

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, BIOQUÍMICAS Y
BIOTECNOLÓGICAS
PROGRAMA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**“EFECTO DE LA APLICACIÓN DEL 2,4 DINITROCLOROBENCENO
SOBRE LAS VERRUGAS VULGARES.”**

Tesis Presentado por el Bachiller:

Carrera Ballón Bruno Carlos

**Para Optar el Título Profesional de
Químico – Farmacéutico**

Asesor: José Villanueva Salas, Ph. D.

AREQUIPA – PERÚ

2012

Dedicatoria

Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño:

A ti mi Dios que me diste la oportunidad de vivir y me guiaste por el buen camino.

Con mucho cariño principalmente a mis queridos padres: Carlos y María Elena, que me dieron la vida y todo su amor. Gracias por todo papá y mamá por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí, gracias por pensar siempre en mí, siempre han estado apoyándome y brindándome toda su confianza y comprensión, porque sin ustedes no hubiera podido lograr mis metas y sueños, por todo eso les agradezco de todo corazón.

A mi hermana, gracias por estar siempre conmigo y apoyarme.

A Susan Quintanilla, gracias por darme siempre ánimos para seguir adelante y por tu apoyo incondicional.

Agradecimiento

Al Ph D. Dr. José Villanueva Salas, asesor del presente trabajo por la colaboración en esta tesis.

A Carlos H. Carrera Portocarrero por su asesoría y apoyo incondicional en esta tesis.

A todos los profesores del Programa Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica de Santa María de Arequipa, por sus enseñanzas y consejos durante mi formación profesional.

A todos mis amigos y a todas aquellas personas que han contribuido de una u otra forma a llevar con éxito el presente trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS	5
OBJETIVOS	6
CAPÍTULO I	
<u>MARCO TEÓRICO</u>	
1.1 Verruga Vulgar.....	8
1.1.1 Etiología.....	8
1.1.2 Epidemiología.....	9
1.1.3 Patogenia.....	10
1.1.4 Agente.....	11
1.1.5 Respuesta Inmunológica.....	11
1.1.6 Histopatología.....	12
1.1.7 Clínica.....	13
1.1.8 Diagnóstico.....	13
1.1.9 Diagnóstico Diferencial.....	14
1.1.9.1 Molusco Contagioso.....	14
1.1.9.2 Granuloma Anular.....	14
1.1.9.3 Queratoacactoma.....	15
1.1.9.4 Tuberculosis Verrugosa.....	15
1.1.9.5 Queloide.....	15
1.1.9.6 Tuberculides Papulonecrótica.....	16
1.1.9.7 Callos.....	16
1.1.9.8 Liquen Rojo Plano.....	16
1.1.9.9 Tungiasis.....	17
1.1.9.10 Fibroma de Epiloia.....	17
1.1.9.11 Exostosis Subungueal.....	17
1.2 Tipos Clínicos de Verrugas.....	17
1.2.1 Verruga Plana.....	17
1.2.2 Verruga Palmo-plantares.....	18
1.2.3 Verruga Filiforme.....	18
1.2.4 Verruga Venéreas o Condilomas Acuminados.....	18
1.3 Tratamiento.....	19
a) Crioterapia.....	19
b) Queratolíticos.....	19

c) Resinas de Podófilo.....	20
d) Imiquimodio.....	20
e) Excisión Operatoria.....	20
f) Terapia Láser.....	20
g) Bleomicina.....	20
h) Inmunoterapia.....	20
i) Retinoides.....	20
j) Modalidades Físicas.....	21
1.4 La Piel.....	21
1.4.1 Estructura y Funciones de la Piel.....	21
1.4.2 La Epidermis.....	22
1.4.3 Estructura Epidérmica y funcionalidad.....	22
1.4.4 Estrato Basal.....	23
1.4.5 Estrato Espinoso.....	24
1.4.6 Estrato Granular.....	26
1.4.7 Estrato Córneo.....	26
1.4.8 Células Residentes y Transitorias.....	27
a) Las Células Langerbans.....	27
b) Melanocitos.....	27
c) Células de Merkel.....	28
1.5 2,4 Dinitroclorobenceno (DNCB).....	28
1.5.1 Origen.....	28
1.5.2 Obtención o Síntesis.....	30
1.5.3 Propiedades Físicas y Químicas.....	31
1.5.4 Límites Máximos Permisibles.....	31
1.5.5 Usos Terapéuticos y Tratamientos del DNCB.....	32

CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Material y Método.....	34
2.1.1 Tipo de Estudio.....	34
2.1.2 Sujeto de Estudio.....	34
a) Muestra.....	34
b) Grupo Experimental (A).....	35
c) Grupo Control (B).....	35
2.2 Parte Experimental.....	35
2.2.1 Preparación de la Solución de DNCB.....	35
2.2.2 Criterios de Inclusión.....	37
2.2.3 Criterios de Exclusión.....	37
2.2.4 Procedimiento.....	37
2.3 Análisis Estadístico.....	38
2.3.1 Prueba de Chi Cuadrado.....	38
2.3.2 Prueba Z.....	39

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Resultados.....	42
---------------------	----

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.....	64
BIBLIOGRAFIA.....	65
ANEXOS.....	77
ANEXO N°1: Ficha de Recolección.....	78
ANEXO N°2: Formato de Consentimiento Informado.....	79
ANEXO N°3: Imágenes de Pacientes Tratados.....	80

RESUMEN

Con el fin de mostrar una nueva alternativa de tratamiento frente a las Verrugas Vulgares se preparó una solución tópica con 2,4 Dinitrocloro benceno (DNCB al 2%) como sensibilizador tópico frente a las Verrugas Vulgares, el cual busca crear anticuerpos contra él DNCB y luego con la siguiente aplicación (DNCB 0.2%) sobre la Verruga, localizar a los anticuerpos en las Verrugas Vulgares con el fin de que pueda reconocer el virus “Papiloma Humano” y así poder curarlas.

Dentro de las características clínicas encontradas a lo largo del estudio fue que la edad promedio era de 10.18 años, no hubo una diferencia estadística entre ambos sexos por lo que se concluyó que la presencia de Verrugas Vulgares se da en ambos sexos de la misma manera, la mayor localización de las Verrugas Vulgares fueron halladas en mano y en la mayoría de la población en estudio presentaron una única Verruga y la aplicación del DNCB frente a las Verrugas Vulgares provocó respuesta inmunológica con la aparición de inflamación aguda (eritema y prurito), que empieza en las 2 y 5 horas y que duran entre 5 a 8 días con un máximo de intensidad entre el 2do y 3er día. El 78.26% se acompañó de prurito local no presentó dolor pero si prurito en el lugar de aplicación

El presente trabajo tuvo un efecto curativo del 82.61% con la desaparición de la lesión y la disminución de tamaño y número, lo que demuestra que la aplicación tópica del DNCB es efectiva en el tratamiento frente a las Verrugas Vulgares.

Palabras clave: Verrugas Vulgares, tratamiento, DNCB, sensibilización, curación.

ABSTRACT

In order to show a new treatment option against common warts, a topical solution was prepared with 2,4 Dinitrocloro benzene (DNCB 2%) as a topical sensitizer against common warts, which seeks to create antibodies against an DNCB then with the next application (DNCB 0.2%) over the wart, locate common warts antibodies to the virus that can recognize Human Papillomavirus so they can heal.

Among the clinical characteristics found throughout the study was that the median age of 10.18 years, there was no statistical difference between both sexes, so it was concluded that the presence of common warts in both sexes given in the same way, the most common location of warts and the application of DNCB against common warts immune response induced the appearance of acute inflammation (erythema and pruritus), which starts at 2 and 5 hours and last between 5 to 8 days with a maximum intensity between the 2nd and 3rd day, the 78.26% was accompanied by local pruritus but not painful itching at the application site.

This work had a curative effect of 82.61% with the disappearance of the lesion an decreased of size and number, which demonstrated that topical application of DNCB is effective in treatment against common warts.

KEYWORDS: Common warts, treatment, DNCB sensitization, healing.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la piel ocupan el cuarto lugar como causa de morbilidad en la provincia de Arequipa (ASIS 98); en la población escolar las enfermedades de la piel ocupan el tercer lugar de morbilidad con 8.3%²⁶. De las enfermedades más frecuentes entre ellas encontramos a las verrugas, siendo una enfermedad dermatológica viral más común^{36,19}. La verruga Vulgar es una enfermedad muy frecuente, especialmente en la niñez y juventud, pero esta puede aparecer en cualquier momento de la vida ²⁰; representa en el Perú del 25 al 30% de las consultas dermatológicas⁵², este virus está relacionado generalmente con bajos niveles socioeconómicos y culturales y carece de límites geográficos. Un estudio realizado en el colegio Carlos Sutton del distrito de la Joya de la provincia de Arequipa en el año de 1997 reporta una frecuencia de Verruga Vulgar de 12.99%⁴³. En un estudio realizado en el Colegio Julio C. Tello del distrito de Paucarpata de la provincia de Arequipa en el año de 1995, se reportó una frecuencia de Verrugas Vulgares de 11.63%.^{26,56}

Debido a los factores ya mencionados la verruga vulgar constituye un problema de salud pública que debe abordarse en todos los niveles de prevención , desafortunadamente ciertos factores, como el nivel socioeconómico – cultural, son difíciles de modificar por lo que el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno cobran gran importancia, pero la población afectada prefiere la automedicación e incluso no hace nada ante el problema, la repercusión en el paciente afectado, varía desde alteraciones funcionales, que son raras, hasta alteraciones estéticas, que puede llevar a alteraciones psicológicas que deprimen y disgustan al paciente siendo frecuentemente causa de rechazo y automarginación.⁵²

En su terapéutica se describe muchos métodos, los cuales son variados, se hace uso de medios físicos como por ejemplo el láser, de medios químicos como la aplicación de ácidos, medios inmunológicos como el uso de interferón, psicológicos como la hipnosis, hasta la simple observación, obteniéndose porcentajes de curación

variados; el tiempo en el que la curación se produce también es variado. La elección de cada método terapéutico está influido por la localización, número, tamaño de la verruga, el dolor que este método produzca, el antecedente del uso anterior de otro tratamiento, etc.²² Los problemas más comunes que se observan durante el periodo de tratamiento, y que lo limitan, son el costo, la factibilidad de su aplicación, la recurrencia de la enfermedad, y el que dicho procedimiento pueda o no dejar cicatriz. En nuestro medio se han realizado ensayos no reportados en busca de proponer un nuevo tratamiento que ofrezca una mayor eficacia y con un bajo costo, factible de ser usado, y con mínimas molestias y/o efectos indeseables; es por ello que se propone la aplicación cutánea del DNCB (2,4 dinitrocloro benceno), como tratamiento en la verruga vulgar. El fundamento del uso de este método, tiene una base inmunológica, mediante el cual se pretende estimular en el sistema inmune del paciente para que el mismo reconozca al Virus papiloma Humano y se encargue de la eliminación de la lesión verrucosa, siendo el DNCB una sustancia irritante la cual cumple un papel inmunoestimulante, quien desencadena dicha reacción, pues el organismo reacciona frente a la sustancia aplicada anteriormente para sensibilizar y así poder crear anticuerpos; al ser aplicada la sustancia sobre la lesión verrucosa, los anticuerpos creados por el cuerpo reaccionan sobre la zona y así pueda reconocer a la verruga vulgar y pueda eliminarla o reducirla.²² Existiendo muy pocos reportes anteriores del uso del DNCB en el tratamiento de Verrugas Vulgares, la presente investigación pretendió demostrar la eficacia del DNCB en solución en la curación de las verrugas vulgares.⁹

HIPOTESIS

Dado que el 2,4-Dinitroclorobenceno es un sensibilizante inmunológico, es probable que al ser aplicado localmente sobre las verrugas vulgares “Papiloma Humano” o “Tictes”, produzca su curación total o parcial.

OBJETIVOS

1. Proponer una solución tópica de 2,4 dinitroclorobenceno como sensibilizante inmunológico para el tratamiento de verrugas vulgares.
2. Evaluar las características clínicas de las verrugas vulgares antes, durante y después de aplicado el tratamiento con DNCB.
3. Evaluar la respuesta inmunológica de los pacientes frente a la aplicación tópica del DNCB.
4. Demostrar la efectividad del DNCB en pacientes “seres humanos”, que presenten verrugas vulgares o “Papiloma Humano” y que cuenten con previo consentimiento.

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO



CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 VERRUGA VULGAR

El término verruga proviene del latín verrucae, denominado excrescencia callosa, dicho término se emplea en medicina dermatológica para referirse a múltiples lesiones de etiología variada.^{6,28,30,34,36,42}

Las Verrugas Vulgares son papilomas causados por infecciones virales benignas, son pápulas o placas elevadas, de superficie rugosa, áspera, de color gris marrón.^{4,13,82,71,30,38,46,59}



Fig 1 - Papiloma Humano

1.1.1 Etiología:

El virus de la Verruga Vulgar pertenece a la familia papovaviridae, esta familia esta compuesta por virus DNA, de simetría icosaédrica, tienen

dos géneros: poliomavirus y papilomavirus.²² El papilomavirus humano (VPH) tiene una cápside de simetría cúbica, contiene DNA bicatenario circular de 7.2 a 8 Kb longitud, esto varía según el tipo de VPH, tiene un peso molecular de 5×10^6 Datons y un diámetro de 40-50 nm.^{30,32,33,64,66,77,85} La infección por ese virus da lugar a diferentes tipos clínicos de Verrugas y papilomas en la piel y mucosas, ellos están clasificados en base a la anatomía y sitio anatómico donde la lesión se produce, pudiendo ser cutáneas, genitales, papiloma laríngeo, papilomas orales, epidermoplasias verruciformes, principalmente.^{30,78}

Las Verrugas se localizan en cualquier parte de la piel como dedos, lecho ungueal, área periungueal, manos, rodillas y son causadas por el papilomavirus tipo: 2,4,7,26,27,29,41.^{17,30,37,42,55,71}

1.1.2 Epidemiología:

Las Verrugas Vulgares son extremadamente frecuentes en la niñez y en la juventud, con predominio en esta última, presenta el 10-25% de la consulta dermatológica ambulatoria,^{1,30,55,73} su incidencia máxima es entre los 12 a 16 años de edad^{14,16,51}, siendo poco frecuente antes de los 6 años y después de los 25 años de edad.^{6,29,51,64}

La forma de transmisión es desconocida pero se sabe que es favorecida por pequeños traumas en el lugar de aplicación;^{14,30,41,42,68} la transmisión ocurre por contacto directo y es muy común la auto inoculación;^{1,30,37,42,64} Debido a que se extiende con mayor facilidad por la piel y mucosas sometidas a traumatismo, resulta más frecuente en el dorso de la mano, en los dedos, los pies y las rodillas.^{1,30,37,55,57,68} El periodo de incubación es variable, pero en términos generales aun no ha sido establecido, aunque se habla de unos tres meses para Verrugas Vulgares con un intervalo de 1 a 20 meses.^{30,63,70}

