



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Tractaments immunomoduladors aplicats en les berrugues plantars

REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

Immunomodulator Treatments Applied To Plant Warts

BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Alumna: Berta Teixidor Rodriguez

Tutora: Francisca Uribe Agüera

Curs: 2021-2022

Codi: 360416

ÍNDEX

RESUM	3
INTRODUCCIÓ	5
OBJECTIUS	8
MATERIALS I MÈTODES	8
RESULTATS	11
DISCUSSIÓ	22
CONCLUSIONS	25
BIBLIOGRAFIA	26
AGRAÏMENTS	29

RESUM

Resum: Les berrugues són proliferacions cutànies benignes causades pel virus del papil·loma humà (VPH). Quan es troben localitzades en la planta del peu s'anomenen berrugues plantars. Existeixen múltiples tractaments, però no sempre acaben eliminant per complet les cèl·lules epidèrmiques infectades per aquest virus. Els tractaments immunomoduladors es tracten d'una teràpia simple, segura i rendible amb efectes secundaris mínims i baixa recurrència que actuen augmentant o disminuint el sistema immunitari.

Els objectius d'aquest treball són analitzar els diferents tractaments immunomoduladors sobre les berrugues plantars i, valorar l'eficàcia d'aquest tipus de teràpia.

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica dels articles publicats a Medline, seleccionant tots aquells que mencionen tractaments immunomoduladors aplicats en les berrugues plantars. S'ha exclòs els que no diferencien les berrugues plantars d'altres tipus de berrugues, aquells que presenten altres patologies afegides i tots els que utilitzen tractaments combinats.

Dels 19 articles escollits, 11 són sobre immunoteràpia, 6 de Bleomicina, 1 d'Imiquimod i un altre d'interferó.

Entre els diferents tractaments immunomoduladors, no es pot concloure quin d'ells és el millor, ja que els valors que s'han obtingut han estat molt diversos. Això no obstant, es pot corroborar que els tractaments immunomoduladors són eficaços per al tractament de les berrugues plantars i, per tant, podria ser un bon tractament d'elecció, malgrat que la majoria provoquen dolor durant la seva administració.

Paraules clau: berrugues plantars, tractaments immunomoduladors, immunoteràpia, Bleomicina, Imiquimod, interferó.

Abreviatures: Virus del Papil·loma Humà (VPH), d'àcid desoxiribonucleic (ADN), interferó (INF), àcid ribonucleic (ARN), factor de necrosi tumoral (TNF), Difenilciclopropenona (PPD), Measles Mumps Rubella (MMR).

Abstract: Warts are benign skin proliferations caused by the human papillomavirus (VPH). When located on the foot sole, they are called plantar warts. There are many treatments which do not completely eliminate the epidermal cells infected by this virus. The immunomodulators treatments consist of a simple, safe and cost-effective therapy with minimal side effects and low recurrence that work by increasing or decreasing the immune system.

The goals of this project are to analyse the multiple immunomodulator treatments for plantar warts and to evaluate the therapy efficiency.

A bibliographic search of Medline published articles has been effectuated, selecting all the articles that discuss the immunomodulators treatments applied to the plantar warts. Excluded articles do not differentiate the plantar warts from other types of warts, discuss other types of pathologies or use combined treatments.

From all the 19 selected articles, 11 discuss immunotherapy, 6 of Bleomycin 1 of Imiquimod and 1 of interferon.

Within the different immunomodulator treatments, there is not a clear conclusion about the best one due to the variety of reported outcomes.

Most of the reported immunomodulator treatments are effective for plantar warts and could be selected, although pain during administration has be to considered.

Keywords: Plantar warts, immunomodulator treatments, immunotherapy, Bleomycin, Imiquimod, interferon.

INTRODUCCIÓ

Les berrugues són proliferacions cutànies benignes molt freqüents, transmissibles i causades pel virus del papil·loma humà (VPH). Aquest virus no causa signes ni símptomes aguts, el que fa és provocar una expansió focal i lenta en les cèl·lules de l'epiteli. Les lesions poden romandre de forma subclínica durant llargs períodes o créixer formant masses que poden persistir durant mesos o anys. ^[1-3]

Es calcula que el 40% de la població està contagiada per VPH. No obstant, només d'un 7% a un 14% acabaran desenvolupant una berruga. ^[4]

Quan el procés infecciós afecta la pell, rep el nom de berruga a diferència de quan es manifesta a les mucoses, que passa a dir-se papil·loma. Hi ha més de 100 subtipus de VPH, però els més comuns identificats en el peu són el tipus 1, 2, 4, 10, 27 i 57. Cada subtipus afecta d'una forma preferent en una àrea del cos. ^[1-3]

El virus del Papil·loma Humà (VPH), és un virus d'àcid desoxiribonucleic (ADN) de doble cadena circular de 8.000 parells de bases que pertany a la família del Papovaviridae. Consta d'una càpsida proteica icosaèdrica amb 72 capsòmers. ^[5]

Depenent de la localització i la morfologia clínica de la berruga les podem classificar en: vulgars, filiformes, planes, plantars, en mosaic i endofítics. ^[3]

Les berrugues plantars es localitzen en la planta del peu, generalment en zones de pressió i no sobresurten de la superfície cutània. Freqüentment, presenten acantosi, lleugera papil·lomatosi, paraqueratosi, trombosi dels vasos superficials i si es comprimeixen amb un pessic de medial a lateral provoquen dolor agut. ^[2,6]

La incidència anual de les berrugues plantars en la població general és del 14%.^[4] Poden aparèixer en qualsevol edat, tot i que sol ser més comú en la infància i adolescència. Això es deu al fet que en aquesta etapa de la vida sol haver-hi un augment de la sudoració. ^[2,3]

