isoamílico 24:1) y mezcló por agitación durante 5 minutos con vórtex. Se agregó 200 microlitros de TE1X pH 8 y se mezcló con vórtex 30 segundos. Se centrifugó el tubo por 8 minutos a 13,000 rpm. La fase acuosa superior se transfirió a un microtubo de 1.5 microlitros donde el ADN genómico se precipitó con 2 volúmenes de etanol al

100%, mezclando por inversión hasta formar hebra de ADN compacta. Se centrifugó 5 minutos a 13,000 rpm y decantó el sobrenadante y se lavó la pastilla con 500 microlitros de etanol al 70% frío. Se centrifugó 8 minutos a 13,000 rpm. Se decantó el contenido y se dejó secar la pastilla de ADN 20 minutos. Se agregaron 200 microlitros de TE1X y se resuspendió, posteriormente se dejó agitación toda la noche. Se realizó una cuantificación del ADN genómica con nanodrop ND-100, para obtener concentración y pureza del ADN. Se realizó la preparación de diluciones para banco de muestras de 50 ng/uL. El stock de ADN fue guardado a 4°C.

#### **4.6.2. Verificación de la cantidad y calidad del ADN**

La concentración y la calidad de los ADNs fueron analizadas en el equipo Nanodrop ND1000. Se colocaron 2 µl en el compartimiento del equipo, y se realizó la lectura. Se registró la lectura de absorbancia 260/280 para el parámetro de calidad, y la concentración en ng/µl. A partir de la concentración, se hicieron los cálculos para preparar las soluciones de trabajo a una concentración final de 50 ng/µl, utilizando la fórmula  $C1V1=C2V2$  en el excel.

Posteriormente, la integridad de los ADNs se verificó mediante electroforesis en gel de agarosa 1% teñido con bromuro de etidio. La imagen se registró utilizando fotodocumentador M-26 UVP.

#### **4.6.3. Genotipificación de variantes e IL17, IL12 e INFγ**

Los oligonucleótidos (*primers*) utilizados para cada una de las reacciones de PCR fueron obtenidos de Integrated DNA Technologies, Inc (IDT, Coralville, IA, EE. UU.)

La ADN polimerasa Green Taq se adquirió de la compañía GenScript. Cada una de las reacciones de PCR fue realizado en un volumen final de 25  $\mu$ L que contienen 250 ng de ADN genómico. La amplificación fue realizada en un termociclador MultiGene OptiMax Thermal Cycler de LabNet (Anexo 1). En el caso de Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) fueron utilizadas enzimas de restricción de New England Biolabs

#### **4.6.3.1. Polimorfismos IL-17A rs4711998 (-832A/G)**

La reacción de PCR se realizó incluyendo 0.5  $\mu$ M de cada primer, 0.2 mmol de dNTP, 0.5 unidades de Green Taq ADN polimerasa (GenScript, Nueva Jersey, EE. UU.), 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>. Finalmente, se digirieron 10  $\mu$ l del producto amplificado con 2 U de *Taq1 $\alpha$*  (New England Biolabs, MA; EE. UU.) utilizando un tampón inteligente cortado seguido de una incubación durante la noche a 65 °C.

#### **4.6.3.2. Polimorfismos IL-17A rs2275913 (-197G/A)**

La reacción de PCR se realizó incluyendo 0.5  $\mu$ M de cada primer 0.2 mmol de dNTP, 0.5 unidades de Green Taq ADN polimerasa (GenScript, Nueva Jersey, EE. UU.), 2.0 mM MgCl<sub>2</sub>. El producto amplificado (10  $\mu$ l) se digerido adicionalmente con 4 U de enzima de restricción *XmnI* (Nueva Inglaterra Biolabs, MA; EE. UU.) mediante incubación durante toda la noche a 37 °C.

#### **4.6.3.3. Polimorfismos IL-17F rs763780 (7488A/G)**

La reacción de PCR se realizó incluyendo 0.5  $\mu$ M de cada primer, 0.2 mmol de dNTP, 0.5 unidades de Green Taq ADN polimerasa (GenScript, Nueva Jersey, EE. UU.), 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>. El producto amplificado (10  $\mu$ l) se digerido adicionalmente con 2 U de



enzima de restricción *NlaIII* (Nueva Inglaterra Biolabs, MA; EE. UU.) mediante incubación durante toda la noche a 37 °C.

#### **4.6.3.4. Polimorfismos IL-12B rs3212227 (+1188A/C)**

La reacción de PCR se realizó incluyendo 0.5 µM de cada primer, 0.2 mmol de dNTP, 0.5 unidades de Green Taq ADN polimerasa (GenScript, Nueva Jersey, EE. UU.), 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>. El producto amplificado (10 µl) se digirió adicionalmente con 2 U de enzima de restricción *Taq1α* (New England Biolabs, MA; EE. UU.) utilizando un tampón inteligente cortado seguido de una incubación durante la noche a 65 °C.

#### **4.6.3.5. Polimorfismos IFN-γ R1 rs1327474 (-611A/G)**

La reacción de PCR se realizó incluyendo 0.5 µM de cada primer, 0.2 mmol de dNTP, 0.5 unidades de Green Taq ADN polimerasa (GenScript, Nueva Jersey, EE. UU.), 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>. El producto amplificado (10 µl) se digirió adicionalmente con 2 U de enzima de restricción *Hpy188I* (Nueva Inglaterra Biolabs, MA; EE. UU.) mediante incubación durante toda la noche a 37 °C.

#### **4.6.3.6. Polimorfismos IFN-γ R1 +874A/T**

La determinación de esta variante fue realizada utilizando la técnica de ARMS-PCR Sistema de Mutación Refractario a la Amplificación por PCR. La reacción de PCR se realizó incluyendo 0.5 µM de cada primer, empleando dos juegos de primers Forward, uno para la variante A y otro para la variante T, 0.2 mmol de dNTP, 0.5 unidades de Green Taq ADN polimerasa (GenScript, Nueva Jersey, EE. UU.), 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>.

## **4.7 Análisis Estadístico**

Para la recopilación de información se creó una base de datos en el programa Excel. En la estadística descriptiva, las variables cualitativas fueron presentadas mediante frecuencias y porcentajes, mientras que para las cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar).

En el análisis de variables cuantitativas entre grupos pareados se utilizaron las prueba de  $X^2$  y Prueba exacta de Fisher, y se calculó el cociente de probabilidades (OR) y el intervalo de confianza (CI).

Se considerará un valor de  $p < 0.05\%$  y un intervalo de confianza al 95% como estadísticamente significativo. Todos los análisis de datos serán realizados utilizando Statistical Package for the Social Sciences para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

### **4.7.1 Estratificación**

El objetivo de la estratificación es minimizar el desequilibrio entre el número de pacientes de cada grupo de tratamiento asociado al factor de edad, que pueda dificultar la interpretación.

No está previsto estratificar por edad, puesto que cada grupo de tratamiento está compuesto por el mismo número de pacientes por cada grupo de edad (menor y mayor de 10 años). Tampoco se estratificará por tipo o localización de las verrugas puesto que se espera que todas las verrugas presentarán cambios independientemente del tipo o localización.

#### **4.7.2 Tamaño de la muestra**

Utilizando una fórmula para demostrar equivalencia de proporciones ajustando para cuatro grupos por medio del ajuste de Lher, con una significación unilateral, conservando una confianza y una potencia del 95% y 80% respectivamente, esperando encontrar una proporción de curación cercana al 94.4% en los grupos de acuerdo con Kerure AS et al. (2016), con una amplitud del intervalo aceptable para considerar equivalencia del 10% entre los tratamientos con control, PPD, vacuna triple viral y candidina, se requiere una muestra mínima por grupo de 22 participantes.

Se aleatorizaron 88 pacientes en proporción 1:1:1:1 para los 4 grupos de tratamiento. Se asumió un porcentaje de pérdidas no superior al 10%.

#### **4.7.3 Desviaciones del protocolo**

Antes del cierre de la base de datos, se revisarán las desviaciones del protocolo y se clasificarán como leves o importantes. Una desviación se considerará importante cuando es posible que ejerza un sesgo significativo en el cálculo del efecto del tratamiento basándose en el criterio principal de eficacia. Los pacientes con desviaciones importantes se excluirán del conjunto de datos analizados. El conjunto de datos analizados corresponde a los pacientes aleatorizados que hayan completado su participación en el estudio. Es el que se utilizará para realizar los análisis de seguridad y eficacia, así como el análisis de respuesta inmunológica y detección de polimorfismos genéticos.

#### **4.7.4 Tratamiento de los abandonos o los datos incompletos**

Se indicará el número y porcentaje de todos los pacientes tratados que hayan dejado prematuramente el tratamiento del estudio por grupo de tratamiento. De estos pacientes se indicará, además el tiempo transcurrido hasta el abandono y los motivos para la suspensión. Se prestará atención especial a la descripción de los acontecimientos adversos (graves o no) que hayan causado la suspensión del tratamiento.

#### **4.7.5 Características demográficas y basales**

En el momento de la selección o inclusión (antes de la primera aplicación del tratamiento del ensayo), en el conjunto completo de análisis, se describieron los antecedentes de los pacientes, sus antecedentes médicos y quirúrgicos, sus datos demográficos, datos epidemiológicos y criterios basales.

Los resultados se expresaron en forma de estadística descriptiva en forma de porcentajes (%), medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartiles.

#### **4.7.6 Variable Principal**

El criterio principal de eficacia es la resolución completa o parcial de la verruga de mayor tamaño antes de 5 sesiones de tratamiento. El criterio principal de la valoración (completa, parcial o sin respuesta) se evaluó comparando las evaluaciones cualitativas independientes ciegas de las fotografías digitales de la evaluación basal con la final. La evaluación de las variables cualitativas se realizó mediante el test exacto de Fisher, se proporcionó el OR y el IC del 95% así como la prueba de X<sup>2</sup>. Se consideró significativo todo valor de  $p < 0.05$ .

#### **4.7.7 Variable Secundaria**

Todos los criterios secundarios de valoración de la eficacia se analizaron en el conjunto completo de análisis. Se facilitaron estadísticos descriptivos de todos los criterios, por grupo de tratamiento y momento de evaluación.

- a) Respuesta a distancia: se evaluó comparando las evaluaciones cualitativas (sí y no) independientes ciegas de las fotografías digitales de la evaluación basal con la final. La evaluación de las variables cualitativas se realizó mediante el test exacto de Fisher, se proporcionó el OR y el IC del 95% así como la prueba de  $X^2$ . Se consideró significativo todo valor de  $p < 0.05$ .
- b) Número de sesiones: se evaluó comparando el número de sesiones de tratamiento necesarios para lograr respuesta completa y parcial entre grupos de tratamiento. La evaluación de variables cuantitativas se realizó prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes. Se consideró significativo todo valor de  $p < 0.05$ .

#### **4.8 Eventos Adversos**

##### **4.8.1 Definiciones**

- a) Acontecimiento Adverso (AA): Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.
- b) Reacción Adversa (RA): Una RA es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada. A diferencia de un AA, en el caso de una reacción adversa

existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

#### **4.8.2 Registro de los Eventos Adversos**

Todo acontecimiento adverso que tuviera lugar durante un estudio, y que fuera voluntariamente comunicado por el sujeto o bien observado por el investigador, fue registrado en la base de datos, independientemente de la opinión del investigador en cuanto a su relación con el tratamiento.

#### **4.8.3 Aspectos específicos para la valoración de la seguridad**

Hasta la fecha no se ha reportado ningún evento adverso que ponga en riesgo la vida por la administración intralesional de PPD, Candidina o SRP, o por aplicación de crioterapia. Sin embargo ante cualquier evento adverso se le brindó una visita al paciente para determinar la gravedad del evento o si se puede continuar el tratamiento en un periodo corto de tiempo. La mayoría de los efectos adversos publicados son mínimos, y pueden resolverse de manera rápida por el investigador. A pesar de que este es un ensayo clínico doble ciego, en ningún momento del estudio se necesitó la apertura del ciego, ya que la patología de base no conlleva ningún riesgo para la vida del paciente. No se presentaron casos de crecimiento extenso de las lesiones durante el tiempo de estudio, por lo que no fue necesario cambiar de tratamiento durante el tiempo del estudio. Este ensayo clínico no cuenta con la inclusión de enfermedades con gran morbilidad o mortalidad, ni el riesgo de embarazo o defectos congénitos. Se llevó a cabo en niños sanos, sin ninguna otra patología asociada.

## **4.9 Evaluación inmunológica**

Para la evaluación de la respuesta inmunológica se tomaron datos de niveles séricos de citocinas IL-17, IFN gamma e IL-12. Se tomó en cuenta la diferencia (Delta) entre los valores basales (analizados antes del inicio del tratamiento) y finales (3 semanas después del tratamiento final). Se obtuvieron medianas de Delta por grupo de tratamiento y por grupo de respuesta. Se obtuvieron percentilas de la mediana para el evaluar el rango intercuartílico. Se correlacionaron los resultados de citocinas con cada grupo de tratamiento y con cada grado de respuesta a la terapia.

## **4.10. Detección de polimorfismos genéticos**

Se realizó extracción de ADN para investigación de polimorfismos genéticos de IL-12, IL-17 e ING gamma. Se comparó la prevalencia de mutaciones específicas en relación con grupos de tratamiento y grupos de respuesta. También se buscará relación con la producción de citocinas específicas.

## **4.11 Consideraciones Prácticas**

### **4.11.1 Desviaciones del protocolo del estudio**

No se presentaron desviaciones del protocolo del estudio en cuanto a administración de los tratamientos, dosis o intervalos de seguimiento.