Asociaciones Clínicas de los tipos de HPV^{22,12}

Tabla 1 – Asociaciones clínicas de los tipos de HPV

Tipo de HPV	Lesión Clínica más frecuente	Lesiones infrecuentes o raras
1	Verrugas palmares, plantares	Verrugas comunes
2,4	Verrugas comunes	Verrugas plantares, palmares, en mosaico, orales y anogenitales
3,10	Verrugas planas	Verrugas planas
5,8,9,12,14,15,17,19,24	Verrugas maculares en la EV	Inmunosupresión
6,11	Verrugas anogenitales, condilomas cervicales	Papulosis bowenoide, verrugas comunes
7	Verruga del carnicero	-----
13	Hiperplasia epitelial focal oral	-----
16,18,31,33,35	Papulosis bowenoide, condilomas cervicales	Verrugas anogenitales

Fuente: Elaboración Propia

1.1.3 Patogenia:

La capacidad infecciosa depende de la carga viral y de la inmunidad de huésped.³³

1.1.4 Agente:

Todos los tipos de VPH tienen una organización genómica muy similar. Todas las secuencias poseen la capacidad de codificar proteínas y aparecer en posiciones similares de la cadena de DNA y tiene aproximadamente la misma longitud, la región de control de la transcripción y origen de la replicación viral va seguida de las regiones con capacidad de codificar proteínas encargadas de distintas funciones, estas a su vez se dividen en regiones precoces que codifican proteínas no estructurales y regiones tardías que codifican proteínas estructurales.^{35,37,46,58,64}

Las verrugas surgen a partir de la infección por el virus, el cual se replica únicamente en los queratinocitos de la capa granulosa. El DNA viral puede integrarse al genoma celular o permanece libre en forma episomal, la razón por la que unos tipos virales se integran en forma directa, induciendo la formación maligna aun que algunos autores han descrito casos en que esta transformación si puede ocurrir, se ha demostrado que la cooperación entre las regiones E6 y E7 del genoma viral y en oncogen ras es necesaria para producir la transformación maligna.^{8,23,36,37,68}

La replicación viral está relacionada con el proceso de diferenciación epitelial y puede modificar la maduración queratinocítica, la fase en la que se produce la síntesis viral solo tiene lugar en los estratos más altos del epitelio, por ello se encuentra coilocitos a ese nivel.^{23,68}

1.1.5 Respuesta Inmunológica:

Cuando disminuye la inmunidad celular aumenta la incidencia de Verrugas y su restablecimiento conduce a la desaparición de las ya formadas^{30,33,70} El 20% de los pacientes poseen anticuerpos circulantes contra el virión, especialmente contra proteínas especiales de la cápside³⁰. Así la respuesta inmune frente a los VPH incluye anticuerpos (Ig G

fijadora de complemento), respuesta de células T y NK y de producción de interferón y de otras citoquinas. Esta respuesta inmune parece ser la responsable de la regresión espontánea de las verrugas y del gran número de infecciones latentes^{23,36,64,68} Los cambios vistos en la regresión de estas lesiones son consistentes con los de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardada. Entre tanto parece que la irritación repetitiva de bajo grado, induce la formación de anticuerpos y conduce a la desaparición de las Verrugas; dichos anticuerpos parecen ser específicos para cada tipo de virus.⁵⁸

1.1.6 Histopatología:

La Verruga Vulgar es una pápula hiperplásica de las células epidérmicas que se extiende en profundidad hasta la membrana basal, presenta acantosis, papilomatosis, e hiperqueratosis.

Las crestas epidérmicas elongadas se dirigen hacia el centro, además se observa células vacuoladas, hileras verticales de células paraqueratóticas y grupos de gránulos queratohialinos.²⁴

Las células vacuoladas se ubican en el estrato de Malpighi y en la capa granular, los núcleos son pequeños y redondeados y muy basófilos, están rodeados de un halo claro y un citoplasma pálido. En la dermis se encuentran capilares dilatados con pequeñas áreas hemorrágicas.

La involución de las Verrugas Vulgares se acompaña de infiltración mononuclear, exostosis y cambios degenerativos epidérmicos. Estos hallazgos sugieren que la regresión representa un rechazo inmunocelular.^{6,24,33,38}

1.1.7 Clínica:

Son lesiones sésiles de más o menos 1 a 10 mm de diámetro, su presentación fuera de este rango es rara. Son pápulas hiperqueratócicas, exofílicas, redondeadas de superficie rugosa e irregular; cuando se elimina la superficie suele verse múltiples puntos negros que representan capilares dérmicos trombosados.^{6,23,30,38,41,42,69}

Puede presentarse en cualquier parte de la piel, pero preferentemente en áreas expuestas a traumas continuos, como son el dorso de la mano, los dedos, los pies, las rodillas, aunque también se presentan en la cara, codos y piernas;^{6,23,30,38,41,42,69} su color es grisáceo, pardo o de color de la piel; algunas suelen ser dolorosas, sobretodo son periungueales.⁴¹

La mayor parte de Verrugas se descubren por inspección y pueden diagnosticarse correctamente solo con la historia y la exploración física.^{5,33,63} Las bases para el diagnóstico son: se tratan de pápulas verrucosas en cualquier parte de la piel o de las membranas mucosas, por lo general no mayores a un centímetro de diámetro siendo frecuente las recidivas (nuevas lesiones).^{30, 42,78}

1.1.8 Diagnóstico:

La mayor parte de las Verrugas se descubren por inspección y pueden diagnosticarse correctamente solo con la historia clínica y la exploración física.^{5,33,63} Las bases para el diagnóstico son: se trata de pápulas verrucosas en cualquier parte de la piel o de las membranas mucosas, por lo general no mayores a un centímetro de diámetro siendo frecuente las recidivas (nuevas lesiones).^{30, 42,55,72,78}

Se puede hacer uso además como medio de diagnóstico:

- La microscopía óptica: valorando los cambios citopáticos.²³

- La microscopía electrónica: valorando la presencia de partículas virales.^{23,42}
- La inmunohistoquímica: utilizando anticuerpos frente a las proteínas de la cápside.^{23,42,68}
- Técnica de hibridación molecular: detectando la presencia de DNA viral, detectando en este campo la hibridación *in situ*, el Souther Blot y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{23,42,68}

1.1.9 Diagnóstico Diferencial:

Se realiza principalmente con las siguientes dermatopatías:

1.1.9.1 Molusco Contagioso:

Producidas por un virus pox de tipo DNA, común en niños y adolescentes y se caracteriza por pápulas de diseminación de color de la piel ligeramente más claras y brillantes con el centro de cúpula deprimido, las lesiones mayores presentan un cráter lleno de material queratínico, el tamaño varía entre el de una cabeza de un alfiler y varios milímetros de diámetro, la expresión de la lesión permite la salida de un material firme y blanquecino. Las lesiones son múltiples y se presentan en el tórax, muslos y brazos de niños.⁶⁴ La nebulización de la lesión con cloruro de etilo pone en manifiesto el tapón central de la queratina de moluscos, es considerada como una enfermedad venérea.^{28,30,57,67,68,78}

1.1.9.2 Granuloma Anular:

Enfermedad característica en los niños y adolescentes que se manifiestan por la aparición de lesiones anulares de lenta evolución, localizada sobre las superficies extensoras de las

extremidades y en especial de las prominencias óseas, tiene aspecto papiloso de color semejante a la piel.^{6,30,78}

1.1.9.3 Queratoacantoma:

Tumor benigno de crecimiento muy rápido con aspecto clínico de neoplasia maligna, caracterizada por su forma nodular y presencia de un tapón corneo central; aparece habitualmente en la cara y el dorso de la mano después de la cuarta o quinta década de la vida; se revuelve en unos meses o un año dejando una cicatriz poco notoria.^{30,67,78,79}

1.1.9.4 Tuberculosis Verrugosa:

Son lesiones granulomatosas verrugosas localizadas habitualmente en las extremidades, su color es rojo parduzco y a veces puede presentar algo de exudación serosa purulenta; son el resultado de una inoculación externa casi siempre ocupacional, son confundidas con múltiples verrugas unidas y es frecuente la asociación con las lesiones ulcerativas, puede ir acompañado de adenitis tuberculosa o por complicaciones graves como erisipela, generalizada o gangrena.^{6,30,78}

1.1.9.5 Queloide:

Se trata de una excrescencia hipertrófica engrosada de consistencia firme, de forma regular y de color blancuzco o rojizo como resultado de un corte o herida o quemadura.

La localización más frecuente es en la región externa, cuello, orejas, tronco y raras veces en la cara, palma de manos o planta de los pies. Es más frecuente en individuos de raza negra y orientales. A pesar de que se desconoce su causa, hallazgos recientes incriminan a algunos factores causales. Se ha encontrado un

aumento de la IL-6, el TNF- α e IFN- β , lo cual sugiere algún rol de las citoquinas inmunoreguladoras en su formación. Se ha encontrado además mayor sensibilidad de los fibroblastos a los efectos del TGF- β , además de una modificación en el programa de regulación de dicho factor de crecimiento involucrando un mecanismo alterado de transcripción reflejado en una elevada actividad prolin hidroxilasa, y alta producción de colágeno.^{6,30,78}

1.1.9.6 Tuberculides Papulonecrótica:

Este cuadro consiste en una erupción de pápulas de color de la piel de 5 a 10 mm de diámetro, poco sintomáticos que luego se pustulizan y necrosan dejando cicatrices varioliformes. Aparecen predominantemente en codos, rodillas, dorso de pies y manos, orejas y a veces pene y glúteos. Usualmente hay una historia de tuberculosis.^{6,28,30,78}

1.1.9.7 Callos:

Son engrosamientos circunscritos y queratinizados con una base superficial y un vértice dirigido hacia adentro ejerciendo presión sobre estructuras adyacentes, se originan en lugares de fricción o compresión. Se diferencian de las verrugas pues al corte superficial no se observan los puntos negros correspondientes a los vasos trombosados de las Verrugas.^{6,30,64,78}

1.1.9.8 Liquen Rojo Plano:

Enfermedad inflamatoria y pruriginosa de la piel y mucosas caracterizado por pápulas poligonales angulares de tamaño aproximado al de una cabeza de alfiler con una superficie brillante, lisa, plana y ligeramente elevada con una leve depresión o un pequeño tapón córneo.

El rascado origina lesiones en línea (fenómeno de Köbner), y el prurito es a veces intolerable. Su localización es variada pero

muestra predilección por la cara de flexión de los miembros, tronco, cara palmar de la muñeca e interna del muslo.^{6,30,78}

1.1.9.9 Tungiasis:

Patología causada por el exoparásito *Tunga Penetrans*, que causa lesiones en abultamientos, pruriginosas, del tamaño de un guisante pequeño; suelen aparecer en los tobillos, plantas y dedos de los pies. Estas lesiones son dolorosas y frecuentemente sufren infecciones bacterianas secundarias, sobre la base de la lesión primaria en la piel pudiendo llegar a producir extensas úlceras dolorosas.^{6,30,78}

1.1.9.10 Fibroma de Epiloia:

Trastorno autosómico dominante de igual frecuencia en ambos sexos, caracterizado por convulsiones, déficit motor y angiofibromas. Si bien las lesiones cutáneas tienen importancia menor son motivo frecuente de consulta. Su localización más frecuente es en la cara y son pápulas de color de la piel, algo eritematosas e hiperpigmentadas.^{6,30,78}

1.1.9.11 Exostosis Subungueal:

Es la formación de tejido óseo subyacente que forma un nódulo subepidérmico en la punta del dedo.^{6,30,78}

1.2 TIPOS CLÍNICOS DE VERRUGAS

1.2.1 Verruga Plana:

Producida por el VPH tipos 3,10,41; son pápulas pequeñas, planas y múltiples de color de la piel o ligeramente pardas, miden entre 2 a 5 mm de diámetro; localizadas en cualquier parte de la piel, mayormente en la

cara, cuello y superficie extensora de brazos y piernas. Son frecuentes en la juventud.^{30,37,67,78}

1.2.2 Verruga Palmo – plantares:

Producida por el VPH tipo 1,2,4; son lesiones planas o algo elevadas que interrumpen las líneas naturales de la piel, en ocasiones son dolorosas. Al examen muestra la presencia de capilares que aparecen como pequeños puntos disperso sobre la superficie de la Verruga los cuales se ponen en evidencia y se diferencia de los callos con el afeitado de la lesión. Una de las variables es la forma en mosaico, propia de la planta del pie, producida por el VPH tipo 2, ocasionada por la confluencia de múltiples elementos: Es ligeramente más común en mujeres.^{30,37,42,64,67,71,78}

1.2.3 Verruga Filiforme:

Producida por el VPH tipo 2, son pápulas delgadas digitadas; son recurrentes en la cara, particularmente alrededor de los ojos y en los párpados, miden 1 y 2 mm en la base pero pueden alcanzar incluso longitud de 0.5 cm.^{30,78}

1.2.4 Verrugas Venéreas o Condilomas Acuminados:

Ocasionado por tipo 17 de VPH, son pápulas o masas del color de la piel con aspecto de coliflor y pueden ser o no confluentes; su tamaño es variable y va desde pocos milímetros hasta varios centímetros, formando verdaderos tumores. Este tipo de Verrugas está relacionado a procesos de malignización.^{30,42,78}

1.3 TRATAMIENTO

Aunque no exista un tratamiento que erradique el virus del VPH, las lesiones visibles clínicamente deben ser tratadas para mejorar la calidad de vida del paciente y, probablemente, disminuir su contagiosidad.³⁷ Algunas veces pueden ser lesiones extraordinariamente recalcitrantes o aparecer nuevas. Algunas verrugas desaparecen en forma espontánea, así un 35% de los casos lo han hecho a los 6 meses, 55% en un año y 65% en dos años, sin embargo, la respuesta del tratamiento disminuye a medida que se prolonga su duración. Se puede considerar curada una Verruga cuando se restauran los pliegues normales de la piel. Así, el tratamiento se dirige a inducir intervalos libres de verrugas de la mayor duración posible, ya que ningún tratamiento es capaz de garantizar la remisión o evitar las recidivas.^{4,6,30,38,54,68,78,83}

a) **Crioterapia:** Se utiliza nitrógeno líquido que se aplica de manera que se obtenga un tiempo de congelamiento de 20-45 segundos cada dos a cuatro semanas, se administran dos ciclos de congelamiento – descongelamiento durante varias visitas; la aplicación incorrecta puede desarrollar cicatrices, incluso problemas como daño neural y parestesias. El nitrógeno líquido origina despigmentación permanente en las personas de piel con pigmento oscuro. Es útil en Verrugas secas penianas y Verrugas filiformes que afectan la cara o el cuerpo. Su aplicación en zonas de presión puede resultar en ampollas dolorosas e incapacitantes.^{5,30,67,77,78}

Dentro de la crioterapia se reporta también el uso de butano líquido de forma tópica, cuya aplicación produce una ampolla la cual es posteriormente desfacelada con la eliminación de la lesión verrucosa y posterior restitución de los pliegues cutáneos, y curación de la misma.^{63,7}

b) **Queratolíticos:** Muy útil contra Verrugas comunes y plantares. Se usan productos de ácido salicílico usadas a diferentes concentraciones, si bien requieren semanas a meses para erradicar las Verrugas, constituyen el método más seguro y eficaz con ausencia casi completa de efectos adversos, con

verrugas vulgares alcanza una curación del 70%. También es usado el ácido láctico.^{41,78}

- c) **Resinas de Podófilo:** se usan en el manejo inicial de las Verrugas ano - genitales, su aplicación requiere la protección de la piel sana debido a su efecto irritante, no debe usarse en embarazadas. Su uso requiere múltiples ciclos de tratamiento.⁷⁸
- d) **Imiquimodio:** Una crema al 5% de este interferón de uso local, produce una curación moderada, aunque esta es lenta. Produce pequeñas tasas de recidivas. La aplicación de interferón intralesional o sistémica produce una curación de 60-80%.⁷⁸
- e) **Excisión Operatoria:** No suele ser necesaria, aunque el curetaje y cauterización, bajo anestesia, resulta útil en el tratamiento de lesiones aisladas, sin embargo la escisión de las Verrugas puede resultar en una cicatriz dolorosa permanente.^{41,78}
- f) **Terapia Láser:** El láser de CO₂ resulta eficaz en el tratamiento de Verrugas recidivantes, de las Verrugas periungueales, plantares y del condiloma acuminado. Su indicación se reserva a Verrugas resistentes a otras modalidades de tratamiento.^{6,30,33,78}
- g) **Bleomicina:** Su aplicación intralesional ha logrado porcentajes de curación de 60-95%, pero es un método muy doloroso.^{30,33,78}
- h) **Inmunoterapia:** Es posible que el dinitroclorobenceno (DNCB) sea eficaz para las Verrugas resistentes, pero no está aprobado por la FDA.^{15,30,78}
- i) **Retinoides:** La crema o gel de tretinoína aplicada tópicamente dos veces al día puede resultar eficaz para las Verrugas faciales o de la barba. La administración oral de etretinato e isotretinoína durante meses puede curar algunas verrugas.^{6,78}

- j) **Modalidades Físicas:** En algunos casos de pacientes inmunodeficientes, la inmersión diaria de las Verrugas en agua caliente (42.2 C) por 10 a 30 minutos durante 6 meses, ha resultado en involución drástica.⁷⁸

1.4 LA PIEL

1.4.1 Estructura y funciones de la piel:

La piel es el órgano más grande del organismo y realiza una gran variedad de funciones vitales para el mantenimiento de la homeostasis corporal (Tabla 2). Además, existen diferentes regiones de la piel como los oídos, los párpados, el prepucio, las almohadillas y las unas, con funciones específicas y que difieren estructuralmente de la piel que recubre el cuerpo en general.