Perquè aquest virus pugui infectar les cèl·lules epidèrmiques, és necessari el contacte directe amb partícules virals. Caminar descalç en llocs públics, tenir un familiar amb berrugues, haver tingut una berruga prèviament o estar immunodeprimit, són dels principals factors de risc. ^[1,4,7]

El diagnòstic generalment és clínic. Tot i que, actualment, existeixen mètodes diagnòstics que es basen en la detecció de l'ADN viral. Una altra prova diagnòstica és la dermatoscòpia. [2]

Existeixen múltiples tractaments, per a tractar les berrugues. Cada un d'ells amb taxes de curació diferents, segons els estudis clínics. El seu objectiu principal és eliminar les cèl·lules epidèrmiques afectades pel VPH. No obstant, moltes vegades el dany cel·lular que causen no és suficient per destruir les citocines que destrueixen el virus latent. Per aquest motiu, molts cops, el tractament acaba fallant amb berrugues recalcinants i recurrents. Fet que provoca un desafiament per part dels professionals i la cerca de tractaments alternatius. [1]

El tractament ideal per les berrugues hauria de ser senzill, econòmic, eficaç i lliure d'efectes secundaris. Actualment, no hi ha cap tractament 100% efectiu. [8]

Entre les diferents opcions terapèutiques podem destacar:

Tractaments físics

- Crioteràpia: aquesta teràpia consisteix en l'aplicació de nitrogen líquid directament a la berruga, això provoca una resposta mitjançada per cèl·lules a través de la inflamació local, però no elimina el virus. [7]
- Làser: el làser es basa en una destrucció fototèrmica o fotomecànica del teixit. El que fa és destruir i coagular selectivament els diferents capil·lars que abasteixen la berruga. [9]

Tractaments químics

- Àcid salicílic: es tracta d'un fàrmac queratolític que actua reduint la cohesió dels queratinòcits provocant una descamació. [10]
- Àcid nítric: és una substància tòxica i corrosiva que actua destruint la pell i les mucoses. La seva principal característica química és l'energia d'acció oxidant. [11]
- Podofil·lins: provenen de la resina podofil·lí i actuen inhibint la replicació del virus del papil·loma. [12]
- Nitrat de plata: causa l'alteració de les proteïnes cel·lulars, produint la seva desnaturalització i precipitació. [12]
- Hidròxid de potassi: presenta propietats càustiques. [12]

Tractaments medicamentosos-immunomoduladors

Els immunomoduladors són substàncies que tenen la capacitat de disminuir o augmentar la resposta immunitària. En infeccions cròniques o agudes aquests immunomoduladors augmenten la intensitat de la resposta immunitària; mentre que en casos d'al·lèrgies o malalties autoimmunes disminueix aquesta intensitat. ^[13]

Segons el seu origen, els immunomoduladors es classifiquen en:

- Microbians
- Fisiològics
- Sintètics

Com a prevenció o teràpia, es pot manipular el sistema immunitari de forma específica a través d'una immunització activa o una immunoteràpia hiposensibilitzant, o de manera no específica mitjançant la immunomodulació. ^[13,14]

El mecanisme d'acció utilitzat per molts dels immunomoduladors no és conegut del tot. ^[13]

- Interferons (INF): són citocines que actuen inhibint la replicació i la propagació viral. Així mateix, activa i regula l'expressió del Complex Major d'Histocompatibilitat de classe I. ^[14]
- Retinoides: es tracten de substàncies amb una alta variabilitat biològica, que juguen un paper important en funcions com la formació òssia, resposta immune, la proliferació i diferenciació de les cèl·lules, els mecanismes inflamatoris i de cicatrització, l'apoptosi, l'angiogènesi i la carcinogènesi. ^[15]
- Bleomicina: és un citotòxic que inhibeix la síntesi d'ADN, àcid ribonucleic (ARN) i proteïnes evitant la divisió cel·lular, l'acció inductora del factor de necrosi tumoral (TNF) i nombroses molècules d'adhesió cel·lular a nivell de la pell. ^[16]
- Intralesionals: es tracten d'una injecció d'antígens^[3], que tot i no tenir clar quin és el seu mecanisme d'acció, es creu que en la immunoteràpia intralesional s'indueix una resposta d'hipersensibilitat de tipus retardat a diversos antígens, inclòs el de la berruga, ocasionant una producció de citocines Th 1, que produiran una activació de les cèl·lules assassines naturals

i citotòxiques per erradicar la infecció provocada pel PVH. ^[17] Aquesta teràpia s'associa a efectes adversos mínims i una menor taxa de recaiguda. ^[18]

Els tractaments immunomoduladors són un tipus de teràpia simple, segura i rendible amb efectes secundaris mínims i baixa recurrència. ^[17] Per aquest motiu és interessant aprofundir més en la seva aplicació a les berrugues plantars.

OBJECTIUS

1. Analitzar els diferents tractaments immunomoduladors sobre les berrugues plantars.
2. Valorar l'eficàcia dels tractaments immunomoduladors en les berrugues plantars.

MATERIALS I MÈTODES

Font de dades

Per dur a terme aquest treball es va seguir la metodologia Prisma[19]. La cerca bibliogràfica es va realitzar en la base de dades Medline a través dels buscadors PubMed i Scopus des del 20 d'octubre del 2021 fins al 22 de febrer del 2022. PubMed va ser el buscador principal gràcies al seu accés obert i a la seva gran varietat de literatura, Scopus va ser utilitzada com a alternativa a PubMed per la cerca d'alguns articles que ens pogués ser rellevant, no trobat a PubMed anteriorment. També es van revisar articles d'altres fonts com referències bibliogràfiques. Els articles aconseguits van ser revisats i seleccionats, en cas de complir els criteris, o descartats en el cas contrari.

Les paraules clau utilitzades per realitzar la cerca dels articles van ser:

Verrucae Plantaris - Plantar Warts – Immunotherapy - Vitamin D - Candida Albicans - Varicel·la Zoster Vaccine – Diphenylcyclopropenone – PPD - Imiquimod – Interferon – Bleomicina.