### **4.11.2 Control de los fármacos**

El grupo de investigación se encargó del resguardo de los fármacos y muestras biológicas, llevando un inventario de la utilización de tratamientos y procesamiento de muestras.

#### **4.8.4.2 Asignación de los tratamientos en estudio**

Los pacientes fueron incluidos en el estudio de forma consecutiva a partir de la inclusión del primer paciente elegible según los criterios de selección. Cuando se incluyera un paciente en el estudio, el investigador le asignaría un código de paciente, este código debía ser consecutivo respecto al anterior código asignado.

#### **4.11.3 Interrupción del Ensayo**

El ensayo clínico podría ser interrumpido por el investigador principal en cualquiera de los siguientes supuestos:

- Ineficacia del tratamiento estudiado.
- Aparición de acontecimientos adversos desconocidos hasta la fecha.
- Acontecimientos adversos conocidos, pero con severidad, duración o incidencia diferentes a los esperados.
- Insuficiente número de pacientes incluidos en el estudio.

### **4.12 Aspectos éticos**

#### **4.12.1 Consideraciones Generales**

El estudio se llevó a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos y de acuerdo con las normas recogidas en la Declaración de Helsinki.



#### **4.12.2 Consentimiento Informado y asentimiento informado**

Para la obtención del consentimiento informado, un coinvestigador explicó los beneficios y riesgos de participar en el estudio, el objetivo del ensayo, los procedimientos a seguir y los derechos y las responsabilidades como paciente participante. Se entregó el consentimiento de manera escrita para su lectura y se respondieron las dudas o preguntas que surgieron.

#### **4.12.3 Evaluación de los beneficios y riesgos prevesibles para los sujetos del ensayo y otros posibles pacientes**

Se mantuvo una evaluación estrecha de los pacientes, en vigilancia de un crecimiento exagerado o diseminación de las lesiones. Hasta la fecha no se ha reportado algún evento adverso grave que pudiera poner el riesgo al paciente, pero se indicó a los padres o tutores de los posibles efectos de los medicamentos. Se les informó también que era posible que algún paciente no se beneficiará de participar en el estudio, en cuyo caso se les ofrecería tratamiento de rescate.

#### **4.12.4 Confidencialidad de los datos**

Todo el material fotográfico será resguardado por el equipo de investigación, para uso exclusivo de esta investigación. Además, se cubrió cualquier zona del cuerpo que pudiera hacer reconocible al participante (ojos, porciones no afectadas de la cara, tatuajes, etc.).

Las muestras de sangre obtenidas durante el estudio se usarán exclusivamente dentro de esta misma línea de investigación (verrugas virales o enfermedades similares). Estas muestras no serán utilizadas para la creación de células permanentes o inmortales, ni se comercializarán. Las muestras de sangre se desecharán a los 6 meses, y el ADN obtenido, a los 10 años. Su almacenaje se llevará a cabo en la Unidad de Dermatología Molecular del Departamento de Dermatología UANL, localizada en Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño, s/n colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León.

## 5. Resultados

---

## 5.1 Pacientes

Se aleatorizaron en total 93 pacientes en este estudio. 22 pacientes fueron aleatoriamente distribuidos en el grupo 1 de tratamiento (PPD), 23 al grupo 2 (SRP), 25 al grupo 3 (candidina) y 23 al grupo 4 (crioterapia). En el grupo 1 todos los pacientes completaron su participación. En el grupo 2, un paciente abandonó el estudio por intolerancia al dolor y uno por pérdida de seguimiento. En el grupo 3, tres pacientes perdieron seguimiento. En el grupo 4, dos pacientes abandonaron el estudio, ambos por intolerancia al dolor.

En total, 7 pacientes entre los 4 grupos abandonaron el estudio por motivos mencionados. Ningún paciente fue retirado por motivos de seguridad. (Fig 3)

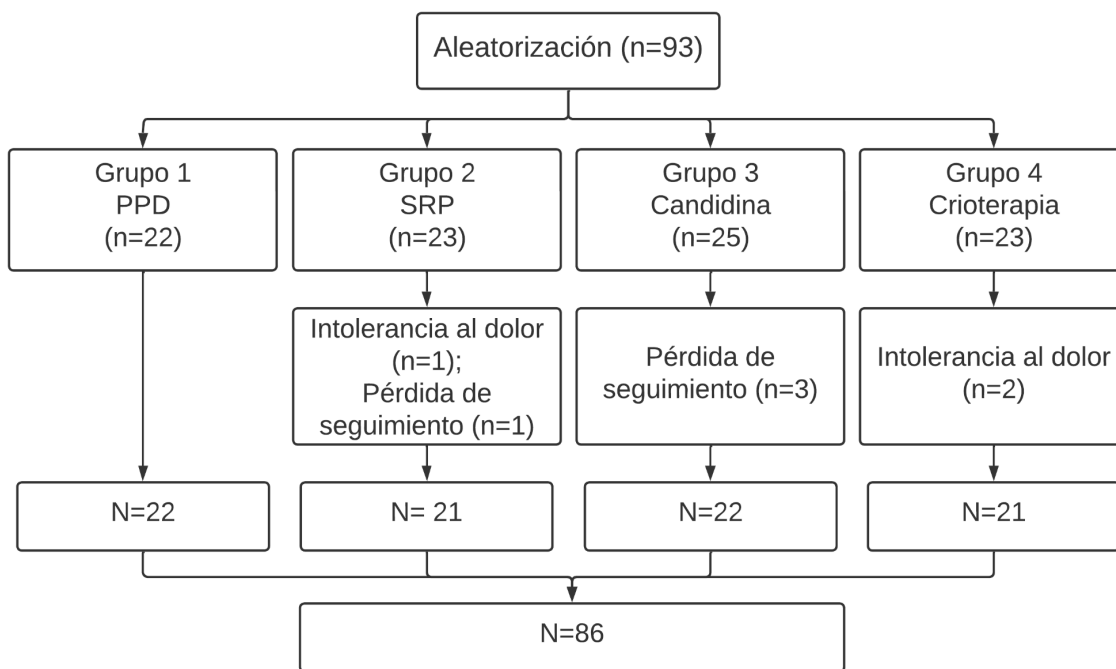


Figura 3. Diagrama de flujo de los pacientes participantes

### 5.1.1 Datos demográficos

De la muestra obtenida, 44 pacientes fueron del sexo masculino (51.2%) y 42 (48.8%) del sexo femenino. El promedio de edad fue de 10.53 ( $\pm 3.15$ ) años, y se encontró un promedio de duración de la infección de 16.27 ( $\pm 10.78$ ) meses. El tamaño de la verruga más grande al momento de la inclusión al estudio fue en promedio 8.38 ( $\pm 3.45$ ) mm. Al momento de la inclusión, 57 pacientes (66.3%) tenían lesiones a distancia. El 41.86% de los pacientes habían recibido alguna terapia previa para verrugas virales. Se realizó  $\chi^2$  y Kruskal-Wallis según el tipo de variable, y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a género, edad al momento de inclusión, duración de la infección, tamaño de la verruga de mayor tamaño al momento de inclusión, presencia de lesiones a distancia en evaluación basal ni uso de terapia previa. (Tabla 1). En la tabla 2 se muestran las características detalladas de cada paciente su respuesta a tratamiento (FdT).

Datos demográficos						
Variable	N=86	PPD (n=22)	SRP (n=21)	Candidina (n=22)	Crioterapia (n=21)	p
<b>Edad (años)</b>						0.645
Media (DS)	10.53 ( $\pm 3.15$ )	10.05 ( $\pm 3.14$ )	10.67 ( $\pm 2.87$ )	10.36 ( $\pm 3.57$ )	11.09 ( $\pm 3.51$ )	
Mediana	10.5	10.5	11	10.5	10	
Rango	4-16	4-15	6-15	5-16	4-16	
<b>Sexo</b>						0.99
Masculino (%)	44 (51.2%)	12 (54.55%)	10 (47.62%)	11 (50%)	11 (52.38%)	
Femenino (%)	42 (48.8%)	10 (45.45%)	11 (52.38%)	11 (50%)	10 (47.62%)	
<b>Duración (meses)</b>						0.077
Media (DS)	16.27 ( $\pm 10.78$ )	20.27 ( $\pm 11.74$ )	14.48 ( $\pm 11.04$ )	17.5 ( $\pm 11.84$ )	12.57 ( $\pm 6.57$ )	
Mediana	12	18	12	12	12	
Rango	1-48	4-48	1-48	3-48	3-24	
<b>Tamaño de verrugas (mm)</b>						0.182
Media (DS)	8.38 ( $\pm 3.45$ )	7.14 ( $\pm 2.82$ )	9.10 ( $\pm 3.55$ )	9.36 ( $\pm 4.01$ )	7.95 ( $\pm 3.06$ )	
Mediana	8	7	8	9.5	8	
Rango	2-20	2-13	4-18	3-20	3-17	
<b>Lesiones a distancia</b>						
Sí (%)	57 (66.28%)	16 (72.72%)	15 (71.42%)	15 (68.18%)	11 (52.38%)	
No (%)	29 (33.72%)	6 (27.27%)	6 (28.5%)	7 (31.8%)	10 (47.61%)	
<b>Terapia previa</b>						0.49
Sí (%)	36 (41.86%)	11 (50%)	6 (28.57%)	9 (40.91%)	10 (47.62%)	
No (%)	50 (58.14%)	11 (50%)	15 (71.43%)	13 (59.09%)	11 (52.38%)	

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Folio	Edad (años)	Sexo	Evolución (meses)	Tamaño (mm)	Tx previo (clave)	Región (clave)	Lesiones a distancia	Respuesta	Respuesta a distancia (FdT)
1	6	F	24	4	Crioterapia	2,3	Sí	Completa	Sí
2	7	F	24	8	Crioterapia	2,5	Sí	Parcial	Sí
4	6	M	12	3	Ninguno	1,7	Sí	Sin respuesta	No
5	15	M	1	4	Ninguno	2,6,7	Sí	Completa	Sí
7	10	F	18	10	Crioterapia	1,2,6	Sí	Parcial	Sí
8	13	M	11	9	Crioterapia y queratolíticos	1,2,3	Sí	Completa	Sí
9	11	M	12	12	Ninguno	2,3,4	Sí	Parcial	Sí
10	7	M	18	10	Crioterapia	2,3,6	Sí	Parcial	No
11	9	F	12	11	Otros	1,2	Sí	Parcial	Sí
12	13	M	48	6	Crioterapia y queratolíticos	2	No	Parcial	No
13	7	F	12	20	Ninguno	2,3,5	Sí	Parcial	Sí
14	9	M	10	5	Crioterapia	1,2,3	Sí	Parcial	Sí
15	9	M	24	3	Crioterapia	2,7	Sí	Completa	Sí
17	7	F	24	10	Inmunoterapia intralesional	2,6	Sí	Sin respuesta	No
18	8	F	12	11	Queratolíticos	3,4,7	Sí	Sin respuesta	No
19	14	F	12	7	Ninguno	2,3	Sí	Sin respuesta	No
20	13	M	9	6	Queratolíticos	2,3,7	Sí	Completa	Sí
21	13	F	3	10	Otros	1,2,3	Sí	Completa	Sí
22	8	F	24	5	Inmunoterapia intralesional	1,2,3	Sí	Sin respuesta	No
23	7	M	36	7	Ninguno	6	No	Parcial	No
24	13	M	12	13	Ninguno	1,2,3	Sí	Completa	Sí
25	9	F	48	15	Queratolíticos	1,2,3,6,7	Sí	Sin respuesta	No
26	8	M	24	9	Crioterapia y queratolíticos	2,3,6	Sí	Parcial	No
27	16	F	3	6	Crioterapia	4	No	Parcial	Sí
28	8	M	10	6	Queratolíticos	1,2	Sí	Sin respuesta	No
29	14	M	6	11	Inmunoterapia intralesional	4	No	Parcial	Sí
30	9	F	6	13	Inmunoterapia intralesional	4,5	Sí	Parcial	Sí
31	12	F	5	7	Queratolíticos	5,6	Sí	Parcial	Sí
32	12	F	48	6	Ninguno	1,7	Sí	Parcial	No
33	15	M	18	4	Ninguno	2,7	Sí	Completa	Sí
34	13	F	24	3	Ninguno	5	No	Completa	Sí