Tabla 2 - Actividades de la piel relacionadas con la homeostasia.

Función	Serie de actividades
Barrera	Control de las pérdidas de agua, electrolitos, etc Protección frente a los agentes físicos, químicos y biológicos.
Sensibilidad	Calor, frío, dolor, picor y presión
Regulación de la temperatura	Aislamiento, variación del flujo sanguíneo, sudoración
Control hemodinámico	Cambios vasculares periféricos
Secreción, excreción	Función glandular, crecimiento del pelo y de la epidermis Pérdida percutánea de gases, solutos y líquido
Síntesis	Vitamina D
Función inmunológica	Vigilancia, respuesta

Nos centraremos en la anatomía y la fisiología de la piel no especializada y en su papel en la defensa del organismo, con el propósito de

proporcionar una base para la comprensión de la patogenia de las enfermedades cutáneas.

1.4.2 La epidermis:

La epidermis forma la capa superficial de la piel y esta expuesta a una amplia variedad de agresiones químicas, físicas y biológicas. No se trata de una estructura físicamente fuerte sino que se protege secretando sustancias de protección de manera continua. Estas incluyen el pelaje, las células queratinizadas del estrato corneo y las secreciones de las glándulas de la piel. La epidermis se apoya en la membrana basal, que no solo proporciona una sólida unión entre la dermis y la epidermis sino que permite el paso de moléculas entre estas dos estructuras. En la piel del perro el estrato corneo tiene un grosor de 12-15 μm , y se compone de 45 a 52 capas. La epidermis consta de 3 o 4 capas y tiene un grosor de 8 a 12 μm sobre la superficie corporal total.

1.4.3 Estructura epidérmica y funcionalidad:

La epidermis es un epitelio escamoso estratificado y se compone normalmente de cuatro capas (Figura 2), que son, de profunda a superficial:

- Estrato basal.
- Estrato espinoso.
- Estrato granular.
- Estrato córneo.

Cada estrato se compone de una a varias células de grosor en función de la localización anatómica.

Los queratinocitos son las principales células de la epidermis (85%), el resto son células dendríticas epidérmicas residentes: células de Langerhans

(5-8%), melanocitos (5%) y células de Merkel (3-5%). Otras células como linfocitos, eosinófilos y neutrófilos pueden encontrarse en la epidermis pero no son células residentes. El origen y la función de las células de la piel esta resumido en la Figura 2.

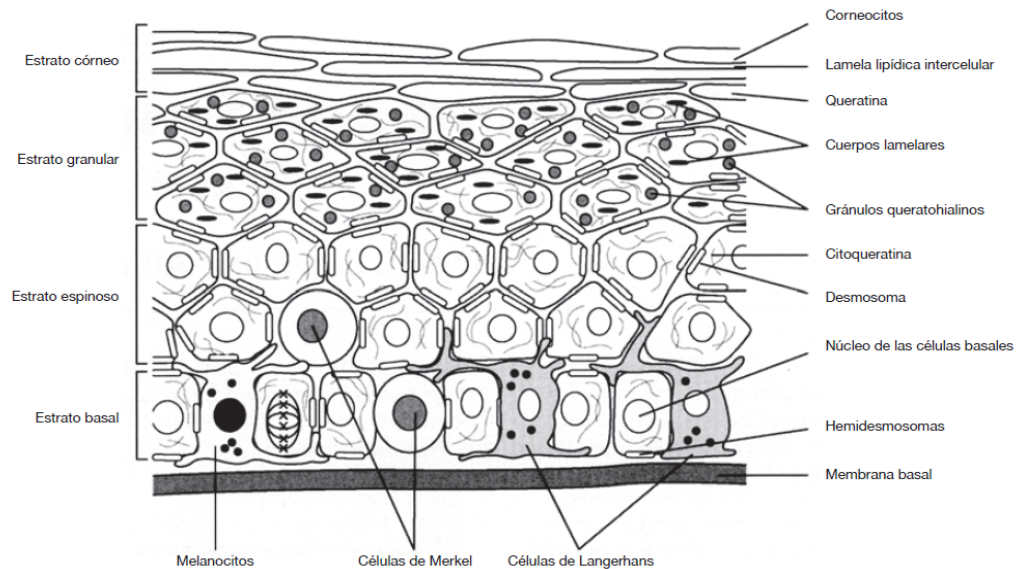


Fig. 2 - Representación esquemática de la epidermis que ilustra la organización de las células y su maduración hacia células totalmente queratinizadas.

1.4.4 Estrato basal:

Los queratinocitos de la capa basal están fuertemente empaquetados en columnas celulares, son células hijas producidas por la mitosis de un pequeño número de células más primitivas, conocidas como células madre, este proceso es llamado proliferación epidérmica. Los queratinocitos hijos también son capaces, transitoriamente, de dividirse y

gradualmente migran hacia el exterior para remplazar a las células que se desprenden de la superficie cutánea.

El citoesqueleto del queratinocito se compone de filamentos de actina, filamentos intermedios de queratina y microtúbulos, que le proporcionan “fuerza estructural”.

La habilidad de las células madre para producir citoquinas e interferones pro- y antiinflamatorios y su función como células fagocíticas, le confieren un papel importante en la inflamación e inmunidad.

1.4.5 Estrato espinoso:

La capa espinosa se compone de queratinocitos poligonales que sufren cambios bioquímicos y estructurales a medida que migran hacia la superficie.

Son llamadas células espinosas porque en los cortes histológicos convencionales parece que tengan espinas al examen microscópico. Las espinas son, en realidad, desmosomas, puentes intercelulares que permiten la adhesión entre células.

Estas son estructuras importantes que permiten la adhesión entre células, así como la comunicación entre ellas. La estructura molecular de los desmosomas esta muy definida. Están compuestos de proteínas transmembranales (desmogleinas (Dsg) 1, 2, 3 y desmocollinas), proteínas de placa (placoglobina, placofilina, desmoplaquina, desmocalmína y filamentos intermedios asociados a proteínas (IFAP 300). Estas moléculas forman conexiones entre las moléculas correspondientes de las células adyacentes.

Tabla 3 - Origen y función de las células que se encuentran en la dermis y en la epidermis.

Estructura de la piel	Tipo Celular	Origen	Función
Epidermis	<ul style="list-style-type: none"> • Queratinocitos • Células de Langerhans • Melanocitos • Células de Merkel 	<ul style="list-style-type: none"> • Ectodermo • Células progenitoras hematopoiéticas • Cresta Neural • Células epidérmicas primitivas 	<p>Barrera estructural</p> <p>Respuesta inmune mediante la producción de citoquinas y fagocitosis.</p> <p>Vigilancia inmunitaria</p> <p>Producción de pigmentos que protege de los rayos UV, proporcionan camuflaje y diferenciación sexual en algunas especies</p> <p>Mecanorreceptores de adaptación lenta.</p>
Dermis	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroblastos • Dendrocitos dérmicos • Linfocitos T • Mastocitos • Células endoteliales microvasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesénquima • Derivados de la médula Ósea • Derivados de la médula Ósea • Células progenitoras hematopoiéticas 	<p>Síntesis de los componentes de la matriz extracelular.</p> <p>Reparación de las heridas</p> <p>Producción de enzimas de degradación</p> <p>Presentación de antígenos</p> <p>Homeostasis</p> <p>Reparación de heridas</p> <p>Promueven la respuesta inmune humoral y celular</p> <p>Implicados en la respuesta inmune temprana por la liberación de gránulos preformados e iniciación del proceso de inflamación.</p> <p>Implicadas en la respuesta inmune a través de la adhesión de las células efectoras como neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos</p>

La diferenciación epidérmica son los cambios estructurales y bioquímicos, como ocurre con la migración de los queratinocitos hacia la epidermis.

Este proceso implica la formación de queratina y de la envuelta cornificada y a medida que los queratinocitos migran hacia la superficie los filamentos son agregados en cúmulos de queratina. Los queratinocitos de la capa basal también empiezan la síntesis de los cuerpos lamelares.

Tanto la proliferación como la diferenciación están altamente reguladas por una compleja cadena de eventos, controlados por factores de crecimiento, interleuquinas, ácido araquidónico y sus metabolitos, vitamina D3, calcio y retinoides.

1.4.6 Estrato granular:

Las células del estrato granular tienen una forma fusiforme y están caracterizadas por la presencia de gránulos de queratohialina. Los gránulos contienen un precursor de proteínas, la profilagrina que, cuando se desfosforila a filagrina, se incluye en la agregación de acúmulos de queratina.

Los cuerpos lamelares contienen enzimas lipídicas e hidrolíticas que son liberadas al espacio intercelular donde son reorganizadas para formar la capa externa de la envoltura celular cornificada y la lamela intercelular. Ambas juegan un papel importante en la función de barrera.

1.4.7 Estrato córneo:

El estrato corneo es la capa mas superficial de la epidermis y esta en contacto directo con el ambiente externo. Las células poliédricas planas, que forman esta capa compacta experimentan cambios estructurales y bioquímicos y están compuestas principalmente de filagrina y queratina. Esta última se compone de una porción proteínica interna compuesta de proteínas de envuelta (involucrina, cistatina A, loricrina, tricohialina, filagrina y otros), que son unidas por enzimas transglutaminasas para formar una envuelta insoluble. La porción externa lipídica de la envuelta celular cornificada es una capa continua de hidroxiceramida que se une covalentemente a la porción interna de la envuelta cornificada.

Las células del estrato corneo se descaman continuamente de la superficie de la piel por un proceso llamado descamación. En la capa externa del estrato corneo que se pierde, los espacios intercelulares son permeables al

sudor y al sebo (Figura 3). La muda de las células de la piel sana esta en equilibrio con los procesos de proliferación y diferenciación. Los tres procesos están influenciados por los lípidos epidérmicos. La interacción entre la porción lipídica de la envuelta celular cornificada y las lamelas intercelulares es importante para la cohesión normal y la barrera contra la permeabilidad epidérmica. La estructura del estrato corneo se asemeja a una estructura de ladrillo y mortero, donde la queratina y la porción interna de la envuelta cornificada forman los ladrillos y los lípidos forman el mortero que une los corneocitos entre si y proporciona una barrera hidrofóbica.

1.4.8 Células residentes y transitorias:

La función protectora de la piel se ve aumentada por las células residentes y transitorias que se encuentran en la epidermis:

a) Las células de Langerhans:

Son células presentadoras de antígeno que son capaces de fagocitar y presentar antígenos procesados a linfocitos T, que pueden iniciar una respuesta inmune primaria, y también a las células T de memoria.

Al realizar esta tarea, las células de Langerhans protegen al individuo de infecciones superficiales. Se piensa también que juegan un papel en la prevención del cáncer por su respuesta a los antígenos tumorales.

b) Melanocitos:

Los melanocitos son células dentríticas productoras de melanina que se encuentran principalmente en la capa basal.

Los melanocitos de los mamíferos producen dos tipos de

melanina: la eumelanina (negra) y la feomelanina (amarilla a marrón-rojiza). La melanina absorbe la luz ultravioleta pero también sirve como destructora de radicales libres, se une a los fármacos y proporciona camuflaje, lo que protege al animal de diferentes maneras.

c) Células de Merkel:

Las células de Merkel son mecanorreceptores de adaptación lenta de tipo 1, que se localizan en la capa basal o justo debajo de ella. Están localizadas principalmente en la almohadilla tilótrica y en el epitelio del pelo, y responden a estímulos táctiles.