Per dur a terme la cerca es van utilitzar les següents equacions:

BUSCADOR	EQUACIÓ DE CERCA
PubMed	((Verrucae Plantaris) OR (Plantar Warts)) AND (Immunotherapy)
	((Verrucae Plantaris) OR (Plantar Warts)) AND ((Vitamin D) OR (Candida Albicans) OR (Varicel·la Zoster Vaccine) OR (Diphenylcyclopropenone) OR PPD))
	(Bleomicina) AND (Verruga Plantar)
	(Interferon) AND (Verruca Plantar)
	(Imiquimod) AND (Verruga Plantar)
	((Verrucae Plantaris) OR (Plantar Warts)) AND (immunotherapy)
Scopus	((Verrucae Plantaris) OR (Plantar Warts)) AND ((Vitamin D) OR (Candida Albicans) OR (Varicel·la Zoster Vaccine) OR (Diphenylcyclopropenone) OR PPD))

Taula 1: equacions de cerca

Selecció dels estudis

Els filtres seleccionats van ser estudis mèdics en anglès o espanyol i que fossin duts a terme en humans. Els criteris d'inclusió emprats van ser tots aquells documents que continguessin casos clínics sobre tractaments immunomoduladors aplicats en berrugues plantars. Es van excloure tots aquells articles que no diferenciessin les berrugues plantars d'altres tipus de berrugues, els que els pacients tinguessin altres tipus de patologies afegides i tots aquells que utilitzessin tractaments combinats.

Un total de 192 articles van ser identificats inicialment. Un cop aplicats els filtres de cribatge es van descartar 39 documents. Dels 153 restants es va procedir a la lectura del resum i es van excloure tots aquells que no complissin amb els criteris d'inclusió i que estiguessin repetits fins a quedar-ne 31. Finalment, es van seleccionar tots aquells articles

que complissin totalment els criteris necessaris per a l'estudi, quedant-ne 19. Aquest procés està reflectit en la Figura 1.

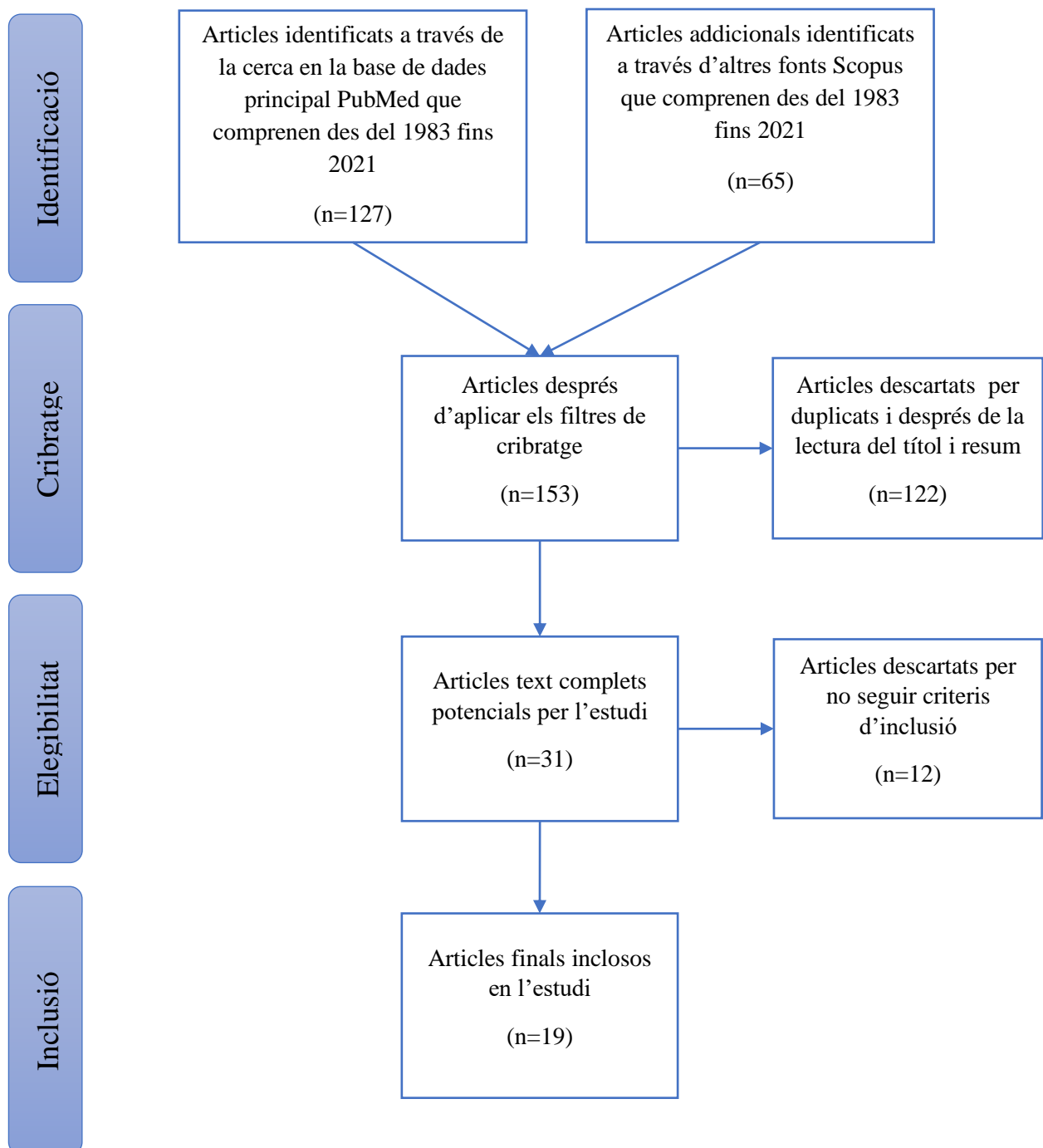


Fig. 1 Diagrama de flux que explica el procés de selecció dels estudis.