35	11	M	4	5	Inmunoterapia intralesional	4,5	Sí	Parcial	Sí
36	6	M	12	11	Ninguno	3	No	Completa	No
37	9	M	4	7	Ninguno	2, 3, 4, 5, 6	Sí	Completa	Sí
38	12	F	18	6	Crioterapia	7	No	Sin respuesta	No
39	6	F	24	4	Ninguno	2,4	Sí	Completa	Sí
40	8	M	18	4	Ninguno	2,3,4	Sí	Completa	Sí
41	11	M	12	8	Ninguno	1,2,3	Sí	Completa	Sí
42	12	M	48	13	Queratolíticos	3	No	Sin respuesta	No
44	16	M	18	8	Ninguno	2,3	Sí	Sin respuesta	No
45	12	F	12	6	Ninguno	6	No	Completa	Sí
46	7	F	24	9	Ninguno	2,3,4,6	Sí	Sin respuesta	No
47	12	M	24	11	Crioterapia y queratolíticos	6	No	Sin respuesta	No
48	10	F	12	9	Queratolíticos	2,3	Sí	Completa	Sí
49	5	M	18	7	Ninguno	2,3,4,7	Sí	Sin respuesta	No
50	4	F	24	2	Inmunoterapia intralesional	1,2	Sí	Completa	Sí
51	13	M	4	11	Ninguno	2,3	Sí	Completa	Sí
53	13	M	12	8	Ninguno	5	No	Completa	Sí
54	16	M	24	13	Crioterapia	2,5	Sí	Sin respuesta	No
55	9	F	12	8	Ninguno	6	No	Completa	Sí
56	7	F	18	7	Ninguno	1, 2	Sí	Completa	Sí
57	10	F	12	9	Inmunoterapia intralesional	6,7	Si	Completa	Sí
58	15	M	12	9	Inmunoterapia intralesional	2	No	Completa	No
59	12	M	6	4	Inmunoterapia intralesional	2	No	Sin respuesta	No
60	13	F	18	11	Ninguno	2,3	Sí	Completa	Sí
61	15	M	24	9	Ninguno	2	No	Completa	Sí
62	10	M	12	9	Ninguno	6	No	Completa	Sí
63	10	F	12	3	Ninguno	5	No	Completa	Sí
64	12	M	24	6	Ninguno	1,2,3	Sí	Parcial	Sí
65	14	F	12	8	Crioterapia	3	No	Completa	No
66	15	M	7	11	Ninguno	3	No	Completa	Sí
67	15	M	12	13	Ninguno	1,2	Sí	Sin respuesta	No
68	8	F	6	12	Ninguno	2,6	Sí	Completa	Sí
69	15	M	3	9	Ninguno	1,2,3	Sí	Completa	Sí
70	9	F	36	13	Crioterapia	2,4	Sí	Completa	Sí
71	14	M	12	7	Ninguno	2	No	Parcial	Sí

74	13	F	12	9	Ninguno	3	No	Sin respuesta	No
75	8	M	18	4	Ninguno	2,6	Sí	Completa	Sí
76	11	F	24	5	Ninguno	6	No	Completa	Sí
77	11	M	48	10	Ninguno	3,4,6	Sí	Sin respuesta	No
78	8	F	12	6	Ninguno	2	No	Completa	Sí
79	8	M	4	9	Ninguno	3,4	Sí	Completa	Sí
80	8	M	18	7	Ninguno	4,5	Sí	Completa	Sí
81	7	F	6	7	Ninguno	1,2,6	Sí	Parcial	No
82	10	M	12	9	Crioterapia	2,3	Sí	Completa	Sí
83	13	F	12	12	Ninguno	6	No	Completa	Sí
84	8	F	24	8	Ninguno	2,3	Sí	Sin respuesta	No
85	14	M	12	17	Ninguno	5	no	Sin respuesta	No
86	14	F	12	18	Crioterapia	6	no	Sin respuesta	No
87	14	M	4	8	Ninguno	2,3,6	Sí	Parcial	Sí
88	13	F	12	7	Ninguno	3,6	Sí	Sin respuesta	No
89	5	F	12	6	Ninguno	3	No	Parcial	Sí
90	7	M	9	11	Ninguno	2,3	Sí	Completa	Sí
91	14	F	24	9	Ninguno	1,6,7	Sí	Parcial	Sí
92	8	F	12	6	Ninguno	2	No	Sin respuesta	Sí
93	5	F	12	9	Queratolíticos	2	Sí	Completa	Sí

Tabla 2. Características basales detalladas por paciente. Clave: (1) cara, (2) manos, no periungueal, (3) región periungueal, (4) pies, no plantar/ungueal, (5) plantas, (6) codos y rodillas, (7) otros.

## 5.2 Evaluación de la Variable Principal

El objetivo principal del estudio fue analizar la eficacia del tratamiento de verrugas virales recalcitrantes con PPD vs SRP vs candidina vs crioterapia, expresada como la resolución completa o parcial tras máximo 5 sesiones de tratamiento.

Al evaluar la respuesta en la última visita de seguimiento, se encontró que la respuesta completa se logró en 36.4% de los pacientes tratados con PPD intralesional, 61.9% de los tratados con SRP intralesional, 36.4% del grupo con



candidina intralesional y 57% del grupo con crioterapia. Estos valores no mostraron significancia estadística al comparar los 4 grupos usando test de Fisher ( $p=0.287$ )

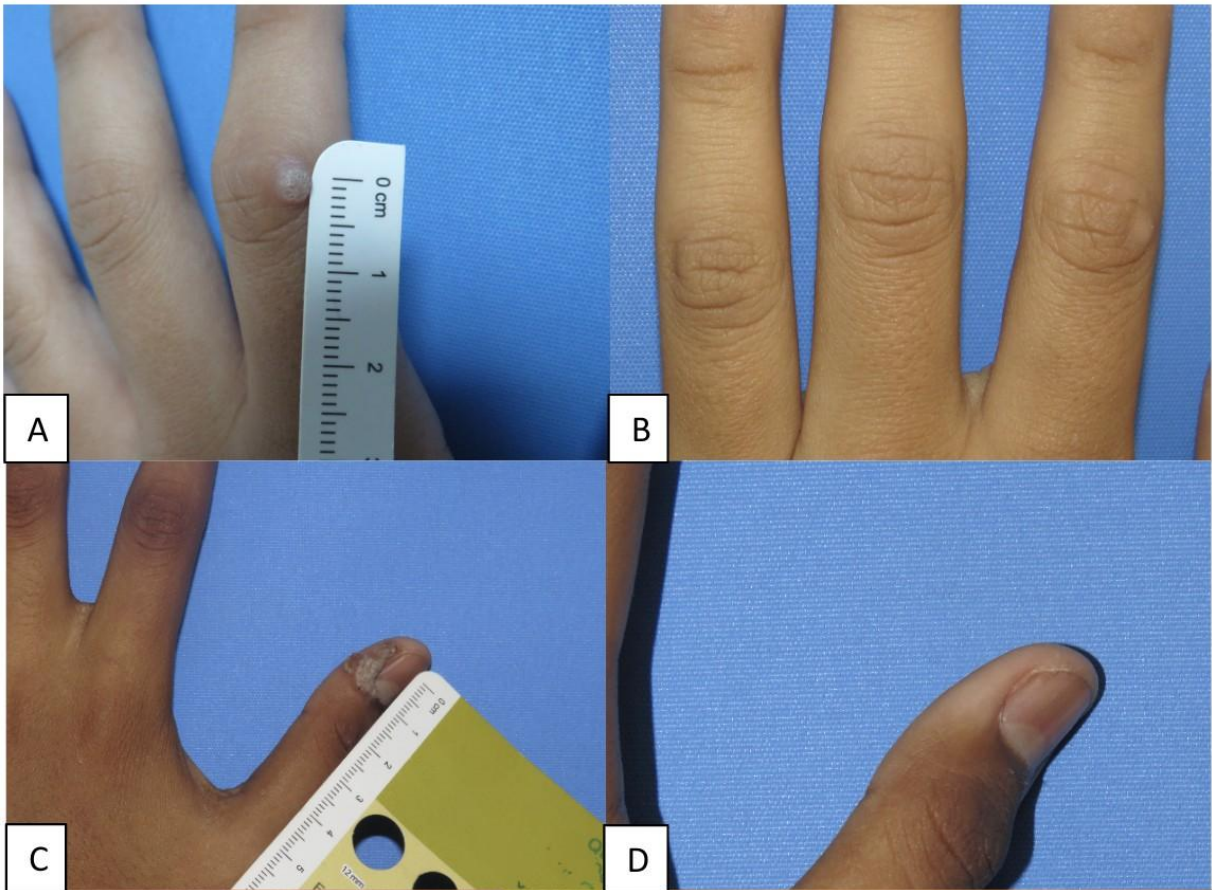
		Respuesta			Total	
		Completa	Parcial	Sin respuesta		
Tratamiento	PPD	Recuento	8	6	8	22
		% dentro de Tratamiento	36.4%	27.3%	36.4%	100.0%
	SRP	Recuento	13	5	3	21
		% dentro de Tratamiento	61.9%	23.8%	14.3%	100.0%
	Cand	Recuento	8	5	9	22
		% dentro de Tratamiento	36.4%	22.7%	40.9%	100.0%
	Crio	Recuento	12	6	3	21
		% dentro de Tratamiento	57.1%	28.6%	14.3%	100.0%

Tabla 3. Evaluación de eficacia comparando entre 4 grupos

Además, se realizó una comparación entre cada grupo de inmunoterapia intralesional contra crioterapia, agrupando a los pacientes que mostraron respuesta parcial y completa para su análisis. En la comparación candidina vs crioterapia, la OR de respuesta frente a no respuesta fue de 4.154 (95% IC 0.937-18.407), en ambos casos a favor de la crioterapia. A pesar de que este resultado muestra una ligera tendencia a la respuesta a tratamiento con crioterapia, no mostró significancia estadística ( $p=0,052$ ). (Tabla 4) PPD y SRP no mostraron significancia estadística al comparar con crioterapia ( $p=0.097$ ,  $p=1.0$ ).

Tipo terapia	Sin respuesta	Respuesta	Chi2	OR	IC	P
Candidina	9 (75%)	13 (41.9%)	3.785	4.154	0.937-18.407	0.052
Crioterapia	3 (25%)	18 (58.1%)				
PPD	8 (72.7%)	14 (43.8%)	2.751	0.292	0.065-1.306	0.097
Crio	3 (27.3%)	18 (56.3%)				
SRP	3 (50%)	18 (50%)	.000	1.000	0.178-5.632	1.000
Crio	3 (50%)	18 (50%)				

Tabla 4. Evaluación de eficacia con agrupación de respuesta parcial y completa, comparación entre cada inmunoterapia intralesional y crioterapia.



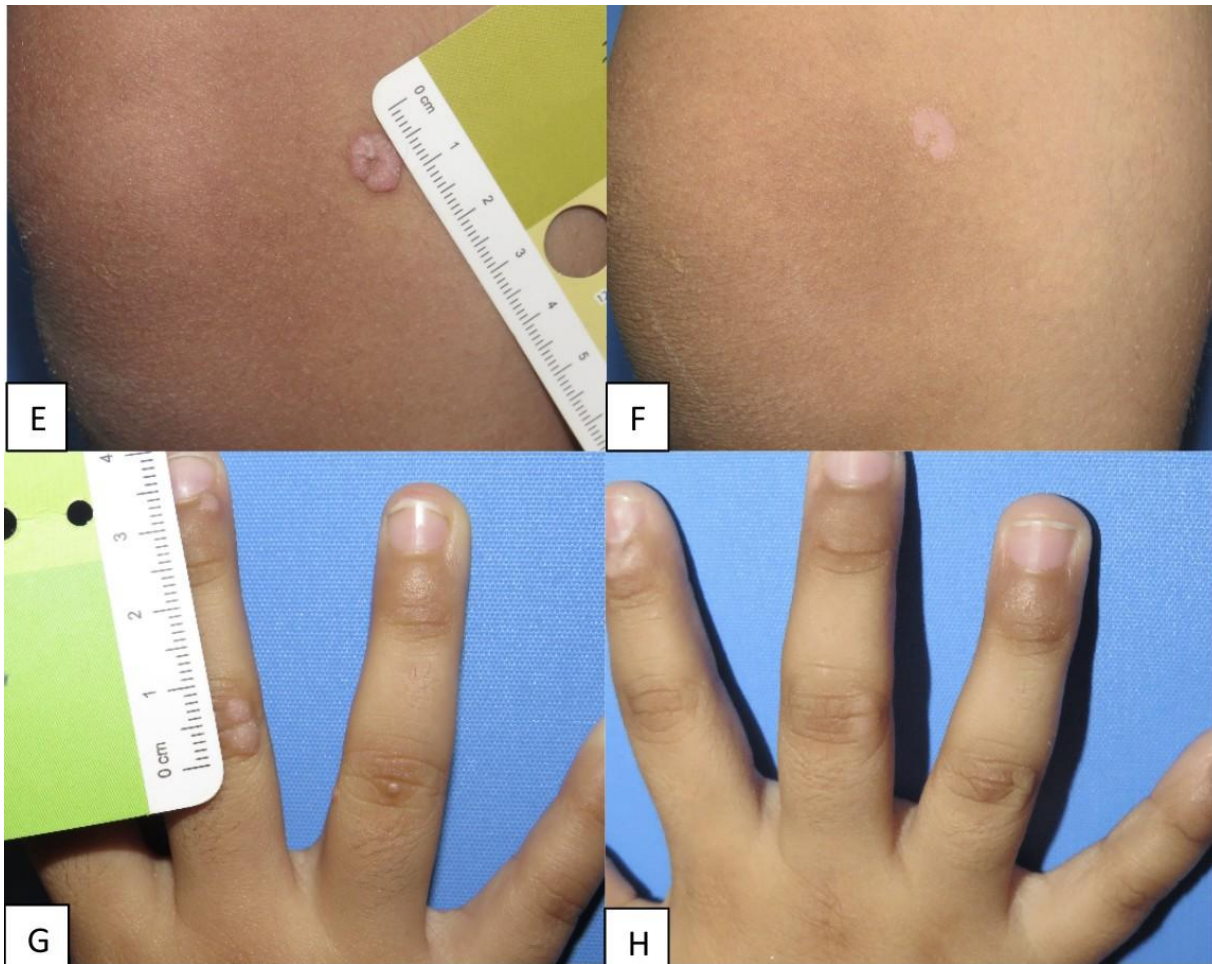


Figura 4. Resolución clínica completa en los 4 grupos de tratamiento. Grupo 1: S0 (A) y seguimiento final (B). Grupo 2: S0 (C) y seguimiento final (D). Grupo 3: S0 (E) y seguimiento final (F). Grupo 4: S0 (G) y seguimiento final (H).