1.5 2,4 DINITROCLOROBENCENO (DNCB)

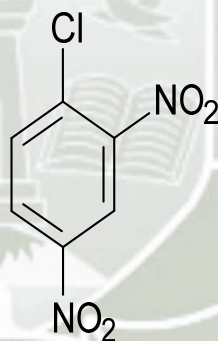


Fig 3 – 1- Cloro-2,4 Dinitrobenzeno

1.5.1 Origen:

Un irritante de la piel, el cual reacciona con los grupos amígenos de las proteínas de la piel; es utilizado como sensibilizador de contacto o inmunizador, lo que puede causar dermatitis tanto de tipo primaria como

alérgica, lo que significa que provoca una erupción cutánea con picor rojo similar al veneno de roble o hiedra venenosa.^{10,21,25,27,47,48,76}



Fig.4 – Reacción de formación del 2,4 Dinitrocloro Benceno

La sensibilización por contacto con DNCB ha sido utilizada para medir la inmunidad celular.^{10,25,27,74} El DNCB es también utilizado como reactivo para la detección y determinación de compuestos de piridina, también es utilizado en el procesamiento de color de la fotografía, algunos proveedores de servicios de salud han utilizado al DNCB para medir la fortaleza del sistema inmunológico, cuanto mayor es la reacción cutánea a DNCB, y muestra la más rápida y fuerte a la respuesta inmune, por lo que es utilizado para estimular el sistema inmunológico para controlar la replicación de VIH e infecciones oportunistas.²¹ Algunas investigaciones muestran que DNCB conduce a aumentos en CD8 (T-killer o T-8) de células. Estas células son una parte importante del sistema inmunológico.^{10,18,31,39,49,60,74,84}

Desde 1976 el DNCB ha sido utilizado por Rosenberg EW., en el tratamiento de alopecia areata con buenos resultados en un 60 – 80% de efectividad, también utilizado por muchos dermatólogos en el estudio de la alergia e inmunología de la dermatitis por contacto.^{18,50,53,54}

1.5.2 Obtención o síntesis:

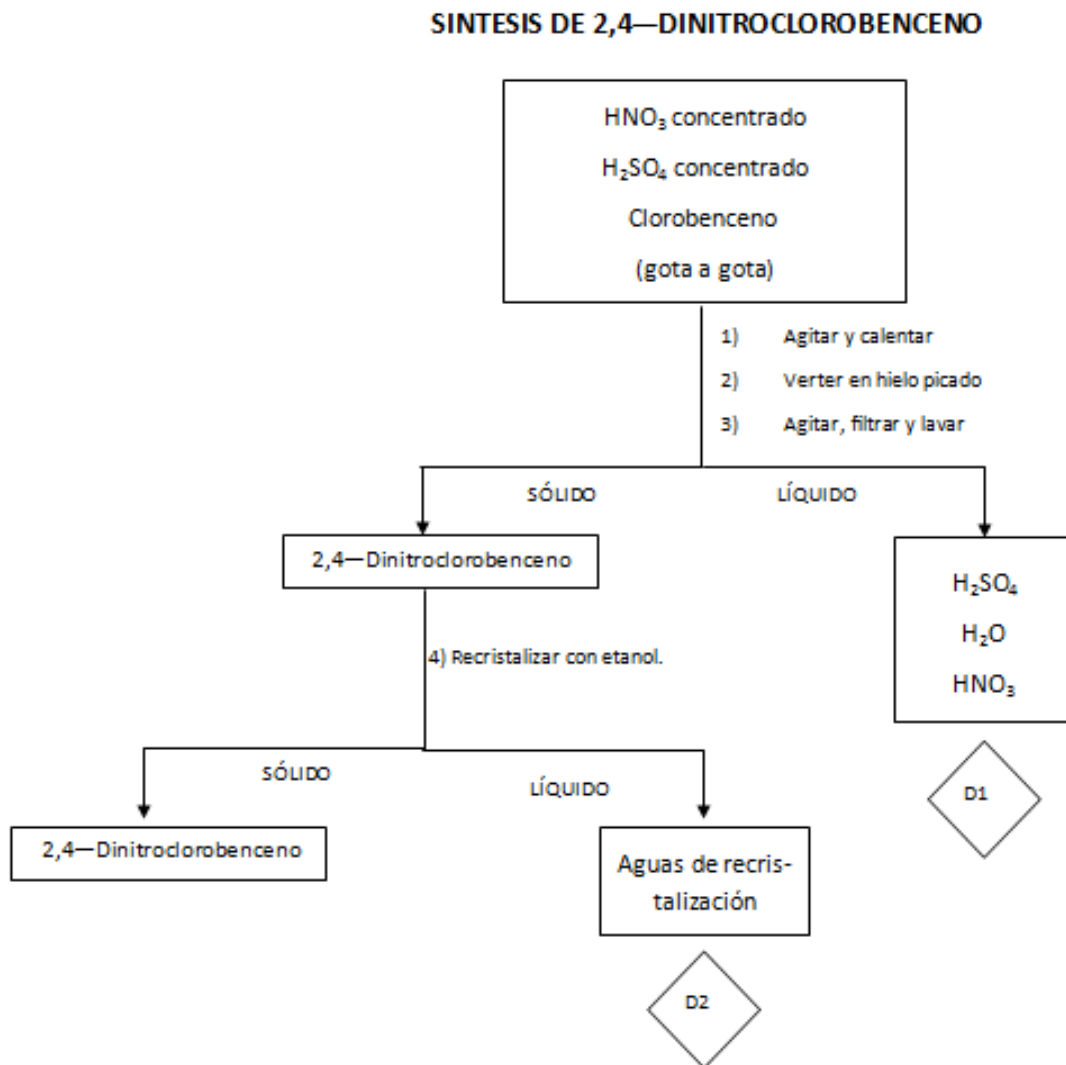


Fig. 5 - Síntesis de 2,4 Dinitrocloro benceno

1.5.3 Propiedades físicas Y químicas:

Tabla 4 – Propiedades del DNCB

PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS	
Masa Molar	202,55 g
Forma	Polvo cristalino
Color	Amarillo
Olor	Característico
Cambio de Estado	
Punto de Fusión	50-52°C
Punto de ebullición	315°C
Punto de inflamación	No aplicable
Temperatura de autoignición	149°C
Peligro de explosión	Producto no explosivo

Bayer, Material Safety Data Sheet.¹¹

1.5.4 Límites máximos permisibles:

Tabla 5 – Dosis letales para el DNCB

Valores LD/LC50 (Dosis letal/dosis letal=50%)		
Oral	LD50	640 mg/Kg (rata)
Dermal	LD50	130 mg/Kg (Conejo)
Efecto irritante para los ojos	Draize test	++

Bayer, Material Safety Data Sheet.¹¹

1.5.5 Usos terapéuticos y tratamientos del DNCB:

Ha tomado interés la multiplicidad de usos terapéuticos que se han atribuido al 2,4 Dinitroclorobenceno (DNCB). Su aplicación tópica induce una reacción de hipersensibilidad, con promoción de las células T CD8 y actividad de las células NK, y regulación de la respuesta Th1.^{1,10,61,74,75,80}

Ha sido utilizado desde 1976 por Rosenberg EW, en el tratamiento de la alopecia areata con buenos resultados en un 60-80%. Por muchos años algunos dermatólogos lo han empleado en el estudio de la alergia e inmunología de la dermatitis por contacto, vitiligo, pronóstico de evolución en pacientes con melanoma maligno, condilomas genitales, Verrugas Vulgares múltiples y recalcitrantes^{23,26}; y últimamente su uso terapéutico en pacientes con HIV, por el efecto "Booster" sobre el sistema inmune Th1 y aumento de la relación CD8/CD4 según expresan Stricker y cols.^{3,10,40,80}

Igualmente estos autores han planteado su aplicación en los pacientes infectados por Trypanosoma cruzi (Enfermedad de Chagas), quienes presentan alteración de la respuesta a las pruebas intradérmicas; el DNCB permitiría la restauración de la respuesta cutánea, y podría prevenir la progresión de la Enfermedad de Chagas en aquellos con infección subclínica.^{4,61}

CAPITULO II

MATERIALES Y MÉTODOS



CAPITULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 MATERIAL Y MÉTODOS

2.1.1 Tipo de Estudio:

El presente trabajo es un estudio experimental, Prospectivo y Longitudinal según la clasificación de Altman, D. (1991)

2.1.2 Sujeto de Estudio:

El presente trabajo se llevó a cabo, tomando en cuenta pacientes que presenten Verrugas Vulgares entre 3 y 22 Años de edad, ubicados en la ciudad de Arequipa y aledaño al distrito de Paucarpata, los estudios fueron realizados en pacientes del Hospital Edmundo Escomel.

Para realizar este estudio, se realizaron pasos antes de empezar con el tratamiento del paciente, ya que la población abarcada como pacientes para dicho tratamiento, todos son menores de edad, por lo cual se necesita de la autorización de la persona a cargo de los jóvenes para poder empezar con el tratamiento.

a) Muestra:

Se consideró para la muestra a todos los casos de Verrugas Vulgares detectados clínicamente en la población. La muestra se dividió en dos grupos, haciendo una distribución aleatoria de los casos detectados

b) GRUPO EXPERIMENTAL (A):

Se aplicó por vía externa tópica DNCB 2% y al 0.2%, estas aplicaciones se realizaron en 4 sesiones, la primera aplicación se realizó con DNCB al 2% sobre piel sana cara anterior de antebrazo en un área de un centímetro cuadrado con el fin de sensibilizar y las 3 restantes se aplicaron en una concentración del 0,2% y se aplicó tópicamente sobre las Verrugas tratadas, el tiempo entre aplicaciones fue de 7 días.

c) GRUPO CONTROL (B):

Se aplicó Etanol Medicinal por vía tópica sobre las Verrugas Vulgares en iguales condiciones que al DNCB, esta aplicación de etanol se aplicó en 4 sesiones.

2.2 PARTE EXPERIMENTAL

2.2.1 Preparación de la solución de DNCB:

Para la preparación de la solución tópica de DNCB al 2 y 0.2% se decidió utilizar etanol, ya que no es soluble en agua, el etanol es uno de los solventes más utilizado en medicina además presenta las siguientes características fisicoquímicas.

Tabla 6 – Características fisicoquímicas de la solución tópica de
DNCB

SOLUCIÓN DNCB	CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS
Estado	Líquido
Apariencia	Color amarillento
Densidad	0.790 g/cm ³
Olor	Alcohol

Fuente: Elaboración propia

Para la determinación de la densidad fue utilizado el método del picnómetro o botella de gravedad específica, es un frasco con un cierre sellado de vidrio que dispone de un tapón provisto de un finísimo capilar, de tal manera que puede obtenerse un volumen con gran precisión. Esto permite medir la densidad de un fluido, en referencia a la de un fluido de densidad conocida como el agua o el mercurio.



Fig. 6 – Picnómetro

En la determinación de la densidad de la solución tópica del DNCB se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 7 – Determinación de la densidad de la solución tópica del DNCB por el método del picnómetro

Densidad DNCB
0.789
0.790
0.792
0.790

2.2.2 Criterios de inclusión:

- Tener consentimiento informado del padre o apoderado del paciente.
- No haber tenido tratamiento anterior para las Verrugas Vulgares.
- Pacientes portadores de una o más Verrugas Vulgares comprobadas mediante diagnóstico clínico.

2.2.3 Criterios de exclusión:

- Pacientes que estén recibiendo algún tipo de terapia.
- Pacientes con desnutrición o inmunodepresión.

2.2.3 Procedimiento:

Para la elección de la muestra teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, el diagnóstico de las Verrugas Vulgares se realizara haciendo uso de la anamnesis dirigida y del examen físico preferencial, mediante este procedimiento de diagnóstico 50 casos de Verrugas Vulgares, pero tras la aplicación de los criterios de inclusión y de exclusión solo ingresaron a muestra 46 pacientes.

La muestra se dividió en 2 grupos de estudio similares:

Grupo (A): grupo experimental, al que se le aplicó por vía tópica DNCB a las Verrugas Vulgares, a una de ella en caso de ser única, o dos si fueron múltiples (dos o más), en una dosis inicial al 2% seguido de 3 dosis al 0.2%, estas aplicaciones fueron intercaladas por un intervalo de 7 días entre aplicación.

Grupo (B): Grupo control, al que se le aplicó por vía tópica etanol a las Verrugas Vulgares, de igual manera que la aplicación del DNCB, respetando los intervalos de tiempo de aplicación.

2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se hizo uso de estadística descriptiva, así como promedios y desviaciones estándar.
- Para la comparación entre grupos de estudio se empleó la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas y prueba Z.
- El paquete estadístico utilizado fue Excel.

2.3.1 Prueba del Chi cuadrado:

Las pruebas chi-cuadrado son un grupo de contrastes de hipótesis que sirven para comprobar afirmaciones acerca de las funciones de probabilidad (o densidad) de una o dos variables aleatorias.

Estas pruebas no pertenecen propiamente a la estadística paramétrica pues no establecen suposiciones restrictivas en cuanto al tipo de variables que admiten, ni en lo que refiere a su distribución de probabilidad ni en los valores y/o el conocimiento de sus parámetros.

Se aplican en dos situaciones básicas:

- a) Cuando queremos comprobar si una variable, cuya descripción parece adecuada, tiene una determinada función de probabilidad. La prueba correspondiente se llama chi-cuadrado de ajuste.
- b) Cuando queremos averiguar si dos variables (o dos vías de clasificación) son independientes estadísticamente. En este caso la prueba que aplicaremos será la chi-cuadrado de independencia o chi-cuadrado de contingencia.

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{valor observado} - \text{valor esperado})^2}{\text{valor esperado}}$$

2.3.1 Prueba Z:

La prueba estadística Z, se puede realizar por medio del procedimiento de Tablas *personalizadas* corresponde a la comparación de las proporciones de las columnas. A través de esta prueba se determina si existe una diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes obtenidos por cada una de las categorías de la variable ubicada en las columnas de acuerdo al cruce con cada una de las categorías de la variable ubicada en las filas; es decir, compara todos los porcentajes obtenidos para las categorías de la variable de columna con la primera, segunda, etc, categoría de la variable de fila.

$$Z = \frac{X - X}{\sigma}$$

Donde:

Z = valor estadístico de la curva normal de frecuencias.

X = cualquier valor de una muestra estadística.

\bar{X} = promedio o media aritmética obtenido de la muestra estadística, valor representativo.

s = desviación estándar.



CAPITULO III

RESULTADOS



CAPITULO III

RESULTADOS

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”

RESULTADOS

Para la preparación de la solución tópica del DNCB al 2%, primero fue un poco complicado, ya que no se pudo encontrar el DNCB en stock dentro de los laboratorios Merk®, ya que es una sustancia con poca demanda; para la preparación de la solución tópica de DNCB, se determinó el solvente a utilizar para su solubilización, se decidió utilizar etanol ya que el DNCB es una sustancia muy poco soluble en agua, además el etanol es muy utilizado para la preparación de diversos productos, no es tóxico y el costo de este no es alto por lo que hace a este muy atractivo para su utilización en la producción de la solución tópica.

Debido a que el DNCB es una sustancia tediosa para su solubilización, se tuvo que acondicionar un agitador magnético para que pueda estar en constante agitación alrededor de 45 minutos para que pueda disolverse por completo.

La aplicación de la sustancia en pacientes fue muy sencilla, ya que se aplicaba en la parte anterior del brazo en un área de un cm², se aplicaba con el fin de sensibilizar el sistema inmunológico, una característica que demuestra que ocurría una sensibilización era el halo de color rojo que se formaba pasado un periodo de 5 a 10 minutos.

En varios casos el halo de color rojo formado por la sensibilización con DNCB venía acompañado con un poco de prurito, pasada una hora de la aplicación de la sustancia, se recomendaba a los pacientes la limpieza de la zona de aplicación con abundante agua.

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”

Tabla 8 - Características de la edad de la población que ingresó al estudio

EDAD			
	N°	Media	DS
Grupo Experimental	23	11.24	5.04
Grupo Control	23	9.13	3.81
Total	46	10.18	

En la Tabla 8 muestra los grupos que entraron a estudio con el DNCB, los cuales fueron el grupo experimental A y el grupo control B, dentro de cada uno de los grupos se analizaron 23 pacientes, haciendo una población total de 46 pacientes que presentaron Verrugas Vulgares, en el grupo experimental A el promedio de edades de los pacientes fue de 11.24 con una desviación de +/- 5.04 y para el grupo control B el promedio de edades de los pacientes fue de 9.13 con una desviación de +/- 3.81. Estas edades son concordantes con la literatura,^{20,28,41} en al que se refieren rangos que van de 6 a 18 años de edad y otros^{5,33} refieren una incidencia entre 12 y 16 años, pero en el presente trabajo solo se tomó en cuenta una población entre 3 y 22 años siendo la mayor edad la de 22 años.