RESULTATS

El resum dels resultats dels articles obtinguts es mostra en la taula 2.

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius					Efectes adversos						
					Resposta	1a sessió	2a sessió	3ra sessió	4a sessió							
Sayed et al, 2020 ^[20]	N=105 recentment diagnosticats de berrugues plantars	S'utilitza 0,2ml de lidocaïna (20mg/g) com anestèsic local. A. 0,2ml Zinc intralesional al 2% B. 0,2ml vitamina D3 intralesional al 2% C. 0,2ml de solució salina	Una injecció cada dues setmanes fins a un total de 4 sessions. El seguiment es va dur a terme cada dues setmanes fins a 6 setmanes després de l'última sessió (3 mesos)	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta completa: 100% desaparició de la lesió • Resposta parcial: disminució >50% de la lesió • No resposta: disminució <50% 	Resposta	1a sessió	2a sessió	3ra sessió	4a sessió	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor durant injecció grup A>B>C • Eritema grup A>B>C 						
											Completa	A	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (20,0%)	25 (71,0%)
												B	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (14,3%)	22 (62,9%)
												C	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,7%)	14 (40,0%)
											Parcial	A	14 (40,0%)	29 (82,9%)	24 (68,6%)	6 (17,1%)
												B	10 (28,6%)	26 (74,3%)	28 (80,0%)	11 (31,4%)
												C	10 (28,6%)	20 (57,1%)	22 (62,9%)	15 (42,9%)
											No resposta	A	21 (60,0%)	6 (17,1%)	4 (11,4%)	4 (11,4%)
												B	25 (71,5%)	9 (25,7%)	2 (5,7%)	2 (5,7%)
C	25 (71,4%)	15 (42,9%)	11 (31,4%)	6 (17,1%)												

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius	Efectes adversos																				
Fathy et al, 2019 ^[17]	N=60 pacients amb múltiples berrugues plantars recalcinants	S'utilitza bossa de gel durant 2 min per minimitzar dolor a la injecció. A. Injecció 0,6ml vitamina D3 B. 0,1ml Antigen Càndida intralesional C. Injecció 0,6ml de solució salina	Una sessió cada 3 setmanes fins a curació o fins a un màxim de 3 setmanes. El seguiment va ser cada 3 setmanes durant les sessions i posteriorment, a l'última sessió, una vegada al mes durant 6 mesos.	<ul style="list-style-type: none"> • Excel·lent: 75-100% reducció de la lesió • Molt bona: 74-50% reducció de la lesió • Bona: 49-25% de la lesió • Pobre: <25% reducció de la lesió o sense resposta. 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Grup A</th> <th>Grup B</th> <th>Grup C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Excel·lent</td> <td>70%</td> <td>25%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Molt bona</td> <td>0%</td> <td>5%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Bona</td> <td>0%</td> <td>15%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Pobre</td> <td>30%</td> <td>20%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Grup A	Grup B	Grup C	Excel·lent	70%	25%	0%	Molt bona	0%	5%	0%	Bona	0%	15%	0%	Pobre	30%	20%	100%	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor en el moment de la injecció en tots els grups • Eritema i edema i dolor en 5 pacients del grup B
Resposta	Grup A	Grup B	Grup C																							
Excel·lent	70%	25%	0%																							
Molt bona	0%	5%	0%																							
Bona	0%	15%	0%																							
Pobre	30%	20%	100%																							
Abd-Elmonem et al, 2019 ^[21]	N=40 pacients amb berrugues plantars	A. 0,1ml d'antigen Càndida intralesional B. 0,2ml de vitamina D3 intralesional(7,5mg/ml) prèviament s'havia injectat 0,1ml de lidocaïna	1v/3 setmanes o un màxim de 3 setmanes. El seguiment es va realitzar 1 vegada cada 4 setmanes durant 3 mesos.	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta completa: 100% curació • Parcial: millora notable però no curada del tot • Sense resposta: sense cap millora. 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Grup A</th> <th>Grup B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Completa</td> <td>9 (45%)</td> <td>8 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Parcial</td> <td>6 (30%)</td> <td>6 (35%)</td> </tr> <tr> <td>Sense resposta</td> <td>5 (25%)</td> <td>6 (35%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1 pacient de cada grup va presentar recidiva.</p>	Resposta	Grup A	Grup B	Completa	9 (45%)	8 (40%)	Parcial	6 (30%)	6 (35%)	Sense resposta	5 (25%)	6 (35%)	<ul style="list-style-type: none"> • Grup A: dolor (10%), símptomes similars als de la grip (25%), eritema i edema (25%) • Grup B: dolor (40%) 								
Resposta	Grup A	Grup B																								
Completa	9 (45%)	8 (40%)																								
Parcial	6 (30%)	6 (35%)																								
Sense resposta	5 (25%)	6 (35%)																								