### 5.3 Evaluación de las Variables Secundarias

#### 5.3.1 Respuesta a distancia

La respuesta a distancia se evaluó en los grupos de tratamiento con inmunoterapia intralesional. Se encontró que había respuesta en verrugas a distancia (no tratadas) en 50% de los pacientes que recibieron PPD intralesional, 71.43% de aquellos en el

grupo de SRP intralesional y 54.5.% en el grupo de candidina intralesional. Se puede observar una mayor tendencia a presentar respuesta a distancia en pacientes que recibieron SRP. Sin embargo, no observamos diferencia significativa al comparar entre los tres grupos usando  $\chi^2$  de Pearson ( $p=0.376$ ). (Tabla 5)

		Resolución a Distancia		Total
		No	Sí	
Tratamiento	PPD	11 (50%)	11 (50%)	22 (100%)
	SRP	6 (28.57%)	15 (71.43%)	21 (100%)
	Candidina	10 (45.5%)	12 (54.5%)	22 (100%)
Total		27 (41.5%)	38 (58.5%)	65 (100%)

Tabla 5. Evaluación de respuesta a distancia.

### 5.3.2 Número de sesiones de tratamiento

Se analizó a los pacientes que tuvieron respuesta parcial, respuesta completa y no respuesta, buscando el número de sesiones requeridas de tratamiento para la resolución de las lesiones. A través de la prueba de Kruskal-Wallis se encontró que el 47.6% de los pacientes que lograron una respuesta completa en todos los grupos terapéuticos habían recibido solamente 3 sesiones de tratamiento ( $p < 0.001$ ). (Tabla 6)

Sesiones y Respuesta a tratamiento		N	Sesiones		
			Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Respuesta a Tratamiento	Sin Respuesta	23	5	5	5
	Parcial	22	5	5	5
	Completa*	41	5	3	5

\*  $p < 0.001$  Con prueba de Kruskal - Wallis para muestras independientes

Tabla 6. Número de sesiones requeridas en cada grupo de respuesta.

## 5.4 Evaluación de la Variable Secundaria. Seguridad

### 5.4.1. Efectos secundarios reportados

Se interrogó intencionadamente en cada visita a pacientes y padres o tutores sobre la presencia de efectos secundarios al tratamiento del estudio. Esta información se recabó en la base de datos del ensayo. Los eventos adversos reportados incluyeron dolor persistente, mancha postinflamatoria, paroniquia, reacción acneiforme y ampollas. Se reportó que el 66.7% de los pacientes en el grupo de tratamiento con crioterapia presentó máculas postinflamatorias en algún momento de su participación. Destaca que este efecto secundario no fue reportado ni identificado en ninguno de los otros grupos de estudio ( $p=0.000$ ). (Tabla 7 y tabla 8)

			Dolor	Mancha Postinflamatoria	Otros	Ninguno	Total
Tratamiento	PPD	Recuento	0	0	1	21	22
		%	0.0%	0.0%	4.5%	95.5%	100.0%
	SRP	Recuento	0	0	0	21	21
		%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
	Cand	Recuento	1	0	1	20	22
		%	4.5%	0.0%	4.5%	90.9%	100.0%
	Crio	Recuento	0	14	0	7	21
		%	0.0%	<b>66.7%</b>	0.0%	<b>33.3%</b>	100.0%
Total		Recuento	1	14	2	69	86
		%	1.2%	15.3%	2.3%	80.2%	100.0%

Tabla 7. Efectos adversos reportados por grupo de tratamiento

Efectos secundarios reportados	PPD	SRP	Candidina	Crioterapia	Total
Dolor persistente			1		1
Mancha postinflamatoria				14	14
Paroniquia	1				1
Reacción acneiforme			1		1
Ampolla				1	1

Tabla 8. Efectos adversos reportados

## 5.5 Evaluación de respuesta inmunológica

Para la evaluación de la respuesta inmunológica se tomaron datos de niveles séricos de citocinas IL-17, IFN gamma e IL-12. Se tomó en cuenta la diferencia (Delta) entre los valores basales (analizados antes del inicio del tratamiento) y finales (3 semanas después del tratamiento final). Se obtuvieron medianas por grupo de tratamiento y por grupo de respuesta.

Al comparar las medianas del cambio de concentración de citocinas entre los grupos, se encontró que hubo un aumento en la concentración sérica de IL-17a, IFN gamma e IL-12 p70 en todos los grupos de tratamiento. No se encontró diferencia significativa entre los grupos en cuanto al aumento de IL-17a e IFN gamma. Se encontró diferencia entre grupos de tratamiento al evaluar el cambio en concentración de IL-12 p70 ( $p=0.024$ ). (Tabla 9)

	Recuento	IL-17a Delta				IFN gamma Delta				IL-12 p70 Delta			
		Mediana	P25	P75	valor p	Mediana	P25	P75	valor p	Mediana	P25	P75	valor p
PPD	22.00	1.09	0.51	1.86		23.47	21.95	24.74		<b>16.16</b>	14.44	18.02	
SRP	21.00	0.77	0.48	1.06		21.48	21.28	23.44		14.84	13.43	16.76	
Cand	22.00	1.25	0.64	3.26	0.127	22.44	21.15	24.67	0.207	15.35	14.90	17.67	<b>0.024*</b>
Crio	21.00	1.43	0.67	5.03		21.29	20.93	23.25		<b>14.15</b>	13.08	15.38	

\*significante a nivel  $p < 0.05$  evaluado con la prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes

Tabla 9. Cambio en concentraciones séricas de citocinas por grupo de tratamiento.

Al encontrar este dato significativo, se realizó una comparación *post hoc* entre cada grupo de tratamiento, en relación con IL-12 p70. Se mostró mayor aumento de esta citocina en el grupo de PPD contra el de crioterapia ( $p=0.034$ ). El resto de las comparaciones no resultó estadísticamente significativa. (Tabla 10)

Comparación Post Hoc Tratamiento y IL-12 p70					
Muestra 1-Muestra 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. Estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada
Crio-SRP	-6.976	7.706	-0.905	0.365	1.000
Crio-Cand	16.929	7.618	2.222	0.026	0.158
<b>Crio-PPD</b>	-21.088	7.618	-2.768	0.006	<b>0.034</b>
SRP-Cand	9.952	7.618	1.306	0.191	1.000
SRP-PPD	14.111	7.618	1.852	0.064	0.384
Cand-PPD	-4.159	7.529	-0.552	0.581	1.000

Cada fila prueba la hipótesis nula que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son iguales.  
Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de .05.  
a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

Tabla 10. Análisis entre grupos para IL-12 p70.

La mediana de concentración sérica de las tres citocinas estudiadas aumentó en los 3 grupos de respuesta analizados, pero IL-17a mostró diferencia entre la respuesta completa, parcial y nula ( $p=0.012$ ). (Tabla 11)

		IL-17a Delta				valor p	IFN gamma Delta				valor p	IL-12 p70 Delta			
		Recuento	Mediana	P25	P75		Mediana	P25	P75	Mediana		P25	P75	valor p	
Respuesta	Completa	41.00	1.25	0.64	3.26	<b>0.012*</b>	21.73	20.93	24.55	0.534	15.38	13.94	16.76	0.921	
	Parcial	22.00	<b>1.67</b>	0.96	2.92		22.31	21.28	23.80		14.90	13.65	17.56		
	Sin respuesta	23.00	<b>0.72</b>	0.48	1.20		22.25	21.24	26.69		15.34	13.84	17.18		

\*significante a nivel  $p < 0.05$  evaluado con la prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes

Tabla 11. Delta de concentración de citocinas por grupo de respuesta

Se realizó una comparación *post hoc* para corroborar esta tendencia, y se encontró que la significancia estadística se encuentra en el grupo de respuesta parcial al compararlo con el grupo sin respuesta ( $p=0.014$ ). (Tabla 12)

Post Hoc Respuesta IL - 17a Delta					
Muestra 1-Muestra 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. Estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada <sup>a</sup>
Sin respuesta-Completa	15.274	6.502	2.349	0.019	0.056
<b>Sin respuesta-Parcial</b>	20.993	7.443	2.820	0.005	<b>0.014</b>
Completa-Parcial	-5.719	6.596	-0.867	0.386	1.000

Cada fila prueba la hipótesis nula que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son iguales. Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de .05.

a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

Tabla 12. Comparación *post hoc* para IL-17a

Posteriormente, se conjuntaron los datos de los pacientes que tuvieron alguna respuesta al tratamiento (parcial o completa) y se comparó contra aquello que no presentaron respuesta en cuanto al cambio en concentración de las tres citocinas estudiadas. Se encontró un mayor cambio en IL-17a en pacientes con respuesta al tratamiento ( $p=0.005\%$ ). (tabla 13)

	Recuento	IL-17a Delta				IL-12 p70 Delta				IFN gamma Delta				
		Mediana	P25	P75	valor p	Mediana	P25	P75	valor p	Mediana	P25	P75	valor p	
Respuesta	Sin Respuesta	23	0.72	0.48	1.20	<b>0.005*</b>	15.34	13.84	17.18	0.887	22.25	21.24	26.69	0.317
	Respuesta	63	1.38	0.67	3.26		15.28	13.84	17.42		22.19	21.15	24.03	

\*  $p < 0.01$ , significativo al ser evaluado con prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

Tabla 13. Cambio en citocinas, respuesta contra sin respuesta.

## 5.6. Detección de polimorfismos genéticos

Para este análisis se buscaron polimorfismos de las citocinas en estudio, tomando en cuenta la presencia heterocigocidad de alelos para poder investigar la tendencia de asociación con respuesta para cada alelo.

### 5.6.1 Polimorfismos IL-17A rs4711998 (-832A/G)



Se contabilizaron los pacientes con genotipo AA, AG y GG de IL-17A rs4711998 (-832A/G) y se agruparon por respuesta completa, parcial o sin respuesta. Al evaluar con prueba de Fisher, no se encontró diferencia entre los genotipos en cuanto a su tendencia a mostrar respuesta.

		IL17 832			Total	
		GG	AG	AA		
Respuesta	Completa	Recuento	17a	19a	5a	41
		Recuento esperado	20.5	17.6	2.9	41.0
		% dentro de Respuesta	41.5%	46.3%	12.2%	100.0%
	Parcial	Recuento	11a	11a	0a	22
		Recuento esperado	11.0	9.5	1.5	22.0
		% dentro de Respuesta	50.0%	50.0%	0.0%	100.0%
	Sin resp	Recuento	15a	7a	1a	23
		Recuento esperado	11.5	9.9	1.6	23.0
		% dentro de Respuesta	65.2%	30.4%	4.3%	100.0%
Total	Recuento	43	37	6	86	
	Recuento esperado	43.0	37.0	6.0	86.0	
	% dentro de Respuesta	50.0%	43.0%	7.0%	100.0%	

Tabla 14. Genotipos de IL-17 832 en cada grupo de respuesta.

Al agrupar la respuesta de los pacientes con alelo A en su genotipo (AA + AG), se encontró una diferencia significativa en comparación con quienes no tenían presencia de este alelo ( $p=0.01637$ ).

	IL-17 832					
	GG	AA+AG	Chi2	OR	IC	P
Sin respuesta	14	6	5.763	3.76	1.228-12.51	.01637
Respuesta	17	28				

Tabla 15. Genotipos de IL-17 832 en cada grupo de respuesta.

Así se encontró que el alelo A (genotipos AA+AG) se relaciona de manera significativa con resolución de verrugas no tratadas en el resto del cuerpo (respuesta a distancia) ( $p=0.038$ ).

	Respuesta a distancia IL-17 832					
	GG	AA+AG	Chi2	OR	IC	P
No	17	10	4.317	2.864	1.032-3.258	.038
Sí	14	24				

Tabla 16. Genotipos de IL-17 832 en cada grupo de respuesta a distancia.

### 5.6.2 Polimorfismos IL-17A rs2275913 (-197G/A)

Se contabilizaron los pacientes con genotipo AA, AG y GG de IL-17A rs2275913 (-197G/A) y se agruparon por respuesta completa, parcial o sin respuesta. Al evaluar con prueba de Fisher, no se encontró diferencia entre los genotipos en cuanto a su tendencia a mostrar respuesta. Cabe destacar que no se encontraron pacientes con genotipo AA en este grupo de estudio.

Respuesta	genotipos de IL-17 197		p
	AG	GG	
Completa (n=41)	15 (36.6%)	26 (63.41%)	<b>0.063</b>
Parcial (n=22)	2 (9.09%)	20 (90.91%)	
Sin respuesta (n=23)	6 (26.09%)	17 (73.91%)	
Total (n=86)	23 (26.74%)	63 (73.26%)	

Tabla 17. Genotipos de IL-17 197 en cada grupo de respuesta.

Al agrupar los pacientes que tuvieron respuesta parcial o no respuesta y comparar con aquellos que presentaron respuesta completa, se encontró que había una relación entre el genotipo heterocigoto AG y tener respuesta completa ( $p=0.049$ ).

	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>Chi2</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
Completa	15	26	3.873	0.98-7.47	<b>0.049</b>
Sin respuesta o respuesta parcial	8	37			

Tabla 18. Genotipos de IL-17 197 en cada grupo de respuesta.