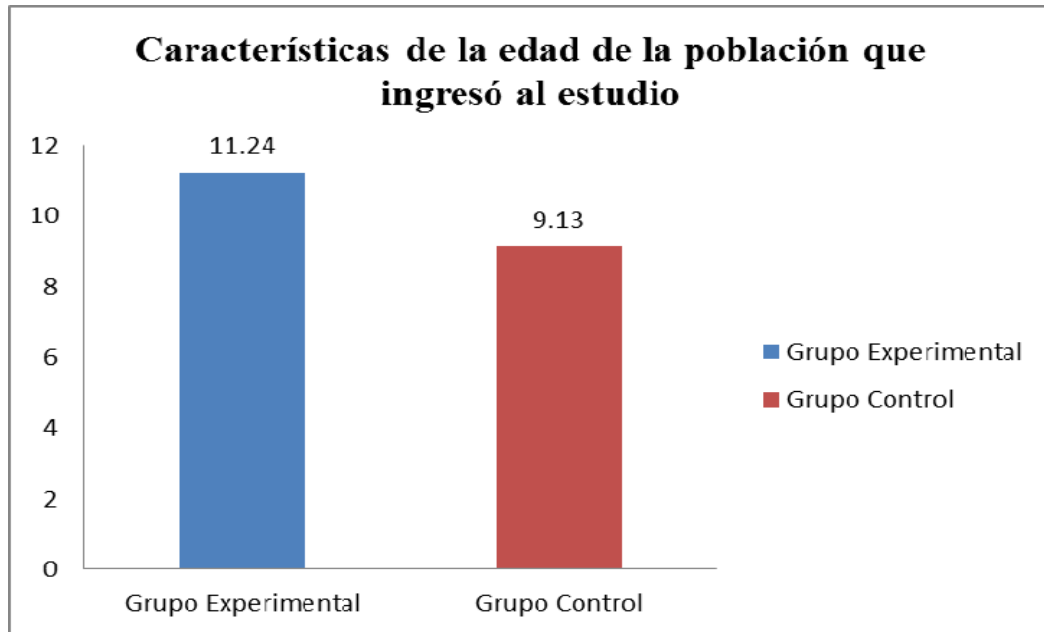


Fig. 7 - Características de la edad de la población que ingresó al estudio

En la Fig. 7 muestra un gráfico de barras en los que se muestra el promedio de edades con las que se trabajó, para el grupo experimental A fue de 11.24 con una desviación estándar de +/- 5.04 y para el grupo control B fue de 9.13 con una desviación estándar de +/- 3.81.

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”

Tabla 9 – Características de sexo de la población que ingresó al estudio

	SEXO			
	N°	%	N°	%
	Masculino		Femenino	
Grupo Experimental	10	43.48	13	56.52
Grupo Control	8	34.78	15	65.22
Total	18	39.13	28	60.87

Chi = 0.37

Nivel p = 0.5456
(NS)

En la Tabla 9 muestra características de sexo de la población que ingresó al estudio, para el grupo experimental A ingresaron 43.48% de pacientes del sexo masculino y 56.52% de pacientes de sexo femeninos. Para el grupo control B ingresaron 34.78% de pacientes de sexo masculino y 65.22% de pacientes de sexo femenino; haciendo una análisis estadístico se obtiene un $p > 0.05$, lo que demuestra que no hay diferencia significativa entre el grupo experimental A y el grupo experimental B, por lo que se puede concluir que para la población utilizada para la aplicación de DNCB para la curación de Verrugas Vulgares no hubo diferencia entre sexos de ambos grupos. Este hallazgo es parecido a los encontrados por Ticona⁶⁴ y Monroy⁴³, los cuales no encontraron diferencia en predominancia de verrugas entre sexo.

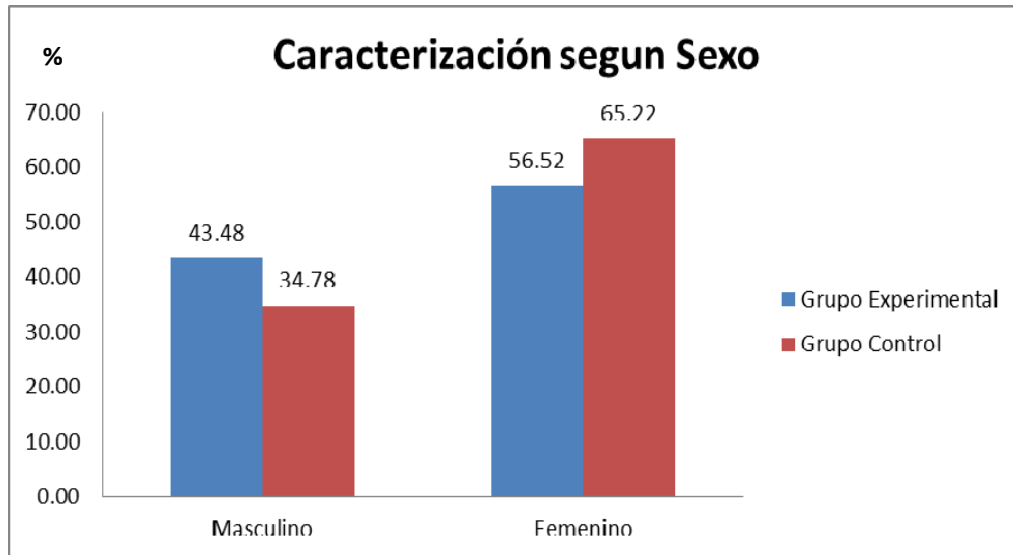


Fig. 8 - Características de sexo de la población que ingresó al estudio

En la Fig. 8 muestra un gráfico de barras en los que se muestra porcentualmente la diferencia entre sexos del Grupo experimental A y el Grupo control B.

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”

Tabla 10 - Número de Verrugas Vulgares encontrados por cada individuo por grupo de estudio

		Grupo A		Grupo B	
		Grupo Experimental		Grupo Control	Total
Número de Verrugas	Única	Número	15	15	30
		%	65.22	65.22	65.22
	Dos o más	Número	8	8	16
		%	34.78	34.78	34.78
	Total	Número	23	23	46
		%	100.00	100.00	100.00

X² = 0.000

Gl = 1

p = 1.000 (p > 0.05) (NS)

En la Tabla 10 muestra el número de Verrugas Vulgares encontradas por cada individuo del grupo de estudio, dentro del grupo experimental A encontramos un 65.22% de pacientes que presentaron una única Verruga Vulgar y con 34.78% pacientes que presentaron dos o más Verrugas Vulgares, del mismo modo para el grupo control B encontramos un 65.22% de pacientes que presentaron una única Verruga Vulgar y con 34.78% pacientes que presentaron dos o más Verrugas Vulgares, haciendo un análisis estadístico entre grupos, obtuvimos un p=1.000, lo que quiere decir que no ha diferencia entre el grupo experimental A y el grupo control B, ya que el p>0.05, por lo que concluimos que la cantidad de Verrugas Vulgares presentados entre ambos grupos son iguales.

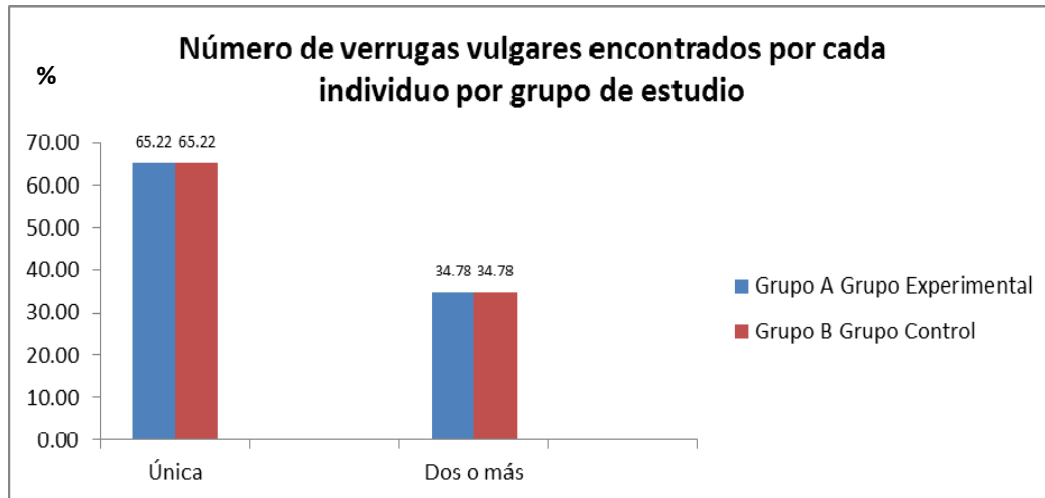


Fig. 9 - Número de verrugas vulgares encontrados por cada individuo por grupo de estudio

En la Fig. 9 muestra en un gráfico de barras en número de Verrugas Vulgares encontrados por individuo por grupo de estudio y mostrando gráficamente que no hay diferencia entre grupos de estudio.

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”

Tabla 11 - Localización de Verrugas Vulgares por grupo de estudio

Lugar de aparición		Grupo A	Grupo B	Total
		Grupo Experimental	Grupo Control	
Dorso de Mano	N°	25	20	45
	%	71.43	58.82	65.13
Antebrazo	N°	2	5	7
	%	5.71	14.71	10.21
Cara	N°	7	7	14
	%	20.00	20.59	20.29
Muñeca	N°	1	2	3
	%	2.86	5.88	4.37
Total	N°	35	34	69
	%	100.00	100.00	100.00

Chi cuadrado = 2.16

Nivel p = 0.5397 (NS)

P>0.05

En la Tabla 11 muestra la localización de las Verrugas Vulgares por grupo de estudio obteniendo en el grupo experimental A 71.43% Verrugas Vulgares en el dorso de la mano, seguido de 20.00% de Verrugas Vulgares presentes en cara, 5.71% presentes en el antebrazo y 2.86% presentes en muñeca; a diferencia del grupo control B que se obtuvo 58.82% Verrugas Vulgares en el dorso de la mano, seguido de 20.59% de Verrugas Vulgares presentes en cara, 14.71% presentes en el antebrazo y 5.88% presentes en muñeca; se aplicó un estudio estadístico para poder observar si hay alguna diferencia entre ambos grupos de estudio y se obtuvo un nivel $p=0.5397$, esto quiere decir que no existe diferencia significativa entre ambos grupos de estudio y entre los lugares de aparición de las Verrugas Vulgares, por lo cual podemos concluir que el grupo experimental A es similar al grupo control B en el lugar de aparición de las Verrugas. Estos hallazgos son concordantes con lo referido en la bibliografía^{3,15,25,26,51} y es claramente explicado porque la mano es un área expuesta y

sometida a traumas continuos en especial a niños, respecto a la elevada frecuencia encontrada en la cara esto puede deberse a que los niños, en especial aquellos portadores de Verrugas en la mano, frecuentemente se manipulan el rostro, sin ningún cuidado ni higiene produciéndose una autoinoculación de la verruga.

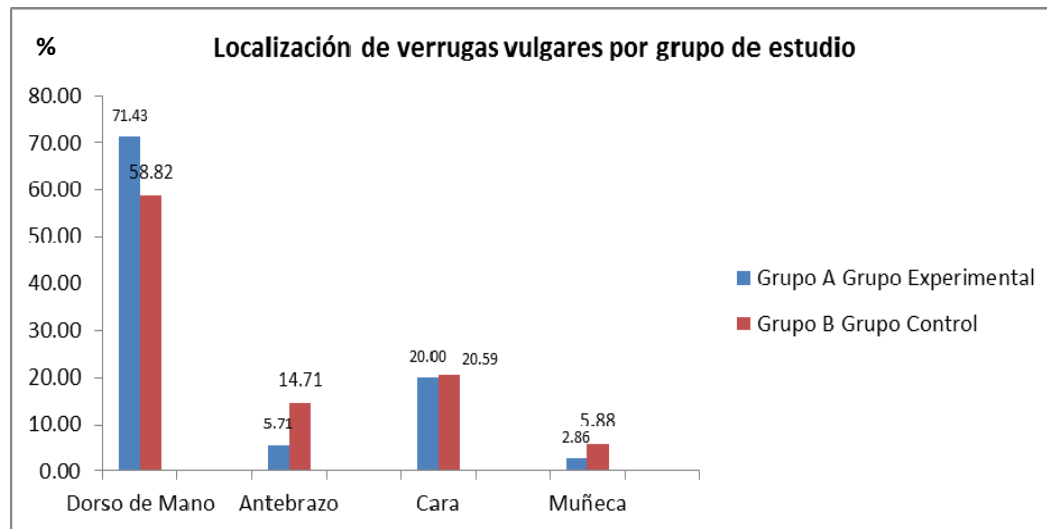


Fig. 10 - Localización de Verrugas Vulgares por grupo de estudio

En la Fig. 10 muestra en un gráfico de barras de la localización de Verrugas Vulgares por grupo de estudio y muestra en la gráfica que entre las Verrugas que aparecen en dorso de mano, antebrazo, cara y muñeca en ambos grupos de estudio no se encuentra una diferencia significativa por lo que afirmamos que estamos trabajando con 2 grupos iguales, los cuales mantienen las mismas características.

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”

Tabla 12 - Evaluación del dolor durante la aplicación tópica por grupos de estudio

Escala Verbal de Dolor	Grupo A		Grupo B	
		Grupo Experimental		Grupo Control
Sin dolor	N°	18		22
	%	78.26		95.65
Poco dolor	N°	5		1
	%	21.74		4.35
Moderado	N°	0		0
	%	0.00		0.00
Doloroso	N°	0		0
	%	0.00		0.00
Total	N°	23		23
	%	100.00		100.00

Chi cuadrado = 22.65

P<0.05

Nivel p = 0.0001 (MAS)

En la Tabla 12 muestra una evaluación del dolor durante la aplicación tópica por grupos de estudio, en esta tabla el grupo experimental A muestra con un 78.26% pacientes que no presentaron dolor, seguido de un 21.74% que presentaron poco dolor al tratamiento y 0.00% a dolor moderado y 0.00% a doloroso; el grupo control B muestra con un 4.35% pacientes que presentaron poco dolor , seguido de un 95.65% que no presentaron dolor al tratamiento, seguido de un 0.00% que

presentaron dolor moderado y 0.00% a doloroso. Encontramos una diferencia estadística altamente significativa entre la escala Verbal de Dolor de Ambos grupos.