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius			Efectes adversos											
					Resposta	1r mes	2on mes												
Aktaş et al, 2015 ^[22]	N= 20 pacients amb 103 berrugues plantars tractades prèviament amb altres modalitats com crioteràpia i àcid salicílic sense èxit.	Es va injectar prèviament 0,1ml de prilocaïna i uns minuts més tard 0,2ml de vitamina D3 (7,5mg/ml).	Un màxim de 2 sessions al mes. El seguiment va ser cada setmana durant el primer mes i cada 2 setmanes des de llavors fins a 6 mesos.	<ul style="list-style-type: none"> Resposta completa: desaparició completa de la lesió Resposta parcial: no canvi en alguna de les berrugues Fallit: no resposta 	<table border="1"> <tr> <th>Resposta</th> <th>1r mes</th> <th>2on mes</th> </tr> <tr> <td>Completa</td> <td>14 (70%)</td> <td>16 (80%)</td> </tr> <tr> <td>Parcial</td> <td>3 (15%)</td> <td>1 (5%)</td> </tr> <tr> <td>Fallida</td> <td>3 (15%)</td> <td>-</td> </tr> </table>	Resposta	1r mes	2on mes	Completa	14 (70%)	16 (80%)	Parcial	3 (15%)	1 (5%)	Fallida	3 (15%)	-		<ul style="list-style-type: none"> Dolor mínim o moderat durant la injecció
Resposta	1r mes	2on mes																	
Completa	14 (70%)	16 (80%)																	
Parcial	3 (15%)	1 (5%)																	
Fallida	3 (15%)	-																	
Abd El-Magid et al, 2019 ^[23]	N=40 pacients amb berrugues plantars	<p>A. Injecció 0,3ml Vitamina D3 (2,5mg/ml)</p> <p>B. Injecció de Sulfat de zinc 2%</p>	Es van realitzar 4 sessions amb un interval de 2 setmanes. Es va fer un seguiment fins als 3 mesos posteriors a l'última sessió.	<ul style="list-style-type: none"> Completa: 100% curació Parcial: entre 50-99% de curació Mala resposta: <50% curació Sense resposta: sense millora 	<table border="1"> <tr> <th>Resposta</th> <th>Grup A</th> <th>Grup B</th> </tr> <tr> <td>Completa</td> <td>16 (80%)</td> <td>14 (70%)</td> </tr> <tr> <td>Parcial</td> <td>4 (20%)</td> <td>3 (15%)</td> </tr> <tr> <td>Mala resposta</td> <td>0 (0%)</td> <td>3 (15%)</td> </tr> </table>	Resposta	Grup A	Grup B	Completa	16 (80%)	14 (70%)	Parcial	4 (20%)	3 (15%)	Mala resposta	0 (0%)	3 (15%)		<ul style="list-style-type: none"> Grup B dolor lleu (45%), dolor moderat (55%) i hematoma (55%) Grup A: dolor lleu (5%), atacs vasovagals (40%)
Resposta	Grup A	Grup B																	
Completa	16 (80%)	14 (70%)																	
Parcial	4 (20%)	3 (15%)																	
Mala resposta	0 (0%)	3 (15%)																	

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius			Efectes adversos												
Rageh et al, 2021 ^[18]	N= 60 pacients amb berrugues plantares	A. 0,3 ml injecció intralesional de C.Albicans (concentració 1:100) B. 0,3ml vacuna MMR intralesional (0,5ml virals)	Cada 3 setmanes fins a eliminació completa o un màxim de 5 sessions. Seguiments fins a 2 mesos de l'última sessió.	<ul style="list-style-type: none"> • Completa: 100% curació • Parcial: >50% reducció de la mida • Sense resposta: <50% reducció de la mida 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Grup A</th> <th>Grup B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Completa</td> <td>24 (80,0%)</td> <td>8 (26,7%)</td> </tr> <tr> <td>Parcial</td> <td>6 (20,0%)</td> <td>6 (20%)</td> </tr> <tr> <td>Sense resposta</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>16 (53,3%)</td> </tr> </tbody> </table>			Resposta	Grup A	Grup B	Completa	24 (80,0%)	8 (26,7%)	Parcial	6 (20,0%)	6 (20%)	Sense resposta	0 (0,0%)	16 (53,3%)	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor en el dia de la injecció, envermelliment, inflamació i símptomes similars en els de la grip grup A>B
					Resposta	Grup A	Grup B													
Completa	24 (80,0%)	8 (26,7%)																		
Parcial	6 (20,0%)	6 (20%)																		
Sense resposta	0 (0,0%)	16 (53,3%)																		
<p>Nº de respostes en l'última sessió</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sessió</th> <th>Grup A</th> <th>Grup B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dos</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Tres</td> <td>6</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Quatre</td> <td>8</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Cinc</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nº de respostes completes en cada sessió</p>			Sessió	Grup A	Grup B	Dos	4	2	Tres	6	4	Quatre	8	2	Cinc	6	0			
Sessió	Grup A	Grup B																		
Dos	4	2																		
Tres	6	4																		
Quatre	8	2																		
Cinc	6	0																		

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius					Efectes adversos
Nofal et al, 2020 ^[24]	N= 152 pacients amb berrugues plantars recalcinants	A. 0,2ml Injecció intralesional de sulfat de zinc 2% B. 0,2ml Injecció de vitamina D3 (600000UI, 15mg/ml) C. 0,2ml solució 1/1000 d'antigen Càndida D. 0,2ml solució salina	Cada 3 setmanes fins a resolució o un màxim de 4 sessions. Es realitzar un seguiment cada mes durant 6 mesos.	<ul style="list-style-type: none"> • Completa: 100% curació • Parcial: 50-99% reducció de la mida • Sense resposta: 0-49% reducció de la mida 	Resposta	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor durant la injecció en quasi tots els pacients • Eritema, sensació de cremor i edema >grup A
					Completa	20 (52,7%)	34 (89,5%)	25 (65,7%)	8 (21,2%)	
					Parcial	14 (36,8%)	4 (10,5%)	12 (31,5%)	14 (36,8%)	
					Sense resposta	4 (10,5%)	0 (0,0%)	1 (2,8%)	16 (42,0%)	
					En grup B 8/10 pacients i grup C 6/8 pacients van mostrar una eliminació completa de les berrugues distants.					
Abd El-Magiud et al, 2020 ^[25]	N=10 pacients amb berrugues plantars	0,5ml Injecció de MMR (50UI)	Cada 2 setmanes fins a resolució completa o fins a un màxim de 3 sessions. Avaluació un mes després de l'última sessió.	<ul style="list-style-type: none"> • Completa: resolució completa de la lesió • Parcial: reducció de la mida i/o nombre de berrugues • Sense resposta: cap canvi 	Resposta	Resultats				<ul style="list-style-type: none"> • Dolor lleu (55%) i símptomes semblants als de la grip (15%)
					Completa	6 (60%)				
					Parcial	0 (0%)				
					Sense resposta	4 (40%)				