	<b>Respuesta a distancia IL-17 197</b>				
	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>Chi2</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
No	6	21	.370a	.453-4.488	.543
Sí	11	27			

Tabla 19. Genotipos de IL-17 197 en cada grupo de respuesta a distancia.

### 5.6.3 Polimorfismos IL-17F rs763780 (7488A/G)

Se contabilizaron los pacientes con genotipo AA, AG y GG de IL-17F rs763780 (7488A/G) y se agruparon por respuesta completa, parcial o sin respuesta. Al evaluar con prueba de Fisher, no se encontró diferencia entre los genotipos en cuanto a su tendencia a mostrar respuesta. Cabe destacar que no se encontraron pacientes con genotipo GG en este grupo de estudio.

		IL17 7488		Total	
		AA	AG		
Respuesta	Completa	Recuento	39a	2a	41
		Recuento esperado	38.6	2.4	41.0
		% dentro de Respuesta	95.1%	4.9%	100.0%

	Parcial	Recuento	22a	0a	22
		Recuento esperado	20.7	1.3	22.0
		% dentro de Respuesta	100.0%	0.0%	100.0%
	Sin resp	Recuento	20a	3a	23
		Recuento esperado	21.7	1.3	23.0
		% dentro de Respuesta	87.0%	13.0%	100.0%
Total	Recuento	81	5	86	
	Recuento esperado	81.0	5.0	86.0	
	% dentro de Respuesta	94.2%	5.8%	100.0%	

Tabla 20. Genotipos de IL-17 7488 en cada grupo de respuesta.

	Respuesta a distancia IL-17 7488				
	AA	AG	Chi2	IC	P
No	23	4	3.300a	.016-1.478	.069
Sí	37	1			

Tabla 19. Genotipos de IL-17 7488 en cada grupo de respuesta a distancia.

#### 5.6.4 Polimorfismos IL-12B rs3212227 (+1188A/C)

Se contabilizaron los pacientes con genotipo AA, CC y heterocigoto de IL-12B rs3212227 (+1188A/C) y se agruparon por respuesta completa o sin respuesta. Al evaluar con prueba de Fisher, no se encontró diferencia entre los genotipos en cuanto a su tendencia a mostrar respuesta.

	IL12B1188				
	AA	CC	Het	Chi2	P
Sin respuesta	7	1	12	.780a	.677
Respuesta	19	4	22		

Tabla 20. Genotipos de IL-12B 1188 en cada grupo de respuesta.

### 5.6.5 Polimorfismos IFN- $\gamma$ R1 rs1327474 (-611A/G)

Se contabilizaron los pacientes con genotipo AA, AG y GG de IFN- $\gamma$  R1 rs1327474 (-611A/G) y se agruparon por respuesta completa o sin respuesta. Al evaluar con prueba de Fisher, no se encontró diferencia entre los genotipos en cuanto a su tendencia a mostrar respuesta.

	INF- $\gamma$ 611				
	AA	AG	GG	Chi2	P
Sin respuesta	9	11	0	2.110a	.348
Respuesta	21	20	4		

Tabla 21. Genotipos de INF- $\gamma$  611 en cada grupo de respuesta.

### 5.6.6 Polimorfismos IFN- $\gamma$ R1 +874A/T

Se contabilizaron los pacientes con genotipo AA, heterocigoto y TT de IFN- $\gamma$  R1 +874A/T y se agruparon por respuesta completa o sin respuesta. Al evaluar con prueba de Fisher, no se encontró diferencia entre los genotipos en cuanto a su tendencia a mostrar respuesta.

	INF- $\gamma$ 874				
	AA	Het	TT	Chi2	P
Sin respuesta	0	18	2	1.551a	.461
Respuesta	3	39	3		

Tabla 22. Genotipos de INF- $\gamma$  874 en cada grupo de respuesta.

## 6. Discusión

---

Los resultados de este estudio han arrojado a la luz información sobre las diversas opciones de tratamiento disponibles para las verrugas virales y su efectividad relativa.

La crioterapia se ha utilizado durante décadas como un método confiable para eliminar verrugas virales. La congelación provoca la formación de cristales de hielo dentro de las células afectadas, lo que lleva a su ruptura y muerte. Además, la aplicación de frío intenso también estimula una respuesta inmunológica local, lo que ayuda en la eliminación de las verrugas y previene la recurrencia.

La inmunoterapia intralesional, demostró ser igual de eficaz que la crioterapia en el tratamiento de verrugas virales. La vacuna triple viral, en particular, se destacó como la más eficaz entre las tres cuando se administró de manera intralesional.

La Candidina, que se basa en la aplicación de un extracto de levadura, también demostró ser un tratamiento prometedor, aunque sus resultados no fueron tan impresionantes como los de la crioterapia o la vacuna triple viral. El PPD, derivado de la tuberculina, mostró una eficacia similar.

En cuanto a la vacuna triple viral, su eficacia en el tratamiento de verrugas virales podría estar relacionada con su capacidad para modular la respuesta inmunológica. La vacuna contiene virus vivos atenuados del sarampión, la rubéola y las paperas, y su administración intralesional podría estar estimulando una respuesta inmunológica específica en el área de las verrugas, lo que eventualmente conduce a su eliminación. Sin embargo, es importante señalar que aunque estos resultados son

alentadores, se necesita investigación adicional para comprender completamente los mecanismos de acción subyacentes y para optimizar su uso en esta indicación.

A pesar de la eficacia de la crioterapia, los efectos adversos cosméticos, como las manchas post inflamatorias, plantean consideraciones importantes en la elección de la terapia. Esta repercusión cosmética puede influir en la decisión terapéutica, considerando no sólo la eficacia clínica sino también la calidad de vida percibida. La evaluación de la respuesta a distancia, particularmente destacada en la inmunoterapia intralesional, sugiere una eficacia comparable a la crioterapia sin necesidad de tratar lesiones en todo el cuerpo. Esta especificidad y focalización de la inmunoterapia pueden ser consideraciones clave, especialmente al tener en cuenta las preferencias individuales del paciente y la adherencia al tratamiento. Aunque no se observaron diferencias significativas en la eficacia entre los grupos de inmunoterapia intralesional y crioterapia, la ausencia de efectos adversos cosméticos resalta la atractiva posibilidad de la inmunoterapia intralesional como una opción terapéutica viable y preferible en situaciones donde la apariencia cosmética es una prioridad para el paciente.

Aunque la crioterapia sigue siendo la primera elección debido a su alta eficacia, la inmunoterapia podría desempeñar un papel valioso en casos específicos. La identificación adecuada de candidatos y la optimización de las pautas de administración son consideraciones esenciales para maximizar la eficacia de la inmunoterapia como tratamiento alternativo.



Por otro lado, en el estudio inmunológico, aún cuando la literatura existente respalda la conexión entre los polimorfismos en IL-17, IFN gamma e IL-12 y el VPH, los resultados presentados sugieren que, en este estudio particular, no se encontraron diferencias significativas en la mayoría de los polimorfismos, excepto en el caso del polimorfismo IL-17A rs4711998 (-832A/G).

La relevancia del genotipo del alelo A en el polimorfismo IL-17A rs4711998, que mostró una respuesta significativa tanto local como a distancia, destaca la importancia de investigar y comprender a fondo la variabilidad genética en la respuesta inmunológica frente al VPH. Este hallazgo específico podría tener implicaciones significativas en términos de susceptibilidad o resistencia a la infección por VPH, así como en la capacidad del sistema inmunológico para controlar la propagación del virus.

Esta diferencia en los resultados podría deberse a múltiples factores, como la diversidad genética de la población estudiada, el tamaño de la muestra, la presencia de subtipos específicos de VPH y otros factores ambientales o de estilo de vida que podrían influir en la respuesta inmunológica.

Se destaca la necesidad de realizar estudios adicionales para validar y contextualizar los resultados obtenidos. Este tipo de investigaciones contribuyen significativamente a ampliar el conocimiento clínico en términos de pronóstico, prevención y tratamiento de infecciones relacionadas con el VPH.

## **7. Conclusiones**

---

En resumen, este estudio ha reafirmado que la inmunoterapia intralesional, especialmente la vacuna de Sarampión-rubéola-parotiditis, tiene una eficacia equiparable a la crioterapia. Sin embargo, se asocia a menos efectos adversos, mayor tolerabilidad y respuesta a distancia en lesiones no tratadas.

Su capacidad potencial para estimular una respuesta inmunológica local en el sitio de las verrugas virales plantea un área importante de investigación que podría revolucionar la forma en que abordamos esta afección cutánea común.

Sin embargo, es importante destacar que se necesita más investigación para refinar los protocolos de tratamiento, identificar adecuadamente a los pacientes beneficiarios y comprender completamente la utilidad clínica de estas opciones. La elección del tratamiento debe basarse en una evaluación individual del paciente y en la disponibilidad de opciones terapéuticas en cada caso. A medida que avanzamos en la comprensión de estas opciones de tratamiento, es probable que mejoremos significativamente la atención de las personas afectadas por verrugas virales.

## 8. Anexos

---

## Anexo 1: Primers y condiciones de PCR para la detección de cada una de las variantes

Polimorfismo	Primer	Método	Condiciones	Enzima restricción	Fragmento	Referencia
IL-17A rs4711998 (-832A/G)	F5'TTACTCCAGCCAT TGAGTTG-3'	PCR-RFLP	Desnaturalización 95° por 5 min, 35 ciclos de 95 °C por 30 s, 58 °C por 30 s, y 72 °C por 30 s, extensión 72° por 10 min.	TaqIα	Alelo A 359 pb	Zapata- Salazar et al (2023) <sup>20</sup>
	R5'-TGAAAATGGGGAT AGAGACTGG-3'				Alelo G 206 y 152 pb	
IL-17A rs2275913 (-197G/A)	F5'-GTTCCCATCCAGCA AGAGAC-3'	PCR-RFLP	Desnaturalización 95° por 5 min, 35 ciclos de 94 °C por 1 min, 58 °C por 1 min, y 72 °C por 1 min, extensión 72° por 10 min.	XmnI	Alelo G 344 pb	Zapata-Sal azar et al (2023) <sup>20</sup>
	R5'-GTAGCGCTATCGTC TCTCT-3'				Alelo A 213 y 131 pb	
IL-17F rs763780 (7488A/G)	F5'-GTTCCCATCCAGCA AGAGAC-3'	PCR-RFLP	Desnaturalización 95° por 5 min, 35 ciclos de 95 °C for 30 s, 62 °C por 30 s, y 72 °C por 30 s, extensión 72° por 10 min.	NlaIII	Alelo G 412 pb	Zapata-Sal azar et al (2023) <sup>20</sup>
	R5'-GTTCCCATCCAGCA AGAGAC-3'				Alelo A 288 y 124 pb	
IL-12B rs3212227 (+1188A/C)	F5'-CTGATCCAGGATGA AAATTTG-3'	PCR-RFLP	Desnaturalización 95° por 5 min, 35 ciclos de 94 °C for 45 s, 55 °C por 45 s, y 72 °C por 45 s, extensión 72° por 5 min.	TaqIα	Alelo A 226 pb	Paradows ka-Goryck a et al (2016) <sup>21</sup>
	R5'-CCCATGGCAACTTG AGAGCTGG-3'				Alelo C 155 y 71 pb	
IFN-γ R1 rs1327474 (-611A/G)	F5'-AGAGCAGACCTCT TCATGAGAGGCTGTCT- 3'	PCR-RFLP	Desnaturalización 95° por 5 min, 35 ciclos de 95 °C for 30 s, 59 °C por 30 s, y 72 °C por 30 s, extensión 72° por 5 min.	Hpy188I	Alelo A 233 pb	Heidari et al (2020) <sup>22</sup>
	R5'-ACATTTTGAAG AGAATGAGACTTCAAA -3'				Alelo G 204 y 29 pb	
IFNγ R1 +874FwT	FwT5'-TTCTTACAACAC AAAATCAAATCT-3'	ARMS-PC R Sistema de Mutación Refractari o a la Amplificac ión por PCR	Desnaturalización 95° por 5 min, 35 ciclos de 95 °C for 30 s, 55 °C por 30 s, y 72 °C por 30 s, extensión 72° por 10 min.	Se visualiza amplicon para el alelo	Alelo T 264 pb	Heidari et al (2020) <sup>22</sup>
	FwA5'-TTCTTACAACAC AAAATCAAATCA-3				Alelo A 264 pb	
	R5'-TCAACAAAgCTgAT ACTCCA-3'					

## Anexo 2: Variables del estudio

Variable	Definición operacional	Tipo de variable.	Valor de la variable
Sexo	Determinado por el fenotipo como masculino o femenino.	Cualitativo, Nominal	1) Masculino 2) Femenino
Edad	Tiempo de vida del paciente hasta el momento de realizar al momento de la intervención.	Cualitativo ordinal	1) 4-10 años 2) 11-16 años
Número de verrugas	Número de lesiones compatibles con verrugas virales, determinado por cualquier médico del estudio. Número antes y después del tratamiento.	Cualitativo ordinal	1) 0 2) 1-5 3) 6-10 4) más de 10
Tamaño de verruga	Medición de verruga de mayor tamaño, a tratar. Tamaño antes y después del tratamiento.	Cualitativo ordinal	1) 0 mm 2) 1-5 mm 3) 5-10 mm 4) más de 10 mm
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido entre la aparición de la primera verruga y la consulta inicial para el estudio.	Cuantitativa continua	Meses
Tratamiento previo	Tratamientos indicados previamente por médicos generales o de cualquier especialidad.	Cualitativa, Nominal	1) Crioterapia 2) Queratolíticos tópicos 3) Inmunoterapia intralesional 4) Otros 5) Ninguno
Localización	Zona anatómica afectada por verrugas virales.	Cualitativo, Nominal	1) Cara 2) Manos, no periungueal 3) Región periungueal 4) Región anogenital 5) Pies, no plantar ni periungueal 6) Plantas 7) Tronco