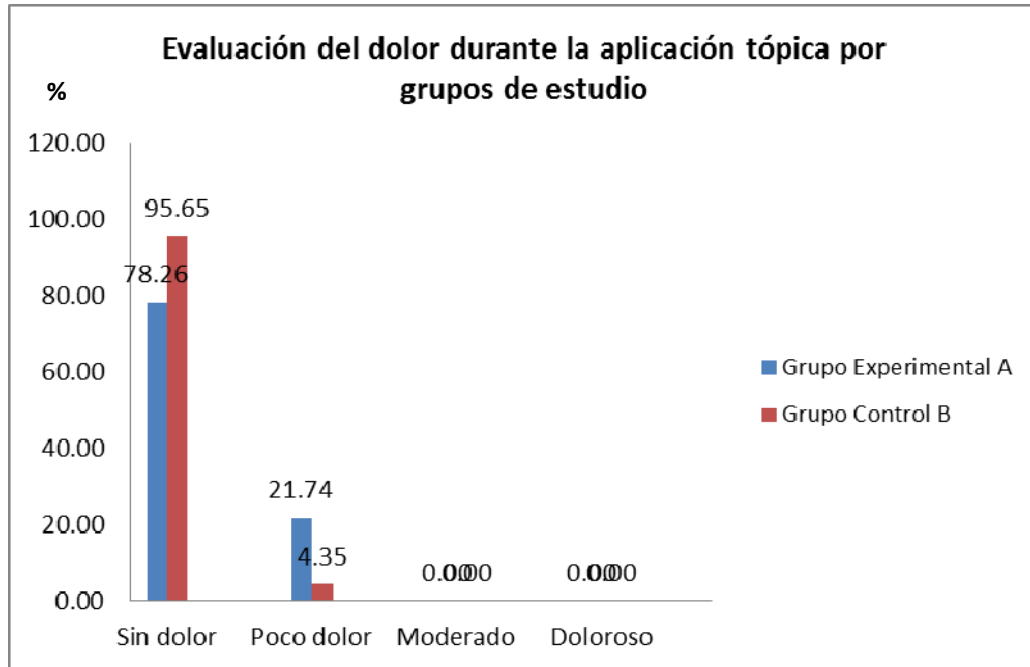


Fig.11 - Evaluación del dolor durante la aplicación tópica por grupos de estudio

En la Fig. 11 Muestra en un gráfico de barras de la Evaluación del dolor durante la aplicación tópica por grupos de estudio y demostrando gráficamente que si existe una diferencia entre ambos grupos de estudio y entre la escala considerada que fue de sin dolor, poco dolor, dolor moderado y doloroso.

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”

Tabla 13 - Evaluación de prurito durante la aplicación tópica por grupos de estudio

		GRUPO A EXPERIMENTAL	GRUPO B CONTROL
PRURITO	SI	Número	18
		%	78.26
	NO	Número	5
		%	21.74
TOTAL	Número	23	
	%	100.00	

Chi cuadrado = 22.65

Nivel p = 0.0001 (MAS)

En la Tabla13 muestra la Evaluación de prurito durante la aplicación tópica del DNCB por grupos de estudio, Tras la aplicación tópica del DNCB 2% en las lesiones verrucosas se observó signos de inflamación aguda (eritema, calor) en la zona de aplicación, que se observa a los 15 minutos de aplicada la sustancia y que persistió por 8 días con una máxima intensidad entre el 3ero y 4to día, la intensidad de la reacción fue muy variada entre los pacientes, además entre los pacientes, fue frecuente el prurito en la zona de aplicación obteniéndose un porcentaje de incidencia de prurito de 78.26% y un 21.74% que no presenta este, esto fue observado en el grupo experimental A y a diferencia de incidencia de prurito de 8.70% y un 91.30% que no presente este dentro del grupo control B, este parámetro tiene una diferencia altamente significativa con un (p=0.0001).

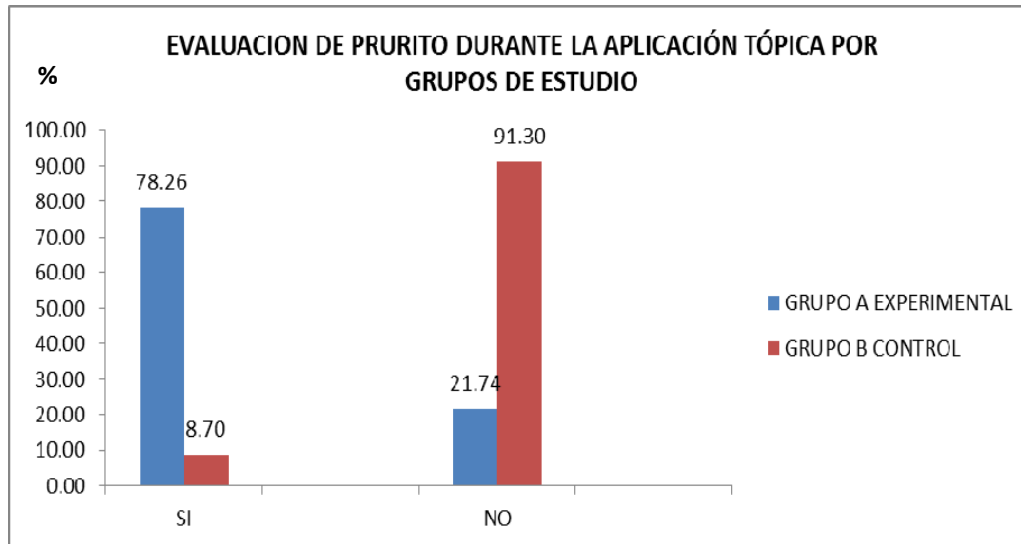


Fig.12 - Evaluación de prurito durante la aplicación tópica por grupos de estudio

En la Fig. 12 muestra en un gráfico de barras de la evaluación de prurito durante la aplicación tópica de DNCB en ambos grupos de estudio, demostrando gráficamente que existe diferencia entre el grupo experimental A y el grupo control B.

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”**Tabla 14-** Diferenciación estadística entre frecuencias del grupo experimental

Grupo Experimental A	N°	%
No curado	4	17.39
Curación Intermedia	13	56.52
Curado	6	26.09
Total	23	100.00

Prueba Z = 2.18

Nivel de Significancia (p) = 0.0290 (AS)

En la Tabla 14 se muestra una prueba Z aplicada a al grupo experimental A, se demuestra que al aplicar esta estadística Z, evidencia una diferencia significativa entre porcentajes ya que obtenemos un $p < 0.05$, esto quiere decir que existe una diferencia significativa entre los pacientes no curados (17.39%), curación Intermedia (56.52%) y curados (26.09%).

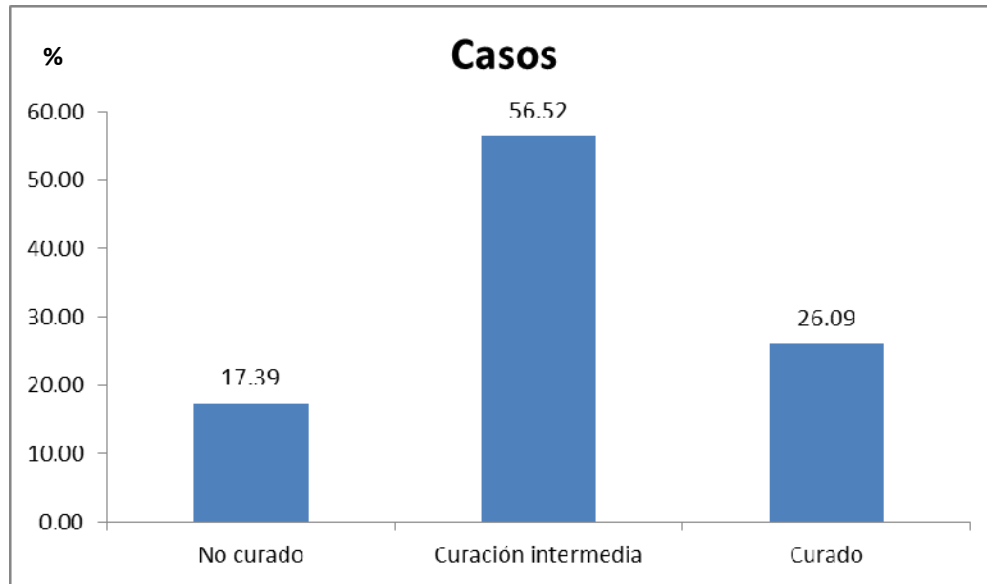


Fig 13 – Gráfica porcentual de casos.

En la Fig. 13 se muestra una gráfica porcentual del grupo experimental A donde se observa un 26.09% en efectividad completa del tratamiento o sea pacientes completamente curados, seguido con un 56.52% de pacientes que presentaron una curación intermedia y un 17.39% de pacientes en los que no hubo efecto alguno después de aplicado el DNCB.

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”

Tabla 15- - Diferenciación estadística entre frecuencias del grupo control

Grupo Control B	Nº	%
No curado	22	95.65
Curación Intermedia	1	4.35
Curado	0	0.00
Total	23	100.00

Prueba Z = 4.37

Nivel de Significancia (p) = 0.0001 (MAS)

En la Tabla 15 se muestra una prueba Z aplicada a al grupo control B, se demuestra que al aplicar esta estadística Z, evidencia una diferencia significativa entre porcentajes ya que obtenemos un $p < 0.05$, esto quiere decir que existe una diferencia altamente significativa entre los pacientes no curados (95.65%), curación Intermedia (4.35%) y curados (0.00%).

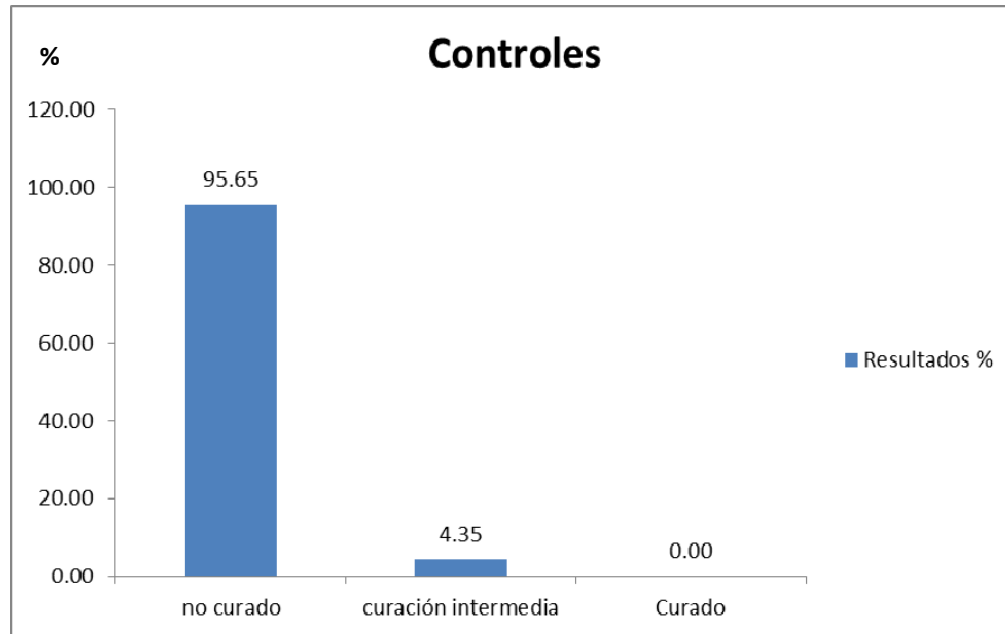


Fig 14 – Gráfica porcentual de controles

En la Fig. 14 se muestra una gráfica porcentual del grupo control B donde se observa un 00.00% en efectividad del tratamiento o pacientes curados, seguido con un 4.35% de pacientes que presentaron una curación intermedia y un 95.65% de pacientes en los que no hubo efecto alguno después de aplicar el metanol medicinal, el cual fue utilizado como control.

Para este grupo control después de realizado el estudio, el cual duro 4 semanas, se procedió a darles un tratamiento con el fin de solucionar el problema de Verrugas.

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”

Tabla 16 -Evaluación del DNCB frente a la aplicación tópica por grupos de estudio

		GRUPO A	GRUPO B
		EXPERIMENTAL	CONTROL
CURADO	Número	6	0
	%	26.09	0.00
DISMINUCIÓN	Número	13	1
	%	56.52	4.35
NO CURADO	Número	4	22
	%	17.39	95.65
TOTAL	Número	23	23
	%	100.00	100.00

Chi cuadrado = 28.75

Nivel p = 0.0001 (MAS)

En la Tabla 16 muestra la evaluación del DNCB frente a la aplicación tópica del DNCB en los grupos de estudio, dentro del grupo experimental A encontramos un 26.09% de pacientes que fueron curados por completo, seguido de un 56.52% de pacientes que presentaron disminución de las Verrugas Vulgares y con un 17.39% de pacientes que no presentaron respuesta alguna al tratamiento; a diferencia del grupo control que presento un 0.00% de pacientes que fueron curados por completo, seguido de un 4.35% de pacientes que presentaron disminución de las Verrugas Vulgares y con un 95.65% de pacientes que no presentaron respuesta alguna al tratamiento, a esta tabla se le aplicó un estudio estadístico encontrando una $p < 0.05$ lo que quiere decir que existe diferencia altamente significativa entre ambos grupos de estudio y por ende podemos concluir que el DNCB es efectiva para el tratamiento de Verrugas Vulgares.

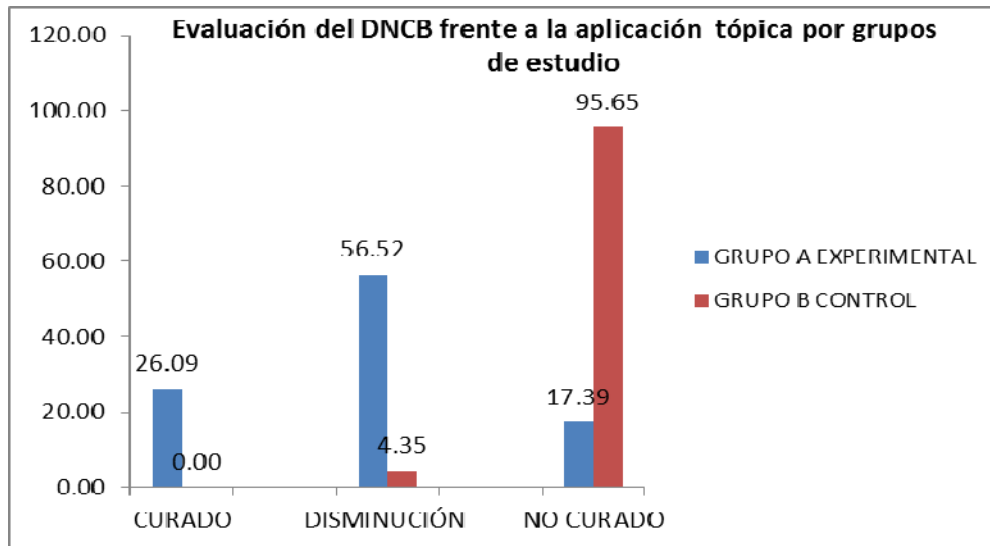


Fig.15 - Evaluación del DNCB frente a la aplicación tópica por grupos de estudio

En la Fig. 15 muestra en un gráfico de barras de la evaluación del DNCB frente a la aplicación tópica por grupos de estudio, demostrando gráficamente que si existe una diferencia significativa entre el grupo experimental A y el grupo control B.

“PAPILOMA HUMANO: TRATAMIENTO CON DNCB VÍA TÓPICA”

Tabla 17 -Evaluación del DNCB frente al tiempo de curación y/o disminución de la Verruga Vulgar.

Tiempo de curación y/o disminución de la verruga	GRUPO A - EXPERIMENTAL		GRUPO B – CONTROL	
	Número	%	Número	%
	7 Días	0	0.00	0
14 Días	1	4.35	0	0.00
21 Días	6	26.09	0	0.00
30 Días	16	69.57	0	0.00
TOTAL	23	100.00	0	0.00

En la Tabla 17 en cuanto al proceso de desaparición de las Verrugas lo primero que se observó fue disminución en la altura quedando muchas veces una lesión casi plana que desaparece al finalizar el tratamiento probado. Esto se observó a partir de las segunda aplicación (14 días) de DNCB 0.2%, con mayor frecuencia después de la tercera aplicación (21 días). En un caso donde el paciente tratado, el cual era portador de múltiples Verrugas Vulgares en el dorso de mano, antebrazo y cara, y al que solo se le aplicó DNCB a las verrugas presentes en la mano, se observó la desaparición de todas las demás incluso a las que no se le aplicó el DNCB. (Anexo 1 Foto 1 y 2), probablemente un mecanismo inmune explique la resolución de las Verrugas, es decir, que la estimulación al sistema inmune destruiría todas las Verrugas, incluso las no tratadas.