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius	Efectes adversos																				
Elsayed et al, 2020 ^[26]	N= 60 pacients amb berrugues plantars	S'aplica anestèsia prèviament. A. Injecció 0,1-0,3ml de PPD (5TU/0,1) B. Injecció 0,2ml Vitamina D3 (300000UI, 7,5mg/ml) C. 0,3ml de solució salina	Cada 2 setmanes (grup A i C) i 1v/mes (grup B) fins a un màxim de 3 sessions. Seguiment de cada dues setmanes durant el tractament i fins a 6 mesos de l'última sessió.	<ul style="list-style-type: none"> • Completa: reducció 100% • Parcial: 50-99% de reducció • Resposta mínima: >50% de reducció • No resposta: sense reducció 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Grup A</th> <th>Grup B</th> <th>Grup C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Completa</td> <td>10 (50%)</td> <td>14 (70%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Parcial</td> <td>2 (10%)</td> <td>4 (20%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Resposta mínima</td> <td>4 (20%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>No resposta</td> <td>4 (20%)</td> <td>2 (10%)</td> <td>20 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Després de 6 mesos no es contempla recidives.</p>	Resposta	Grup A	Grup B	Grup C	Completa	10 (50%)	14 (70%)	0 (0%)	Parcial	2 (10%)	4 (20%)	0 (0%)	Resposta mínima	4 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	No resposta	4 (20%)	2 (10%)	20 (100%)	<ul style="list-style-type: none"> • Grup A: hiperpigmentació (10%), símptomes similars a la grip (50%), dolor temporal (70%) i edema eritematós (40%) • Grup B: hiperpigmentació (10%), dolor (100%)
Resposta	Grup A	Grup B	Grup C																							
Completa	10 (50%)	14 (70%)	0 (0%)																							
Parcial	2 (10%)	4 (20%)	0 (0%)																							
Resposta mínima	4 (20%)	0 (0%)	0 (0%)																							
No resposta	4 (20%)	2 (10%)	20 (100%)																							
Vlahovic et al, 2015 ^[27]	N=80 pacients amb berrugues plantars	Injecció 0,1-0,3cm ³ antigen Càndida	El seguiment va ser d'un cop un mes després de la injecció.	<ul style="list-style-type: none"> • Aclarit: línies de la pell presents i falta de capil·lars trombosats o resolució de la hiperqueratosi • Fallit: quan no es complien les condicions anteriors 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Resultats</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aclarit</td> <td>65%</td> </tr> <tr> <td>Fallit</td> <td>35%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Resultats	Aclarit	65%	Fallit	35%	-														
Resposta	Resultats																									
Aclarit	65%																									
Fallit	35%																									

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius					Efectes adversos
					Sessió	Resultat complet	Parcial	Fallit	Recurrències	
Agius et al, 2006 ^[28]	N=138 berrugues en 47 pacients	1-3ml Bleomicina intralesional injectada amb dermojet. Es va oferir possibilitat de previ anestèsic.	1v/5 setmanes fins a un màxim de 5 dies. El seguiment va ser en intervals de 5 setmanes fins a un total de 25 setmanes.	<ul style="list-style-type: none"> • Complet • Parcial • Fallit 						<ul style="list-style-type: none"> • El dolor i els hematomes van ser comuns, cel·lulitis bacteriana (1,4%)
					1 ^a	71 (51,5%)	-	-	-	
					2 ^a	83 (61,1%)	-	-	-	
					3 ^a	102 (73,9%)	-	-	-	
					4 ^a	107 (77,5%)	-	-	-	
					5 ^a	107 (77,5%)	17 (12,3%)	8 (5,8%)	6 (4,4%)	
					Les recurrències desapareixen després de més injeccions.					
Zamiri et al, 2003 ^[29]	N=2 pacients amb berrugues plantars	Imiquimod al 5%	2v/setmana+oclusió amb film durant 12 setmanes. Seguiment fins a 8 setmanes després del final del tractament en el pacient 1 i 6 setmanes en el pacient 2.	-	100% de curació en les berrugues plantars d'ambdós pacients i sense signes de recurrència en els controls posteriors.				-	

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius					Efectes adversos	
					Resposta	1a sessió	2a sessió	3ra sessió	4a sessió		
Al-Naggar et al, 2018 ^[30]	N=60 pacients amb berrugues plantars	A. Injecció de Bleomicina intralesional (1mg/1ml) B. Microagulles amb polvorització de bleomicina tòpica (posterior oclusió durant 2 hores)	Cada 2 setmanes fins a un màxim de 4 sessions. El seguiment va ser cada 2 setmanes fins a 3 mesos després de l'última sessió.	<ul style="list-style-type: none"> • Completa: 100% resolució • Parcial: alguna berruga sense canvi • Fallit: sense canvi en cap berruga 	Resposta	1a sessió	2a sessió	3ra sessió	4a sessió	<ul style="list-style-type: none"> • Grup A: dolor (100,0%), eritema (46,7%) i edema (20,0%) • Grup B: dolor (20,0%), eritema (53,3%) i edema (16,7%) 	
					Completa	A	0 (0,0%)	5 (16,7%)	16 (%)		21 (70,0%)
						B	3 (10,0%)	17 (56,7%)	25 (83,3%)		25 (83,3%)
					Parcial	A	18 (60,0%)	15 (50%)	14 (46,7%)		9 (30,0%)
						B	21 (70,0%)	13 (%)	5 (16,7%)		5 (16,7%)
					Fallit	A	12 (40,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)
B	6 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)							
Amer et al, 1987 ^[31]	N= 52 berrugues plantars	A. 0,1-0,2ml de bleomicina B. Injecció solució salina	1 injecció cada 2 setmanes. Avaluació 8 setmanes després de la primera injecció.	<ul style="list-style-type: none"> • Complet • Parcial • Fallit 	Resposta	Grup A	Grup B	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor i eritema en grup A 			
					Nº berrugues	42	10				
					Complet	20	0				
					Parcial	8	1				
					Fallit	14	9				