			8) Codos 9) Rodillas 10) Otros
Grupo de intervención	Tipo de intervención por grupos, tratamiento asignado por aleatorización	Cualitativo, Nominal	1) PPD 2) Vacuna triple viral 3) Candidina 4) Crioterapia
IL-12 previo a tratamiento	Cantidad de IL-12 en sangre periférica, determinada por ELISA, antes de iniciar tratamiento.	Cuantitativo continuo	pg/mL
IL-17 previo a tratamiento	Cantidad de IL-17 en sangre periférica, determinada por ELISA, antes de iniciar tratamiento.	Cuantitativo continuo	pg/mL
IFN gamma previo a tratamiento	Cantidad de IFN gamma en sangre periférica, determinada por ELISA, antes de iniciar tratamiento.	Cuantitativo continuo	pg/mL
IL-12 después del tratamiento	Cantidad de IL-12 en sangre periférica, determinada por ELISA, 3 semanas después de terminar el tratamiento	Cuantitativo continuo	pg/mL
IL-17 después del tratamiento	Cantidad de IL-17 en sangre periférica, determinada por ELISA, 3 semanas después de terminar el tratamiento	Cuantitativo continuo	pg/mL
IFN gamma después del tratamiento	Cantidad de IFN gamma en sangre periférica, determinada por ELISA, 3 semanas después de terminar el tratamiento	Cuantitativo continuo	pg/mL
Polimorfismos de IL-12	Polimorfismos de IL-12, determinados por reacción en cadena de polimerasa, desde muestra de sangre periférica	Cualitativo, nominal	1) IL-12B +1188A/C (rs3212227)
Polimorfismos de IL-17	Polimorfismos de IL-17, determinados por reacción en cadena de polimerasa, desde muestra de sangre periférica	Cualitativo, nominal	1) IL-17A rs4711998 (-832A/G) 2) IL-17A rs2275913 (-197G/A) 3) IL-17F rs763780 (7488A/G)
Polimorfismos de IFN gamma	Polimorfismos de IFN gamma, determinados por reacción en cadena de polimerasa, desde muestra de sangre periférica	Cualitativo, nominal	1) IFN- $\gamma$ R1 rs1327474 (-611A/G) 2) IFN $\gamma$ R1 +874FwT

## Anexo 3: Aprobación del estudio por comité de ética



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DRA. FANIA ZAMANTTA MUÑOZ GARZA**  
Investigador Principal  
Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"  
Presente. -

Estimada Dra. Muñoz:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **EN23-00167** con fecha del **16 de junio de 2023**, relacionada al estudio titulado "Eficacia y seguridad de la aplicación intralesional de vacuna Triple Viral vs PPD vs Candidina en el tratamiento de verrugas virales en población pediátrica: estudio comparativo clínico e inmunológico" con clave de registro **DE22-00004** recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que el trámite con el número de ingreso antes mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

El (Los) documento(s) aprobado(s) en esta solicitud se enlista(n) a continuación:

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo en extenso	5	31 de mayo de 2023
Formato de consentimiento informado para padre o tutor	5	31 de mayo de 2023
Formato de Asentimiento informado para mayores de 12 años	5	31 de mayo de 2023
Formato de Asentimiento informado para menores de 12 años	5	31 de mayo de 2023
Cuestionario Dermatológico de Calidad de Vida en Niños (CDLQI)	1	31 de mayo de 2023
Cuestionario de Calidad de Vida en Niños (CDLQI) Versión Animada	1	31 de mayo de 2023

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y la seguridad de los sujetos en investigación.

Atentamente,  
"Alere Flammam Veritatis"  
Monterrey, Nuevo León, a 30 de junio de 2023

  
DR. med. OSCAR DE LA GARZA CASTRO  
Presidente del Comité de Ética en Investigación



Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. González s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64400, Monterrey, N.L.  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacion@uanl.mx

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



September 15, 2022





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DRA. FANIA ZAMANTTA MUÑOZ GARZA**  
Investigador Principal  
Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"  
Presente. -

Estimada Dra. Muñoz:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **EN23-00167** con fecha del **16 de junio de 2023**, relacionada al estudio titulado "Eficacia y seguridad de la aplicación intralesional de vacuna Triple Viral vs PPD vs Candidina en el tratamiento de verrugas virales en población pediátrica: estudio comparativo clínico e inmunológico" con clave de registro **DE22-00004** recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso II, 102, 111 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que el trámite con el número de ingreso antes mencionado cumple con la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

El (Los) documento(s) aprobado(s) en esta solicitud se enlista(n) a continuación:

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo en extenso	5	31 de mayo de 2023

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar la calidad de los datos generados durante la conducción del proyecto.

Atentamente,  
"Alere Flammam Veritatis"  
Monterrey, Nuevo León, a 30 de junio de 2023

**DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS**  
Presidente del Comité de Investigación



**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**  
**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

**Comité de Investigación**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitrás Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



September 18, 2017

## Anexo 4: Consentimiento informado



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

### HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSE ELEUTERIO GONZÁLEZ" DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA

#### FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRE O TUTOR

<b>Título del Estudio</b>	*Eficacia y seguridad de la aplicación intralesional de vacuna Triple Viral vs. PPD vs. Candidina en el tratamiento de verrugas virales en población pediátrica: estudio comparativo clínico e inmunológico.*
<b>Nombre del Investigador Principal</b>	Dra. Fania Zamantta Muñoz Garza
<b>Servicio / Departamento</b>	Servicio de Dermatología, Hospital Universitario
<b>Teléfono de Contacto</b>	8184589017 (disponible las 24 horas)
<b>Persona de Contacto</b>	Dra. Alejandra Perales González
<b>Versión de Documento</b>	Versión 5
<b>Fecha de Documento</b>	31 de Mayo de 2023

Su hijo(a) ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que usted y su hijo(a) harán si deciden participar, y la forma en que nos gustaría utilizar la información personal de su hijo(a) y la de su salud. Puede contener palabras que ustedes no conozcan. Por favor soliciten a su médico o al personal del estudio que les explique cualquier palabra o información que no les quede clara.

#### 1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es saber qué tanto funcionan los medicamentos inyectados dentro de las verrugas virales para su tratamiento. Con esa información podremos ofrecer este tipo de tratamiento para beneficio de los pacientes en este estudio (incluyendo su hijo(a)) y de otros niños.

#### 2.-¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de entre 7 y 10 meses para cada paciente. Se espera incluir 88 pacientes.

#### 3.-¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO(A)?

Serán incluidos en este estudio:

- Pacientes de 4 a 16 años, con verrugas múltiples o de larga evolución o que no hayan respondido a tratamientos previos, que cuenten con esquema de vacunación completo.

No serán incluidos:

- Pacientes menores de 4 años o mayores de 16 años.
- Pacientes con bajas defensas (actualmente, por enfermedad o medicamentos)

Formato de Consentimiento Informado V 5.0 31 de mayo de 2023  
Página 1 de 7

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México, Tel.: (81) 8348 1465,  
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407  
www.dermatologiauanl.com





- Embarazo, lactancia.
- Infección activa o signos de infección (fiebre, COVID19...)
- Historia de alergia a componentes de las vacunas a utilizar.
- Irritación de la piel en sitio de aplicación.
- Historia de asma o alergias.

**4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?**

Si su hijo(a) decide participar en este estudio de investigación, su tratamiento consistirá en dar tratamiento a sus verrugas con inyección de medicamento (vacuna Triple Viral, PPD o Candidina) o aplicación de nitrógeno líquido para congelar las verrugas.

**5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE REALIZARÁN?**

Los procedimientos que se le realizarán a su hijo(a) serán los siguientes:

1. Se aplicará un Cuestionario Dermatológico de Calidad de Vida en Niños (Children's Dermatology Life Quality Index) antes del tratamiento y una vez concluida la participación.
2. Se tomará una muestra de sangre de 9 mL (2 cucharadas) para medir la respuesta de sus defensas a la infección. Una parte de esa muestra se guardará para investigación de los genes que están involucrados en la respuesta de sus defensas ante las verrugas virales.
3. Se tomarán fotografías de todas las verrugas, con medidas de la que tenga mayor tamaño. Estas fotografías serán resguardadas por el equipo de investigación, para uso exclusivo de esta investigación. Además, se cubrirá cualquier zona del cuerpo que pueda hacer reconocible al participante (ojos, porciones no afectadas de la cara, tatuajes, etc.).
4. Se aplicará tratamiento cada 3 semanas, hasta máximo 5 sesiones o que desaparezcan las verrugas. El tratamiento puede consistir en aplicar una inyección del medicamento asignado directamente a la verruga de mayor tamaño, o bien congelar todas las verrugas.
5. Tres semanas después de la última sesión de tratamiento, se tomará una muestra de sangre de 5 mL (1 cucharada) para medir la respuesta de sus defensas al medicamento o nitrógeno líquido.
6. Se le citará a consulta para revisión cada mes por 3 meses después de terminar el tratamiento.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITE DE INVESTIGACIÓN

*[Handwritten signature]*

**6.-¿QUÉ VA A HACER SI USTED Y SU HIJO (A) DECIDEN PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si usted y su hijo(a) dan su consentimiento para participar, se les pedirá que acudan a consulta de Dermatología para toma de muestra de sangre en la visita inicial y aplicación de tratamiento cada 3 semanas hasta que se resuelvan las lesiones. Además, se les pedirá acudir a toma de muestra de sangre tres semanas después de terminar el tratamiento completo, y a seguimiento de manera mensual por 3 meses. Cada visita durará 30 minutos.

**7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?**

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen:

1. Dolor, ampolla o úlcera en el sitio de aplicación del tratamiento.
2. Fiebre o malestar general después de la aplicación.
3. Infección en el sitio de inyección.
4. Reacción alérgica, desde ronchas, sarpullido o comezón, hasta dificultad para respirar.
5. Molestias al tomar la muestra de sangre, como dolor, sangrado, moretón, infección.





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**8.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA SU HIJO(A) O PARA OTROS?**

Los posibles beneficios para el participante de este estudio incluyen la curación de la verruga que se inyectó y de verrugas en otros sitios del cuerpo. Sin embargo, existe la posibilidad de que no haya beneficio. La participación en este estudio puede ayudar a los médicos científicos a comprender mejor el sistema inmune de los niños con esta enfermedad, para así dar mejores opciones de tratamiento a futuros pacientes.

**9.-¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA SU HIJO(A)?**

Su hijo(a) no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. En lugar de este estudio, puede recibir tratamiento congelando las verrugas con un líquido en *spray*.

**10.-¿LA PARTICIPACIÓN DE SU HIJO(A) EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?**

El médico del estudio le proporcionará a su hijo(a) el medicamento y le realizará las pruebas o procedimientos sin costo durante este estudio.

**11.-¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?**

No se le proporcionará ninguna compensación económica.

**12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

**13.-¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?**

Parte de las muestras de sangre obtenidas se utilizarán para investigaciones futuras, exclusivamente dentro de esta misma línea de investigación (verrugas virales o enfermedades similares). Estas muestras no serán utilizadas para la creación de células permanentes o inmortales, ni se comercializarán. Las muestras de sangre se desecharán a los 6 meses, y el ADN obtenido, a los 10 años. Su almacenaje se llevará a cabo en la Unidad de Dermatología Molecular del Departamento de Dermatología UANL, localizada en Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño, s/n colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León.

**14.-¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO A SU HIJO(A) COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si su hijo(a) sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe informar inmediatamente al médico del estudio (número de teléfono en página 1), para recibir atención en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán compensados si el médico del estudio ha decidido que la lesión o enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una enfermedad previa, de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico del estudio ha recomendado.

**15.-¿CUÁLES SON LOS DERECHOS DE SU HIJO(A) COMO PACIENTE?**

Si decide participar en este estudio, su hijo(a) tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Su hijo(a) es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN





**16.- ¿SU HIJO(A) PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

La participación de su hijo(a) es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no recibirá sanciones ni perderá los beneficios a los que tendría derecho de algún otro modo. Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para su hijo(a).
- Que su hijo(a) necesite algún procedimiento o medicamento que interfiera con esta investigación.
- Que no haya seguido las indicaciones del médico, lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si su hijo(a) decide retirarse de este estudio, usted deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio.
- Deberá regresar todo el material que su médico le solicite.

Si la participación de su hijo(a) en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

**17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS PERSONALES DE SU HIJO(A) Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?**

Si su hijo(a) acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de su hijo(a), tales como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley

Usted tiene el derecho de controlar el uso de los datos personales de su hijo(a) menor de edad, de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posesión de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen del expediente clínico de su hijo(a).

La información personal acerca de la salud de su hijo(a) y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN






UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar el expediente clínico de su hijo(a), incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo el expediente clínico de su hijo(a). La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como paciente.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca del estado de salud de su hijo(a) y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como paciente. Si hay cambios en el uso de la información, su médico le informará.

**18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?**

En caso de tener dudas sobre este estudio puede contactar a la Dra. Fania Zamantha Muñoz Garza, a la Dra. Erika Alba Rojas, o a la Dra. Alejandra Perales González. Todas ellas se encuentran en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", en el número de teléfono 81 8389 1111, extensión 2198. La Dra. Alejandra Perales estará disponible las 24 horas para contestar sus preguntas en el número 8184589017.