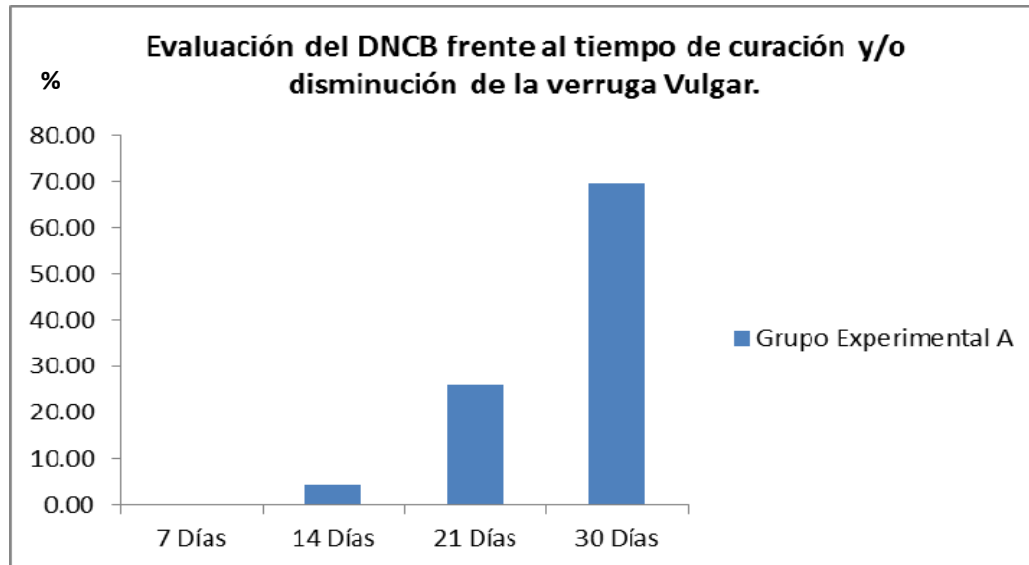


Fig 16 Evaluación del DNCB frente al tiempo de curación y/o disminución de la Verruga Vulgar.

En la Fig. 16 muestra en un gráfico de barras de la evaluación del DNCB frente al tiempo de curación y/o disminución de la Verruga Vulgar, la aplicación tópica al grupo experimental A muestra una evolución progresiva conforme al tiempo de aplicación del DNCB.

Al comparar resultados de la tesis presentada por Humberto Hernan Ayamamani Apaza, con el tema Verrugas Vulgares: Tratamiento con PPD (Purified Protein Derivate) Intralesional de la universidad Nacional de San Agustín, podemos decir que en su intento por querer dar una mejor alternativa al tratamiento de las Verrugas vulgares obtuvo como resultados un 75% de efectividad en su tratamiento frente a las Verrugas Vulgares y un 25% de no efectividad, a diferencia, con el tratamiento del DNCB que se obtuvo un 82.61% de efectividad al tratamiento entre curados completamente y disminución del tamaño y número de las Verrugas Vulgares y 17.39% de no efectividad, al exponer ambos resultados de tesis, podemos concluir que en ambos tratamientos se obtuvo un porcentaje alto de efectividad, pero siendo el tratamiento del DNCB más efectivo que el presentado por Humberto Hernan.Ayamamani.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES



CAPITULO VI

CONCLUSIONES

1. Se preparó una solución tópica de DNCB al 2% como sensibilizante inmunológico.
2. Las características clínicas de las Verrugas Vulgares fueron, la edad promedio de 10.18 años, no hubo diferencia entre ambos sexos, la mayoría presentó una solo lesión verrucosa, la mayor localización de las verrugas fueron en mano, la aplicación tópica del DNCB, no presento dolor en la mayoría de los casos.
3. La respuesta inmunológica frente a la aplicación tópica del DNCB al 2% y 0.2% fue la de la aparición de inflamación aguda (eritema y prurito), que empieza en las 2 y 5 horas y que duran entre 5 a 8 días con un máximo de intensidad entre el 2do y 3er día. El 78.26% se acompañó de prurito local.
4. La aplicación del DNCB al 2% y 0.2% obtuvo un porcentaje de curación y mejoría de 82.61% frente a la Verruga Vulgar “Papiloma Humano”.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA;
Verrugas Vulgares, España.
2. ABBAS A, ;LICHTMAN A, POPER J, Inmunología Celular y Molecular.
(Quinta Edición). Editorial McGraw – Hill Interamericana, 2003, Págs 435 –
437.
3. AGACHE P, NEZZAR A, KEBAILI A, OLLIER A, LAURENT R, Le test
au DNCB Dans L’exploration de L’Hypersensibilité retardée”, Rev. Franc.
Allergol, 1975, 15, 1.
4. AGÜERO Z. F, NAZER R, DI MARTINO B, Tratamiento de las verrugas
vulgares refractarias con bleomicina intralesional, Dermatol 2007; 30: 310.
5. ANDREWS, Diseases skin – Clínica Dermatology. (Ninth Edition). 2000,
Págs 509–519, 1079-1081.
6. ANDREWS, Tratado de Dermatología (Cuarta Edición). Ediciones científicas
y técnicas, 1993, Págs 484-491, 1047-1050.
7. ANSORENA R, ZUBIRI L, MERINO R, CANO J, URDÁNOZ M. J, CIA A,
JIMÉNEZ O, Utilización de crioterapia en el Centro de Salud de Rochapea,
Diplomado Universitario de Enfermería, Centro de Salud Rochapea (1997).
8. ARPINI R, ROMANO E, Patologías provocadas por Papovavirus precursores
de carcinoma. Argentina, Dermatol, vol 38 (N°6).
9. ARTS J. H. E, DROGUET S. C. M, BLOKSMAT N, KUPERT C. F, Local
Lymph Node Activation in Rats after Dermal Application of the Sensitizers

2,4 Dinitrochlorobenzene and Trimellitic Anhydride, Pergamon 0278 – 6915(95)00089 – 5.

10. ASHIKAGA T, YOSHIDA Y, HIROTA M, YONEYAMA K, ITAGAKI H, SAKAGUCHI H, MIYAZAWA M, ITO Y, SUSUKI H, TOYODA H, Development of an in vitro skin sensitization test using human cell lines: The human Cell Line Activation Test (h-CLAT) I. Optimization of the h-CLAT protocol, Toxicology in Vitro 20 (2006) 767 – 773.
11. BAYER, Material Safely Data Sheet, 04/24/98 Bayer Corporation p3/9.
12. BARRAGÁN M. J, Endorspermo de Chamaedoreae oblongata como pomada contra verrugas, Universidad Nacional Autónoma de México Escuela Nacional Preparatoria Plantel 4 – Vidal Castañeda y Nájera.
13. BENEYTO C. F, BATALLA S. M, Tratamiento de Verrugas, Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunidad, (2008).
14. BERHMAN R. E, KLIEGMAN R, Tratado de Pediatría de Nelson. (Decimosexta Edición). Editorial Interamericana, 2000, Págs 974-976, 1095-1097.
15. BOHLE A, BUTTRUR H, Primary treatment of condylomata acuminata with viable bacillus Calmette-Guerin. J Urol. Vol 165 (Nº3). Mar 2001, Págs 839-840.
16. BOUKE J.F, BERTH – JONES J, HUTCHINSON, Criotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2 and 3 weeks. Departament of Dermatology, Leicester Royal Infirmary, UK, Br – j. Dermatol. Vol. 132 (Nº3). 1995, Págs 433-439.

17. BRISEÑO I, RANALL M. C, TRUJILLO B, MALDONADO LL, PACHECO A, CABRERA A, Verrugas Vulgares, Uso de Metronidazol Vía Oral, Dermatología Venezolana, Vol. 28, N°2, Año 1990.
18. B. ALESSANDRA, S. ALIO, El dinitroclorobenceno y sus aplicaciones, Dermatología venezolana Vol. 36, N°1, 1998.
19. CALERO H. G, ZUÑIGA CH. R, Infección por Papovavirus: De Verruga Venérea subclínica a carcinoma espinocelular en genitales masculinos, Dermatol Perú: 2005; 15(3): 190 – 195.
20. CHACÓN E. E, RODRÍGUEZ A. D, GARCÍA R. D, SUÁREZ L. C, Efectividad de la pomada de urea en las verrugas plantares, MEDISAN 2009; 13(5), Santiago de Cuba.
21. CHIA A. J, GOLDRING C. E, KITTERINGHAM N. R, WONG SHI Q, MORGAN P, PARK B. K, Differential effect of covalent protein modification and glutathione depletion on the transcriptional response of Nrf2 and NF – kB, Biochemical Pharmacology 80 (2010) 410 – 421.
22. CONCHA R. M; Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano, Pontificia Universidad Católica de Chile, Rev. Chil Infect 2007; 24 (3):209 - 214.
23. CONTRERAS F, ARRIBAS R, VASQUEZ J, Papilomavirus y manifestaciones cutáneas. Revista del Departamento de Anatomía Patológica y Dermatología Clínica. Vol 8 (N°1), 1993, Págs 40-48.
24. COTRAN S, KUMAR V, ROBBINS S, Patología Estructural y Funcional (Quinta Edición). Editorial Mc Graw Hill Interamericana, España, 1995, Págs 1324-1325.

25. DEARMAN R. J, CUMBERBATCH M, HILTON J, FIELDING I, BASKETTERT D. A, KIMBER I, A Re-appraisal of the Skin Sensitizing Activity of 2,4 – Dinitrothiocyanobencene, Food an Chemical Toxicology 35 (1997) 261 -269.
26. DELEVE L. D, Dinitrochlorobenzene is genotoxic by sister chromatid exchange in human skin fibroblasts, Mutation Research 371 (1996) 105 – 108.
27. DESCOTES J, EVREUX J. CL, Effect of Chlorpromazine on Contact Hypersensitivity to DNCB in the Guinea – pig, Journal of Neuroinmunology, 2 (1982) 21 – 25.
28. – DU VIVIER J, Atlas de Dermatología Clínica (Segunda Edición). Editorial Mosby doyma, 1995, Pág 64.
29. EDELSON R, FINK J, Función inmunológica de la piel. Investigación y Ciencia, Septiembre 1985, Págs 18-21.
30. FALLABELLA R. Fundamentos de Medicina: Dermatología. (Quinta Edición-reimpresión). Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas. Colombia, 2001; Págs 329-333, 530-539.
31. FERRY A. P, MELTZER M. A, TAUB R. N, Inmunotherapy with Dinitrochlorobenzene (DNCB) for recurrent squamous cell tumor of conjunctiva, Tr. AM. OPHTH. Soc., vol. LXXIV, 1976.
32. FIGUEROA H, VALTIERRA F. Epidemiología del Virus Papiloma Humano.

33. FITZPATRICK T, EISEN W, AUSTEN F, Dermatología en medicina general. (Cuarta Edición). Editorial Médica Panamericana, 1997, Págs 2711 – 2720.
34. FLORES R. J, MANFRED S. Q. Papilomas orales: Un análisis clínico en pacientes que acuden a la clínica odontológica Univalle – La Paz, Revista de Investigación e información en Salud, Bolivia (2009).
35. GARCIA J. A, PICAZO J. J, Microbiología Médica (Tercera Edición). Editorial Harcourt Brace. 1999, Págs 532–535, 668-670.
36. GOLDBARD T. Human papillomavirus Infection. Dermatologic Clinic. Vol 9 (Nº2), 1991, Págs 122-140.
37. GUERRA T. A, GONZÁLEZ G. E, El virus del papiloma humano, Repercusión en la patología dermatología de las nuevas vacunas, Más Dermatol 2008, 5:4 – 13.
38. GUEVARA L, Relación de los factores de riesgo: Estado de nutrición y nivel de hábitos de higiene personal, con la frecuencia de Verruga Vulgar, y efecto del tratamiento con ácido salicílico, en estudiantes del C.E. Julio C. Tello del PP.JJ Ciudad Blanca, Paucarpata, Arequipa, UNAS, 1994. Tesis de Bachiller de Medicina.
39. GUNNES G, JÖRUNDSSON E, MCL. CH, LANDSVERK T, Accesory cell populations in draining lymph nodes of lambs in the elicitation phase of DNCB – induced contact hypersensitivity, Veterinary Immunology and Immunopathology 76 (2000) 75 – 88.
40. GUNNES G, JÖRUNDSSON E, TVERDAL A, LANDSVERK T, PRESS C. MCL, Accumulation of CD25+ CD4+ T-cells in the draining lymph node

during the elicitation phase of DNCB – Induced contact hypersensitivity in lambs, *Research in Veterinary Science* 77 (2004) 115 – 122.

41. HARPER J, *Dermatología Pediátrica*. (Segunda Edición). Editorial Doyma. 1992, Págs 452-458.
42. HARRISON. *Principios de Medicina Interna*. (Decimoquinta Edición). Editorial Interamericana, 2001, Págs 371-372, 1209-1222, 1319-1321.
43. HAYAG M. V, CHARTIER T, DEVOURSNEY J, TIE C, MACHLER B, TAYLOR J. R, A high SPF sunscreen's effects on UVB – induced immunosuppression of DNCB contact hypersensitivity, *Journal of Dermatological Science* 16 (1997) 31 -37.
44. HELMKAMP G. K. & JOHNSON JR. H. W, *Selectes Experiments in Organic Chemistry*, Freeman & Co. Editorial London, 1964 pp. 107.
45. INEI. *Compenio estadístico 1993-94*. Departamento de Arequipa, 1995, Págs 2:1.
46. JAWETZ M, *Microbiología Médica* (decimosexta edición). Editorial El Manual moderno, México 1998, Págs 680-683.
47. JONES J. V, Development of sensitivity to Dinitrochlorobenzene in patients with sarcoidosis, *Clin. Exp. Immunol.* (1967) 2, 477 – 487.
48. JÖRUNDSSON E, MCL. C, LANDSVERK T, Factor XIIIa positive dendritic cells are a major accessory cell population in the elicitation phase of DNCB – induced contact hypersensitivity, *Veterinary Immunology and Immunopathology* 71 (1999) 99 – 113.