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius	Efectes adversos																		
Barkat et al, 2018 ^[32]	N=46 pacients amb berrugues plantars	A. 0,2-1ml Bleomicina intralesional 1mg/ml B. Solució salina via intralesional	Cada 2 setmanes amb un màxim de 4 sessions. El seguiment va ser de 3 mesos després de l'última sessió.	<ul style="list-style-type: none"> 0: sense resposta 1: pacients amb millora clínica i disminució mida de la berruga 2: desaparició de les berrugues però l'examen dermatoscòpia mostra restes de berruga 3: desaparició tant dermatoscòpicament com clínicament dues setmanes després de la sessió 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Grup A</th> <th>Grup B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº</td> <td>26</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>18 (69,3%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5 (19,2%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2 (7,7%)</td> <td>1 (5,0%)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1 (3,8%)</td> <td>19 (95,0%)</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Grup A	Grup B	Nº	26	20	3	18 (69,3%)	0 (0,0%)	2	5 (19,2%)	0 (0,0%)	1	2 (7,7%)	1 (5,0%)	0	1 (3,8%)	19 (95,0%)	<ul style="list-style-type: none"> Grup A: dolor local
Resposta	Grup A	Grup B																						
Nº	26	20																						
3	18 (69,3%)	0 (0,0%)																						
2	5 (19,2%)	0 (0,0%)																						
1	2 (7,7%)	1 (5,0%)																						
0	1 (3,8%)	19 (95,0%)																						
Shumer et al, 1983 ^[33]	N= 73 berrugues plantars	A. 0,2-0,5ml Bleomicina intralesional B. Solució salina	1 injecció cada 2 setmanes.	-	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Sessió</th> <th>Grup A</th> <th>Grup B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº</td> <td>60</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>1a</td> <td>30 (50%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>37 (60%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table>	Sessió	Grup A	Grup B	Nº	60	13	1a	30 (50%)	0 (0%)	2a	37 (60%)	0 (0%)	<ul style="list-style-type: none"> Dolor, inflamació i eritema 						
Sessió	Grup A	Grup B																						
Nº	60	13																						
1a	30 (50%)	0 (0%)																						
2a	37 (60%)	0 (0%)																						

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius				Efectes adversos
Crowin et al, 1986 ^[34]	N=100 pacients amb berrugues plantars	A. 0,1ml d'injecció de INF alfa-2 (10 ⁶ UI) B. 0,1ml d'injecció de INF alfa-2 (10 ⁵ UI) C. Placebo	3v/setmana durant 3 setmanes. Seguiment va ser de 12 setmanes.	<ul style="list-style-type: none"> • Curat • Millora • Millora moderada • Millora lleu • Sense canvis • Exacerbació 	Resposta	Grup A	Grup B	Grup C	<ul style="list-style-type: none"> • Grup A: dolor local (39%) • Grup B: dolor local (28%) • Grup C: dolor local (26%)
					Nº	30	32	38	
					Curat	4 (13,3%)	7 (21,9%)	8 (21,1%)	
					Millora	10 (33,3%)	5 (15,6%)	3 (7,9%)	
					Millora moderada	5 (16,7%)	4 (12,5%)	4 (10,4%)	
					Millora lleu	4 (13,3%)	9 (28,1%)	6 (15,8%)	
					Sense canvis	5 (16,7%)	7 (21,9%)	15 (39,5%)	
					Exacerbació	2 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (5,3%)	

Autors	Mostra	Tractament	Temps de tractament	Avaluació de la resposta	Resultats significatius				Efectes adversos
					Resposta	Resultats			
Saoji et al, 2016 ^[35]	N= 12 pacients amb berrugues plantars	2,5-25 TU de PPD	4 sessions en un interval de 2 setmanes. Seguiment d'un mes després de l'última sessió i una trucada/visita 6 mesos després.	<ul style="list-style-type: none"> Respost: eliminació total de la lesió No respost: aclariment parcial o nul de la lesió 	Resposta	Resultats			<ul style="list-style-type: none"> Lleugera vermellor i inflamació en el lloc de la injecció, febre baixa i dolor corporal.
					Respost	10 (83%)			
					No respost	2 (17%)			
Gamil et al, 2019 ^[36]	N= 54 pacients amb berrugues plantars	A. 0,2-0,5 ml fenotip de microagulles amb bleomicina tòpica 0,1% B. <2ml Bleomicina intralesional 0,1%, prèviament injecció de lidocaïna al 2% C. Solució salina	Grup A cada 2 setmanes, grup B cada 3 setmanes i grup C fins a un màxim de 4 setmanes. Seguiment de 6 mesos després de la finalització del tractament	<ul style="list-style-type: none"> Completa: desaparició de les berrugues i retorn normal de les línies de la pell sense recurrències Parcial: reducció del 50-99% de la mida de les berrugues Sense resposta: 0-49% de disminució de la mida de les berrugues 	Resposta	Grup A	Grup B	Grup C	<ul style="list-style-type: none"> Grup A: hiperpigmentació lleu (11,1%) Grup B: eritema i edema en el lloc de la injecció (55,5%), ampolles hemorràgiques (33,3%), hiperpigmentació lleu (16,67%), pruit plantar (5,5%) i infecció local (5,5%) Dolor grup A>grup B
					Completa	16 (88,9%)	15 (83,3%)	1 (5,6%)	
					Parcial	2 (11,1%)	3 (16,7%)	2 (11,1%)	
					Sense resposta	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (83,3%)	

PPD: Difenilciclopropenona, MMR: Measles Mups Rubella

Taula 2: resum dels resultats del articles seleccionats

DISCUSSIÓ

Les berrugues plantars són un gran repte i un gran motiu de frustració per als professionals i pacients, ja que cap tractament és completament efectiu en tots els casos. Els tractaments immunomoduladors podrien ser un dels tractaments d'elecció aconseguint-los aplicar a tots els tipus de berrugues, obtenint resultats exitosos i evitant recurrències.