En caso de tener alguna pregunta relacionada a los derechos de su hijo(a) como paciente de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, podrá contactar al **Dr. med. Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

**Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".**  
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n. Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México. CP 64460.  
Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874. Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITE DE INVESTIGACIÓN





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**RESUMEN CONSENTIMIENTO**

**PARA LLENAR POR LOS PADRES DEL PACIENTE.**

- Mi participación y la de mi hijo(a) es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de las anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger la participación de mi hijo(a) en el estudio.
- Acepto que los datos personales de mi hijo(a) se archiven bajo códigos que permitan su identificación.
- Acepto que los materiales biológicos (muestras de sangre) de mi hijo(a), que se hayan recolectado puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que el médico general de mi hijo(a) sea informado de su participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en el expediente clínico de mi hijo(a).
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Nombre del padre \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Nombre de la madre \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Formato de Consentimiento Informado V 5.0 31 de mayo de 2023  
Página 6 de 7

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465,  
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407  
www.dermatologiauanl.com





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**PRIMER TESTIGO**

Nombre del Primer Testigo \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Relación con el paciente \_\_\_\_\_

**SEGUNDO TESTIGO**

Nombre del Segundo Testigo \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Relación con el paciente \_\_\_\_\_

**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el paciente ~~está~~ proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y ~~él/ella~~ posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITE DE INVESTIGACIÓN

Formato de Consentimiento Informado V 5.0 31 de mayo de 2023  
Página 7 de 7

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465,  
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407  
www.dermatologiauanl.com





# Anexo 5: Asentimiento informado para mayores de 12 años



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

## HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSE ELEUTERIO GONZÁLEZ" DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA

"Eficacia y seguridad de la aplicación intralesional de vacuna Triple Viral vs. PPD vs. Candidina en el tratamiento de verrugas virales en población pediátrica: estudio comparativo clínico e inmunológico."

Nombre del Investigador Principal: Dra. Fania Zamantta Muñoz Garza

### Documento De Asentimiento Informado Para Niños(as) Mayores de 12 años

Nombre De La Propuesta y Versión Del Documento Versión 5 31 de Mayo de 2023

Nombre del paciente que toma el Asentimiento:

#### Introducción

Yo, la Dra. Fania Zamantta Muñoz Garza, Dermatóloga Pediatra, adscrita al servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", te invito a participar en un estudio de investigación. Es necesario que tú decidas si participarás o no en este estudio. Lee este formato y pregunta a cualquier médico del estudio si tienes dudas.

#### Propósito

Este estudio nos ayudará a saber qué tanto funcionan los medicamentos inyectados dentro de las verrugas para su tratamiento. Con esa información podremos ofrecer este tipo de tratamiento para beneficio tuyo y de otros niños.

#### ¿En qué consiste el estudio?

1. Se te aplicará un Cuestionario Dermatológico de Calidad de Vida en Niños antes de comenzar tu tratamiento y una vez finalizada tu participación, que nos ayudará a evaluar tu calidad de vida.
2. Vamos a usar una aguja para tomar 9 mL (2 cucharadas) de tu sangre para medir tus defensas **antes del** tratamiento.
3. Tomaremos fotografías de todas las verrugas, y se tomarán medidas de la que tenga mayor tamaño. **Estas** fotografías serán guardadas por nuestro equipo de investigación, sólo para ser usadas en este estudio, y cubriremos tus ojos, tu cara y partes de tu cuerpo que puedan ser reconocidas por otras personas.
4. Para darte tratamiento, puede tocarte alguna de las siguientes opciones: Vamos a poner una inyección directamente a la verruga más grande, o vamos a aplicar un líquido frío en todas tus verrugas. Esto se repetirá cada 3 semanas, hasta máximo 5 veces, o que desaparezcan las verrugas.
5. Vamos a usar una aguja para tomar 5 mL (1 cucharada) de tu sangre para medir tus defensas después del tratamiento.
6. Vendrás a consulta para confirmar que sigas sin tener verrugas cada mes por 3 meses después de terminar el tratamiento.
7. Cada visita va a durar 30 minutos.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

La participación en este estudio es voluntaria y no representará ningún costo para ti ni tu familia.

Formato de Asentimiento Informado V 5.0, 31 de mayo de 2023  
Página 1 de 4

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzallitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465,  
Commutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407  
www.dermatologiauanl.com





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

#### Selección de Participantes:

En este estudio pueden participar cualquier paciente mayor de 4 años y menor de 16 años de edad, que tenga verrugas virales difíciles de tratar y sea paciente del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

#### Participación Voluntaria

Estás en toda la libertad de decidir si quieres o no participar en este estudio, si no deseas participar, de todas formas se te dará la atención médica necesaria.

#### Procedimientos y Protocolo:

A todo paciente que sea candidato a participar, es decir, que tenga verrugas virales grandes o difíciles de tratar y sea paciente del hospital, se le tomará una muestra de sangre de 9 ml (2 cucharadas) para encontrar y medir sus defensas. Después se inyectará uno de los tres medicamentos que estamos estudiando en la verruga más grande. Además, tomaremos muestras de sangre de 5 ml (1 cucharada) después del tratamiento para medir las respuesta de sus defensas.

#### ¿Cuáles son los riesgos al participar en el estudio?

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen:

1. Dolor en el sitio de inyección. Ampolla o costra en caso de aplicar nitrógeno líquido (spray frío).
2. Fiebre o malestar general después de la aplicación.
3. Infección en el sitio de inyección.
4. Reacción alérgica, desde ronchas, sarpullido o comezón, hasta dificultad para respirar.
5. Molestias al tomar la muestra de sangre, como dolor, sangrado, moretón, infección.

En caso de que se produjera alguna lesión derivada de tu participación en este estudio, se te proporcionará el tratamiento médico necesario sin ningún costo.

#### ¿Se almacenarán muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones?

Parte de las muestras de sangre obtenidas se utilizarán para investigaciones futuras, exclusivamente dentro de esta misma línea de investigación (verrugas virales o enfermedades similares). Estas muestras ~~no~~ serán utilizadas para la creación de células permanentes o inmortales, ni se comercializarán. Las muestras de sangre se desecharán a los 6 meses, y el ADN obtenido, a los 10 años. Su almacenaje se llevará a cabo en la Unidad de Dermatología Molecular del Departamento de Dermatología UANL, localizada en Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño, s/n colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León.

#### ¿A quién debo buscar si tengo preguntas?

En caso de tener dudas sobre este estudio puede contactar a la Dra. Fania Zamantha Muñoz Garza, a la Dra. Erika Alba Rojas, o a la Dra. Alejandra Perales González. Todas ellas se encuentran en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", en el número de teléfono 81 8389 1111, extensión 2198. La Dra. Alejandra Perales estará disponible las 24 horas para contestar sus preguntas en el número 8184589017.

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como paciente de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. med. Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Formato de Asentimiento Informado V 5.0, 31 de mayo de 2023

Página 2 de 4

#### SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Plc. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465,  
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407  
www.dermatologiauanl.com



DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México. CP 64460  
Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874. Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)

**¿Puedo dejar de participar en el estudio en cualquier momento?**

Puedes dejar de participar en el estudio cuando lo desees y seguirás siendo atendido en este hospital.

**¿Quién va a conocer mis datos? ¿Qué se va hacer con ellos? ¿Puedo conocerlos, incluyendo los resultados de laboratorio?**

Toda la información obtenida, incluyendo tus datos personales, serán vistos únicamente por las investigadoras (Dra. Fania Zamantta Muñoz Garza, Dra. Erika Alba Rojas y la Dra. Alejandra Perales González). Esta información es confidencial en todo momento. Y tu nombre no aparecerá publicado en ninguna parte.

**Al firmar a continuación acepto que:**

1. He leído este formato de asentimiento.
2. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y estas han sido contestadas.
3. Mi participación en el estudio es voluntaria.
4. Acepto formar parte del estudio con los procedimientos indicados.
5. Sé que puedo negarme a participar y retirarme cuando yo quiera.
6. Si no sigo las indicaciones de mi médico, me pueden retirar del estudio, sin que esto afecte la atención médica que necesite.

Nombre del niño participante \_\_\_\_\_  
Fecha \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

**PRIMER TESTIGO (No deben ser los padres, familiares del niño o Investigadores del estudio)**

Nombre del Primer Testigo \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Relación con el paciente \_\_\_\_\_

**SEGUNDO TESTIGO (No deben ser los padres, familiares del niño o Investigadores del estudio)**

Nombre del Segundo Testigo \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Relación con el paciente \_\_\_\_\_

Formato de Asentimiento Informado V 5.0, 31 de mayo de 2023  
Página 3 de 4

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
Av. Francisco I. Madero Pie. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465.  
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407  
[www.dermatologiauanl.com](http://www.dermatologiauanl.com)



*[Handwritten signature]*



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**Declaración de la persona que lleva a cabo la discusión del Asentimiento:**

1. He explicado todos los aspectos de la investigación al paciente en la medida de su capacidad de entender.
2. He respondido todas las preguntas del paciente en relación con esta investigación.
3. El menor acepta participar en la investigación.
4. Creo que su participación es voluntaria.
5. El médico y el personal del estudio aceptan respetar el disentimiento del paciente en cualquier momento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento	Fecha	Firma
--	-------	-------



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITE DE INVESTIGACIÓN

Formato de Asentimiento Informado V 5.0, 31 de mayo de 2023  
Página 4 de 4

**SERVICIO DE DERMATOLOGÍA**  
 Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
 C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465,  
 Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407  
 www.dermatologiauanl.com



## Anexo 6: Asentimiento informado para menores de 12 años



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

### HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSE ELEUTERIO GONZÁLEZ" DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA

"Eficacia y seguridad de la aplicación intralesional de vacuna Triple Viral vs. PPD vs. Candidina en el tratamiento de verrugas virales en población pediátrica: estudio comparativo clínico e inmunológico."

#### Documento De Asentimiento Informado Para Niños(as) Menores de 12 años

Hola, mi nombre es Fania Muñoz, soy doctora y estoy realizando una investigación en Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Este estudio nos ayudará a saber si tus verrugas y las de otros niños se van a desaparecer si les ponemos una inyección.

#### ¿Cómo vas a participar?

1. Vamos a aplicarte un cuestionario antes de tu tratamiento y después de finalizar tu participación, para así poder evaluar tu calidad de vida.
2. Vamos a sacar 2 cucharadas de tu sangre para ver y medir tus defensas.
3. Tomaremos fotografías de todas las verrugas. Tus fotografías serán guardadas por nuestro equipo y sólo las usaremos para este estudio. Vamos a tapar tus ojos, tu cara, y todo lo que pueda hacer que se note que eres tú en las fotos.
4. Vamos a poner una inyección a la verruga más grande, o vamos a poner un líquido frío en todas tus verrugas. Vamos a esperar 3 semanas, y repetimos, si no se han desaparecido tus verrugas.
5. Vamos a sacar un poco de tu sangre (1 cucharada) para medir tus defensas cuando se hayan curado tus verrugas.
6. Vendrás a consulta para ver que sigas sin tener verrugas cada mes por 3 meses.
7. Cada visita va a durar 30 minutos.

#### ¿Quién puede participar?

Cualquier niño mayor de 4 años y menor de 16 años de edad, que tenga muchas verrugas, o que sean difíciles de quitar o que tengan mucho tiempo de haber aparecido.

Tú puedes decidir si quieres o no participar en este estudio.

Si no deseas participar, de todas formas te daremos el tratamiento que necesites.

Si en algún momento quieres dejar de participar, puedes hacerlo.

Tu nombre no aparecerá escrito en las hojas del estudio, en vez de eso te vamos a poner un número. Así nadie leerá tu nombre.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Formato de Asentimiento Informado V 5.0, 31 de mayo de 2023  
Página 1 de 3

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465.  
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407  
www.dermatologiauanl.com





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**¿Se van a guardar muestras de sangre para futuras investigaciones?**

Parte de las muestras de sangre obtenidas se utilizarán para investigaciones futuras, exclusivamente dentro de esta misma línea de investigación (verrugas virales o enfermedades similares). Estas muestras no serán utilizadas para la creación de células permanentes o inmortales, ni se comercializarán. Las muestras de sangre se desecharán a los 6 meses, y el ADN obtenido, a los 10 años. Su almacenaje se llevará a cabo en la Unidad de Dermatología Molecular del Departamento de Dermatología UANL, localizada en Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño, s/n colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León. Eduardo Aguirre Pequeño, s/n colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León.

**¿A quién debo buscar si tengo preguntas?**

En caso de tener dudas sobre este estudio puede contactar a la Dra. Fania Zamantta Muñoz Garza, a la Dra. Erika Alba Rojas, o a la Dra. Alejandra Perales González. Todas ellas se encuentran en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", en el número de teléfono 81 8389 1111, extensión 2198. La Dra. Alejandra Perales estará disponible las 24 horas para contestar sus preguntas en el número 8184589017.