49. JÖRUDSSON E, PRESS C. M, ULVUND M, LANDSVERK T, Prominence of $\gamma\delta$ T Cells in the Elicitation Phase of Dinitrochlorobenzene induced contact Hypersensitivity in Lambs, *Vet Pathol* 36:42 – 50 (1999).
50. KATARANOVSKI M, VLASKI M, KATARANOVSKI D, TOSIC N, MANDIÉ S, RADIÉ S, TODOROVIE V, Immunotoxicity of epicutaneously applied anticoagulant rodenticide warfarin: evaluation by contact hypersensitivity to DNCB in rats, *Toxicology* 188 (2003) 83 – 100.
51. KILKENNY M, MARKS R. Departamento de Medicina (Dermatology) University of Melbourne, Vincentins Hospital, Fit Roy, Victoria Australia. The Descriptive Epidemiology of warts in the community, *Australias, Dermatol* Vol. 37 (Nº2), 1996, Pág 80.
52. KIMBER I, GERBERICK G. F, BASKETTER D. A, Thresholds in Contact Sensitization: Theoretical and Practical Considerations, *Food and Chemical Toxicology* 37 (1999) 553 – 560.
53. KUPER C. F, STIERUM R. H, BOORSMA A, SCHIJF M. A, PRINSEN M, BRUIJNTJES J. P, BLOKSMA N, ARTS J. H. E, The contact allergen dinitrochlorobenzene (DNCB) and respiratory allergy in the Th2 – prone Brown Norway rat, *Toxicology* 246 (2008) 213 – 221.
54. LACEY J. N, Therapy for genital human papillomavirus – related disease, *Journal of Clinical Virology* 32S (2005) S82 – S90.
55. LUCAS R, Enfermedades virales cutáneas, *Avances en Dermatología Pediátrica*, instituto de formación novartis.
56. MAGAÑA M, Vasquez R, Frecuencia de la Enfermedades de la piel del niño en 10000 consultas. *Revista Médica del Hospital General de México*. Vol 58 (Nº3). Julio – septiembre, 1995, Págs 124- 130.

57. MAJEWKI S, JABLONSKA S, POLAN W, Human papillomavirus associated Tumors of the skin and mucosas. Journal of the American Academy of Dermatology. Vol 36 (Nº5), 1997, Págs 145-156.
58. MARK S, NAKAGAWA M, MOSCICK A, Cell Mediated Immune Response to Human papilomavirus Infection, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, Vol. 8 (Nº2), 2001, Págs 209-220
59. MENENGUELLO, Pediatría (Quinta Edición). Editorial Médica Panamericana, 1997, Págs 338-340, 1080-1084.
60. MILLER A. E, LEVIS W. R, Lymphocyte transformation during Dinitrochlorobenzene Contact Sensitization, an in vitro and in vitro evaluation of the primary immune response in man, The Journal of Clinical Investigation Volume 52 August 1973 1925 – 1930.
61. MIYAZAWA M, ITO Y, YOSHIDA Y, SAKAGUCHI H, SUZUKI H, Phenotypic alterations and cytokine production in THP-1 cells in response to allergens, Toxicology in Vitro 21 (2007) 428 – 437.
62. MOHAN K. H, BALACHANDRAN C, SHENOI S. D, RAO R, SMITHA S. H. P, Topical dinitrochlorobenzene (DNCB) for alopecia areata, Indian J. Dermatol Venereol Leprol, (2008), Vol 74, Issue 4.
63. MONRROY D, Verrugas vulgares: Crioterapia con Butano líquido en 48 alumnos del Colegio Carlos W. Sutton. La Joya 1997, UNAS. Tesis de Bachiller en Medicina, 1997.
64. MORA S. E, Uso de Levamisol como tratamiento de Verrugas Vulgares, Tesis Guatemala, 2002: 3 – 16.

65. MORRISON R. T. Y BOYD R. N, Química Orgánica 3a Edición, Fondo Educativo Interamericano, S. A. México (1976).
66. MURRAY P, KABAYASHI G, PFALLER M, Microbiología Médica. (Segunda Edición). Editorial Harcourt Bruce, 1997, Págs 556-561.
67. OBANZA W. E, GARCÍA S. R, Guías clínicas de atención primaria - Verrugas cutáneas, Wiley D. Genital warts. Clin Evid. 2003 Jun, 9:1741 – 1753.
68. PAYNE D, YEN A, TYRING S, Coinfection of Molluscum Contagiosum with Human papilomavirus. Journal of the American Academy of Dermatology. Vol 36 Vol. 36 (Nº5). Part 1, 1997, Pág 659-678.
69. RESTREPO M. Fundamentos de Medicina: Enfermedades Infecciosas (Quinta Edición-Reimpresión). Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas, 1998, Págs 632-639.
70. RODRÍGUEZ C, SÁNCHEZ L, MINAYA G, VAZQUEZ J, REYMAR D, MACHER C, Tratamiento de Verrugas Vulgares en os niños, con hemolinfa del insecto Epicauta sp; Revista Peruana de dermatología, Vol. 10. (Nº2), 2000, Págs 94-96.
71. RODRÍGUEZ P. J, GARRIDO M, CALZADO I, Verrugas Víricas, Tema 152.
72. RONDÓN L. A, RÓNDON L. N, Dermatología para el médico general, Capítulo 3, Venezuela.
73. SALINAS J, LEON L, LANDAURO M, SILVA M, TARAZUNA M, GALARZA C, ROMERO O, Aspectos epidemiológicos de la Verruga Vulgar en escolares de 6 a 18 años en las alturas. Revista de la Sociedad Peruana de

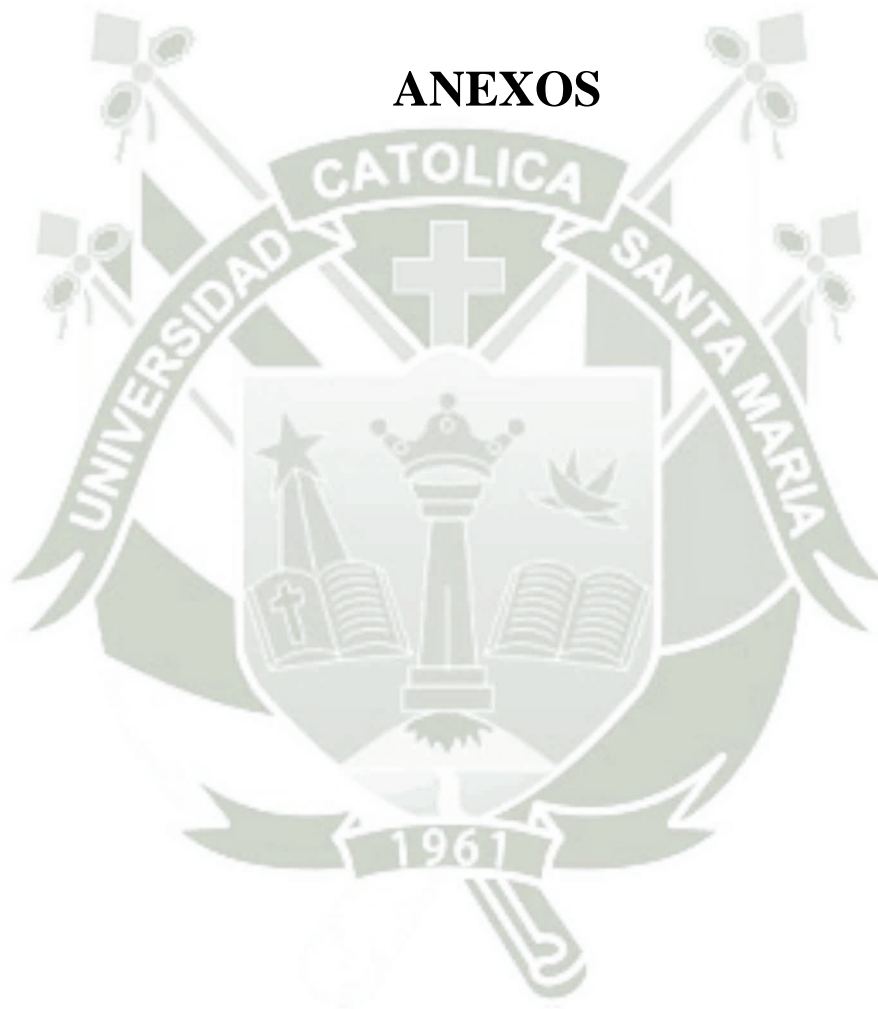
Dermatología, Resúmenes del VII, Congreso Peruano de Dermatología, 1998, Pág 110.

74. SANTOS G. G, SPIEKSTRA S. W, SAMPAT S. C. – SARDJOEPERSAD, REINDERS J, SCHEPER R. J, GIBBS SUSAN, A potential in vitro epidermal equivalent assay to determine sensitizer potency, Article in press, available in Science Direct.
75. SCHOETERS E, VERHEYEN G. R, VAN DEN HEUVEL R, NELISSEN I, WITTERS H, VAN TENDELOO V. F. I, SCHOETERS G. E. R, BERNEMAN Z. N, Expression analysis of immune – related genes in CD34+ progenitor – derived dendritic cells after exposure to the chemical contact allergen DNCB, Toxicology in Vitro 19 (2005) 909 – 913.
76. THE MERCK INDEX, 8th Edition, Merck & Co. Inc Rahway N. J. U.S.A., 1968, página 242.
77. THIERS B, Clínicas Dermatológicas (Segunda Edición). Editorial Interamericana Mc Grew Hill, 1997, Págs 215-222.
78. TICONA J. Estudio comparativo entre el nitrógeno líquido y el electrocauterio en las verrugas vulgares, C.E. 7 de agosto PNP, Arequipa 2001. UNAS. Tesis de Bachiller en Medicina 2001
79. TIERNEY Jr, Mc PHEES, PAPADAKIS M, Diagnostico Clínico y Tratamiento. (40° Edición). Editorial El Manual Moderno, 2005, 159-161, 290-298.
80. TROMPEZINSKY S, MIGDAL C, TAILHARDAT M, LE VARLET B, COURTELLEMONT P, HAFTEK M, SERRES M, Characterization of early events involved in human dendritic cell maturation induced by sensitizers:

Cross talk between MAPK signaling pathways, Toxicology and Applied Pharmacology 230 (2008) 397 – 406.

81. VAN TRIEL J. J, ARTS J. H. E, MUIJSER H, FRIEKE KUPER C, Allergic inflammation in the upper respiratory tract of the rat upon repeated inhalation exposure to the contact allergen dinitrochlorobenzene (DNCB), Toxicology 269 (2010) 73-80.
82. VANOIRBEEK J. A. J, TARKOWSKI M, VANHOOREN H. M, DE VOOGHT V, NEMERY B, HOET H. M, Validation of mouse model of chemical – induced asthma using trimellitic anhydride, a respiratory sensitizer, and dinitrochlorobenzene, a dermal sensitizer, J. Allergy Clin Immunol Volume 117, Number 5.
83. WAIZEL J. B, Plantas empleadas popularmente en el tratamiento de verrugas, Revista de Fitoterapia – Volumen 7, N°2 Noviembre 2007, México.
84. WHITEHEAD R. H, BOLTON P. M, JAMES S. L, ROBERTS G. M, An In Vitro Method for Assaying Sensitivity to 2,4 – Dinitrochlorobenzene (DNCB) in Man, Europ. J. Cnacer Vol. 10, pp. 721 – 724.
85. YOSHIDA Y, SAKAGUCHI H, ITO Y, OKUDA M, SUZUKI H, Evaluation of the skin sensitization potential of chemicals using expression of co-stimulatory molecules, CD54 and CD86, on the naive THP – 1 cell line, Toxicology I Vitro 17 (2003) 221 – 228.
86. ZINSSER, Microbiología (20° Edición). Editorial Médica Panamericana 1997, Págs 259-260.

ANEXOS



ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION			
CASO		CONTROL	
NOMBRE			
EDAD	SEXO		
	MASCULINO	FEMENINO	
ENFERMEDADES ACTUALES			
USO DE MEDICAMENTOS			
PRIMERA APLICACIÓN			
SEGUNDA APLICACIÓN			
OBSERVACIONES			

ANEXO 2

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....

..... identificado con DNI N°..... He sido informado por el Dr. Carlos Henry Carrera Portocarrero y por el estudiante Químico Farmacéutico Bruno Carlos Carrera Ballón, acerca del virus que causa el PAPILOMA HUMANO, el cual para su tratamiento o procedimiento propuesto que consiste en crear anticuerpos a base de una sustancia inmunosensibilizante como “2,4 dinitroclorobenceno”, la cual será aplicada cuatro veces, uno inicial al 2% para su sensibilización y las tres restantes al 0.2% para completar el tratamiento.

Me ha informado sobre riesgos, ventajas y beneficios del procedimiento, así como sobre la posibilidad de tratamientos alternativos como la cauterización y también se ha mencionado a las consecuencias del no tratamiento.

He realizado las preguntas que consideré oportunas, todas las cuales han sido absueltas y con respuestas que considero suficientes y aceptables. Por lo tanto en forma consiente y voluntaria doy mi consentimiento para que se me realice la aplicación del 2,4 dinitroclorobenceno en la Verrugas Vulgares.

Teniendo pleno conocimiento de los posibles riesgos, complicaciones y beneficios que podrían desprenderse de dicho acto.

Firma del paciente o responsable legal

DNI:

Firma del Profesional

DNI:

Firma del Estudiante Farmacéutico

DNI:

ANEXO 3



Foto 1 –Evaluación Basal (múltiples Verrugas)



Foto 2 –Evaluación a las 2 semanas de aplicado el tratamiento.

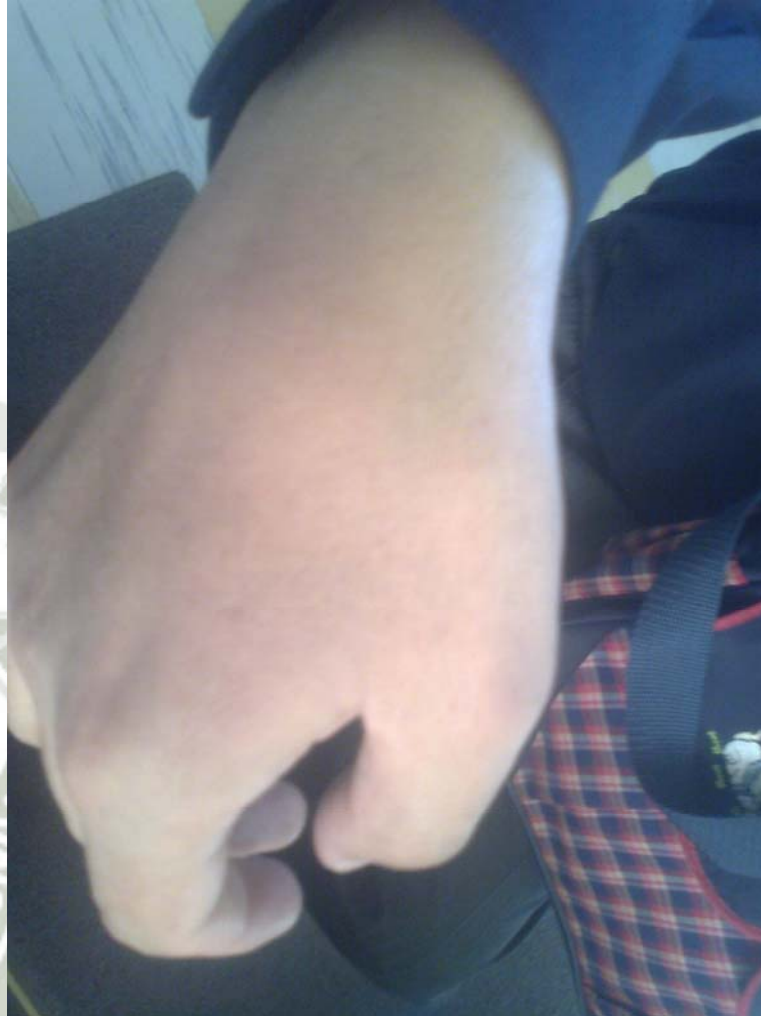


Foto 3 –Evaluación al mes (Verruga única)