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como paciente de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. med. Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

**Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n  
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.  
CP 64460  
Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874  
Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**¿Quieres participar? Marca con una (X)**

- Sí quiero participar en el estudio.**
- No quiero participar en el estudio.**

Nombre del niño participante \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Formato de Asentimiento Informado V 5.0, 31 de mayo de 2023  
Página 2 de 3

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465.  
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198. Fax: (81) 8348 4407  
[www.dermatologiau.nl.com](http://www.dermatologiau.nl.com)





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**PRIMER TESTIGO (No deben ser los padres, familiares del niño o Investigadores del estudio)**

Nombre del Primer Testigo \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Relación con el paciente \_\_\_\_\_

**SEGUNDO TESTIGO (No deben ser los padres, familiares del niño o Investigadores del estudio)**

Nombre del Segundo Testigo \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Relación con el paciente \_\_\_\_\_

**Declaración de la persona que lleva a cabo la discusión del Asentimiento:**

1. He explicado todos los aspectos de la investigación al paciente en la medida de su capacidad de entender.
2. He respondido todas las preguntas del paciente en relación con esta investigación.
3. El menor acepta participar en la investigación.
4. Creo que su participación es voluntaria.
5. El médico y el personal del estudio aceptan respetar el disentimiento del paciente en cualquier momento.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Formato de Asentimiento Informado V 5.0, 31 de mayo de 2023  
Página 3 de 3

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465.  
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407  
www.dermatologiauanl.com



## Anexo 7: Poster informativo

### Universidad Autónoma de Nuevo León

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"  
Servicio de Dermatología

El Servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la UANL  
Lo invita a participar en un protocolo de Investigación de:

## VERRUGAS VIRALES

Atención médica y tratamiento especializado sin costo

### Requisitos:

1. Niños (as) de 6 a 16 años.
2. **Verrugas múltiples**, o que no hayan desaparecido con tratamientos previos.



Interesados favor de comunicarse con:

**Dra. Alejandra Perales** al celular **8184589017**

Servicio de Dermatología localizado en Consulta externa II 3° piso  
Lunes a Viernes 9 am a 1 pm.

Dra. Fania Zamantha Muñoz Garza  
Investigador principal

Dr. Med. Jorge Ocampo Candiani  
Jefe del Servicio de Dermatología

Estudio de investigación aprobado por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", con clave de registro DE22-00004.





## 9. Resumen autobiográfico

Alejandra Perales González

Candidata para el grado de Especialidad en Dermatología

**Tesis:** “Eficacia y seguridad de la aplicación intralesional de vacuna triple viral vs. PPD vs. candidina en el tratamiento de verrugas virales en población pediátrica: estudio comparativo clínico, inmunológico y genético”

**Campo de estudio:** Ciencias de la salud

**Biografía:** Nacida el 11 de Agosto de 1992 en Monterrey, Nuevo León, México. Hija de Laura González García y Jesús Perales Navarro. Hermano: Jesús Alberto Perales González.

**Educación:** Primaria y secundaria en el Colegio Oxford School of English, en Monterrey, Nuevo León. Preparatoria en la Universidad de Monterrey. Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero (2010-2016).

## 10. Bibliografía

---

1. Leiding, J. W., & Holland, S. M. (2012). Warts and all: Human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(5), 1030–1048. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.049.
2. Adler, A., Safai, B., (1979). Immunity in wart resolution. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1(4), 305-309.
3. Fields JR, Saikaly SK, Schoch JJ. Intralesional immunotherapy for pediatric warts: A review. *Pediatr Dermatol*. 2020;00:1–7. <https://doi.org/10.1111/pde.14094>.
4. Muse ME, Stiff KM, Glines K. A review of intralesional wart therapy. *Dermatol Online J*. 2020;26(3):1–16.
5. Bristow I. Paediatric Cutaneous Warts and Verrucae: An Update. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(24):16400. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416400>
6. Cardoso JC, Calonje E. (2011). Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 20(3):145-54. PMID: 22131115.
7. Rübber, A., Kalka, K., Spelten, B., & Grußendorf-Conen, E.-I. (1997). Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57-induced common warts. *Archives of Dermatological Research*, 289(6), 337–340. doi:10.1007/s004030050201
8. Lipke M. M. (2006). An armamentarium of wart treatments. *Clinical medicine & research*, 4(4), 273–293. <https://doi.org/10.3121/cmr.4.4.273>
9. Muñoz Garza, F. Z., Roé Crespo, E., Torres Pradilla, M., Aguilera Peirò, P., Baltà Cruz, S., Hernández Ruiz, M. E., & Baselga Torres, E. (2015).

- Intralesional Candida Antigen Immunotherapy for the Treatment of Recalcitrant and Multiple Warts in Children. *Pediatric Dermatology*, 32(6), 797–801. doi:10.1111/pde.12667
10. Abd-Elazeim, F. M. A., Mohammed, G. F. A., Fathy, A., & Mohamed, R. W. (2013). Evaluation of IL-12 serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by intralesional tuberculin antigen. *Journal of Dermatological Treatment*, 25(3), 264–267. doi:10.3109/09546634.2013.768760
  11. Bruggink SC, Gussekloo J, Berger MY, et al. Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: Randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182(15): 1624-1630. <https://doi.org/10.1503/cmaj.092194>.
  12. Felt BT, Hall H, Olness K, et al. Wart regression in children: Comparison of relaxation-imagery to topical treatment and equal time interventions. *Am J Clin Hypn*. 1998;41(2):130-138.
  13. Kuwabara AM, Rainer BM, Basdag H, Cohen BA. Children with warts: a retrospective study in an outpatient setting. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32(5):679-683. <https://doi.org/10.1111/pde.12584>.
  14. Theng TSC, Goh BK, Chong WS, Chan YC, Giam YC. Viral warts in children seen at a Tertiary Referral Centre. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33(1):53-56.
  15. Rodríguez-Cerdeira C, Sánchez-Blanco E. Glycolic acid 15% plus salicylic acid 2%: A new therapeutic pearl for facial flat warts. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(9):62-64.

16. Bruggink SC, Gussekloo J, Egberts PF, et al. Monochloroacetic acid application is an effective alternative to cryotherapy for common and plantar warts in primary care: A randomized controlled trial. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1261-1267. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.1>.
17. Stefanaki C, Lagogiani I, Kouris A, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Katsarou A. Cryotherapy versus imiquimod 5% cream combined with a keratolytic lotion in cutaneous warts in children: A randomized study. *J Dermatol Treat.* 2016;27(1):80-82. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1034079>.
18. Coskey RJ. Treatment of plantar warts in children with a salicylic acid-podophyllin-cantharidin product. *Pediatr Dermatol.* 1984;2(1):71-73. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1984.tb00446.x>.
19. Nguyen AL, Quint KD, Bouwes Bavinck JN, Erceg A, de Kort WJA, Körver JEM. Real-life treatment of cutaneous warts with cantharidin podophyllin salicylic acid solution. *Dermatol Ther.* 2019;32(6):e13143. <https://doi.org/10.1111/dth.13143>.
20. van Brederode RL, Engel ED. Combined cryotherapy/70% salicylic acid treatment for plantar verrucae. *J Foot Ankle Surg.* 2001;40(1):36-41.
21. Aktaş, H., Ergin, C., Demir, B., & Ekiz, Ö. (2015). Intralesional Vitamin D Injection May Be an Effective Treatment Option for Warts. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 20(2), 118–122. doi:10.1177/1203475415602841
22. Fathy G, Sharara MA, Khafagy AH. Intralesional vitamin D3 versus Candida antigen immunotherapy in the treatment of multiple recalcitrant plantar warts: A

- comparative case–control study. *Dermatologic Therapy*. 2019;e12997.  
<https://doi.org/10.1111/dth.12997>
23. Kerure A, Nath A, Oudeacoumar P. Intralesional immunotherapy with tuberculin purified protein derivative for verruca: a study from a teaching hospital in South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:420.
24. Zamanian A, Mobasher PJG. Efficacy of intralesional injection of mumps-measles-rubella vaccine in patients with wart. *Adv Biomed Res*. 2014;3:107.
25. Agrawal C, Vyas K, Mittal A, Khare AK, Gupta LK. A randomized double blind controlled study comparing the efficacy of intralesional MMR vaccine with normal saline in the treatment of cutaneous warts. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9:389-393.
26. Vickers CF. Treatment of plantar warts in children. *Br Med J*. 1961;2(525):743.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.2.5254.743>.
27. Lim JT, Goh CL. Carbon dioxide laser treatment of periungual and subungual viral warts. *Australas J Dermatol*. 1992;33(2):87-91.
28. Park HS, Kim JW, Jang SJ, Choi JC. Pulsed dye laser therapy for pediatric warts. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(2):177-181.  
<https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00370.x>.
29. Macht SH, Cordero JM. Superficial radiotherapy of warts: results of treating 531 warts. *Radiology*. 1977;122(1):231-232. <https://doi.org/10.1148/122.1.231>.
30. Alshami MA, Mohana MJ. Novel treatment approach for deep palmoplantar warts using long-pulsed 1064-nm Nd:YAG laser and a moisturizing cream

- without prior paring of the wart surface. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(10):448-455.
31. Borgia F, Giuffrida R, Coppola M, et al. Efficacy and safety of conventional versus daylight photodynamic therapy in children affected by multiple facial flat warts. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2020;31:101819. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101819>.
32. Abel, A. M., Yang, C., Thakar, M. S., & Malarkannan, S. (2018). Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.01869.
33. Sharquie, K.E., Al-Rawi, J.R., Noaimi, A.A. and Majly, W.H. (2016) Tuberculin as Intralesional Therapy for Viral Warts. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 6, 191-198. <http://dx.doi.org/10.4236/jcda.2016.65024>.
34. Saoji V, Lade NR, Gadegone R, Bhat A. Immunotherapy using purified protein derivative in the treatment of warts: An open uncontrolled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82:42-6
35. Salman, S., Ahmed, M. S., Ibrahim, A. M., Mattar, O. M., El-Shirbiny, H., Sarsik, S., Afifi, A. M., Anis, R. M., Yakoub Agha, N. A., & Abushouk, A. I. (2019). Intralesional immunotherapy for the treatment of warts: A network meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 922–930.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.003>
36. Mohta, A, Kushwaha, RK, Gautam, U, Sharma, P, Nyati, A, Jain, SK. A comparative study of the efficacy and safety of intralesional measles, mumps, and rubella vaccine versus intralesional vitamin D3 for the treatment of warts in

- children. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37: 853– 859.  
<https://doi.org/10.1111/pde.14280>.
37. Nofal, A., Alakad, R., Fouda, I., & Fawzy, M. M. (2021). Intralesional Antigen Immunotherapy in the Treatment of Periungual Warts. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 25(3), 286–292. doi:10.1177/1203475420988859
38. Nofal, A., Marei, A., Amer, A., & Amen, H. (2017). Significance of interferon gamma in the prediction of successful therapy of common warts by intralesional injection of Candida antigen. *International Journal of Dermatology*, 56(10), 1003–1009. doi:10.1111/ijd.13709.
39. Nassar A, Nofal A, Bakr NM, Essam R, Alakad R. Correlation of serum interleukin 17 and macrophage migration inhibitory factor levels with clinical response to intralesional Candida antigen and their potential use as predictors of clinical outcome in patients with multiple common warts. *J Cosmet Dermatol.* 2021;00:1– 9. doi:10.1111/jocd.14688.
40. Shaheen, M. A., Salem, S. A. M., Fouad, D. A., & El-Fatah, A. A. A. (2015). Intralesional tuberculin (PPD) versus measles, mumps, rubella (MMR) vaccine in treatment of multiple warts: a comparative clinical and immunological study. *Dermatologic Therapy*, 28(4), 194–200. doi:10.1111/dth.12230.
41. Abou-Taleb, D. A. E., Abou-Taleb, H. A., El-Badawy, O., Ahmed, A. O., Thabiet Hassan, A. E., & Awad, S. M. (2019). Intralesional vitamin D3 versus intralesional purified protein derivative (PPD) in treatment of multiple warts: A comparative clinical and immunological study. *Dermatologic Therapy*, e13034. doi:10.1111/dth.13034.



42. Chandrashekar L. (2011) Intralesional immunotherapy for the management of warts. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 77(3):261-3. doi:10.4103/0378-6323.79694
43. Soenjoyo, K. R., Chua, B. W. B., Wee, L. W. Y., Koh, M. J. A., & Ang, S. B. (2020). Treatment of cutaneous viral warts in children: A review. *Dermatologic therapy*, 33(6), e14034. <https://doi.org/10.1111/dth.14034>
44. de Moura, E. L., Dos Santos, A. C. M., da Silva, D. M., Dos Santos, B. B., Figueredo, D. S., Moura, A. W. A., da Silva, A. F., Tanabe, I. S. B., de Lira Tanabe, E. L., Lira Neto, A. B., Pereira E Silva, A. C., de Carvalho Fraga, C. A., de Lima Filho, J. L., de Farias, K. F., & Martins de Souza, E. V. (2021). Association of Polymorphisms in Cytokine genes with susceptibility to Precancerous Lesions and Cervical Cancer: A systematic review with meta-analysis. *Immunological investigations*, 50(5), 492–526. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1778023>
45. Lai, H. C., Chang, C. C., Lin, Y. W., Chen, S. F., Yu, M. H., Nieh, S., Chu, T. W., & Chu, T. Y. (2005). Genetic polymorphism of the interferon-gamma gene in cervical carcinogenesis. *International journal of cancer*, 113(5), 712–718. <https://doi.org/10.1002/ijc.20637>
46. do Carmo Vasconcelos de Carvalho, V., de Macêdo, J. L., de Lima, C. A., da Conceição Gomes de Lima, M., de Andrade Heráclio, S., Amorim, M., de Mascena Diniz Maia, M., Porto, A. L., & de Souza, P. R. (2012). IFN-gamma and IL-12B polymorphisms in women with cervical intraepithelial neoplasia caused by human papillomavirus. *Molecular biology reports*, 39(7), 7627–7634. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1597-9>.