Aquesta revisió ha sigut realitzada amb la finalitat de poder comparar els diferents tractaments immunomoduladors i valorar l'efectivitat d'aquesta teràpia.

En els estudis analitzats sobre tractaments immunomoduladors s'han utilitzat diferents tipus de medicaments. Dels 19 articles inclosos a l'estudi, 11 han sigut sobre immunoteràpia^[17, 18, 20-27, 35], 6 tracten amb Bleomicina^[28, 30-33, 36], un ha aplicat l'imiquimod^[29] i un altre l'interferó^[34]. Dins de la immunoteràpia es troben tractaments amb Sulfat de Zinc intralesional 2%^[20,23,24], Vitamina D intralesional^[17,20-24,26], Antigen Càndida intralesional^[17,18, 21,24,27], vacuna de MMR intralesional^[18,25] i injecció de PPD^[26,35]. En els articles sobre Bleomicina es pot trobar com a Bleomicina intralesional^[28,30-33,36] i com a microagulles polvoritzades amb Bleomicina tòpica^[30,36]. L'Imiquimod^[29] es presenta en format tòpic i l'interferó intralesional^[34].

En tots els articles ^[17,18,20-36] s'ha obtingut una taxa favorable pel que fa a la curació de les berrugues plantars. L'estudi de Nofal et al.^[24] ha sigut el de major percentatge, amb un 89,9% de curació amb antígen de vitamina D, en canvi, l'estudi de Crowin et al.^[34] ha sigut el de menor taxa amb un 13,3% amb l'INF alfa-2.

En 9 ^[17,20, 24, 26, 31-34, 36] dels articles, es comparen els tractaments immunomoduladors amb una solució salina/placebo. Vuit d'aquests articles presenten una taxa més elevada de curació respecte a la solució salina/placebo ^[17, 20, 24, 26, 31-33, 36], exceptuant l'article de Crowin et al.^[34] on els dos estudis comparatius donen resultats igual i inferior als resultats del placebo, fet que ens pot indicar que l'interferó alfa-2 podria no ser un tractament d'elecció per aquest tipus de lesions o que s'hauria d'estudiar en altres condicions.

Respecte al tractament amb Zinc intralesional 2%, els estudis de Sayed et al.^[20] i Abd El-Magid et al.^[23] mostren taxes de curació majors del 70,0%, en canvi, l'estudi del Nofal

et al.^[24] la taxa és del 52,7%. Aquesta diferència podria ser deguda al fet que Sayed et al.^[20] i Abd El-Magid et al.^[23] administren una injecció cada dues setmanes, en canvi, Nofal et al.^[24] ho fa cada tres.

En el tractament amb vitamina D, els articles de Fathy et al.^[17], Aktaş et al.^[22], Abd El-Magid et al.^[23], Nofal et al.^[24] i Elsayed et al.^[26] la taxa de curació és igual o major al 70,0%, mentre que en els articles de Sayed et al.^[20] i Abd-Elmonem et al.^[21] és de 62,9% i 40,0% respectivament. El temps de seguiment de Sayed et al.^[20], Abd-Elmonem et al.^[21] i Abd El-Magid et al.^[25] ha sigut inferior al dels altres, això ens podria fer pensar que un seguiment més extens hauria pogut variar la taxa de curació.

En els resultats sobre el tractament amb Càndida Albicans, en l'article de Rageh et al.^[18], es presenta una taxa del 80,0%, el de Nofal et al.^[24] 65,7%, Vlahovic et al.^[27] 65,0%, Abd-Elmonem et al.^[21] 45,0% i el de Fathy et al.^[17] 25,0%. Aquesta variabilitat podria estar relacionada amb quantitat d'antigen injectat.

Analitzant els resultats de la vacuna MMR, en l'estudi de Rageh et al.^[18] s'obté una taxa de 26,7% i en el d'Abd El-Maguid et al.^[25] una de 60,0%. Al primer la quantitat de medicament és de 0,3 ml i es realitza una injecció cada tres setmanes mentre que al segon és de 0,5 i la injecció és cada dues setmanes. Pel que una major quantitat de medicament amb menys interval de temps entre injecció, ens donaria millors resultats.

En la injecció de PPD l'estudi d'Elsayed et al.^[26] assoleix un 50% de curació mentre que el de Saoji et al.^[35] és del 83%. De tota manera, l'estudi d'Elsayed et al.^[26] es realitzen fins a un màxim de 3 sessions, en canvi, Saoji et al.^[35] n'efectua fins a quatre.

En la utilització de la Bleomicina, els articles d'Agius et al.^[28], Al Naggar et al.^[30] i Gemil et al.^[36], les taxes de curació han sigut majors al 70,0% tant la Bleomicina intralesional com la tòpica, donant millor resultat aquesta última. En canvi, en l'article de Bakat et al.^[32], Shummer et al.^[33] i Amer et al.^[31] els resultats han estat inferior donant un 69,3%, 60,0/ i 47,0% respectivament, que podria deure's a una menor quantitat de tractament subministrada respecte als altres articles.

Pel que fa a la taxa de curació, la vitamina D intralesional, la Bleomicina tòpica i l'imiquimod podrien ser dels tractaments amb millors resultats. Malgrat això, si analitzem cada tractament individualment en particular, obtenim taxes molt diferents en cada un dels articles, degut probablement, als diferents paràmetres utilitzats en cada un dels

estudis. Per aquest mateix motiu, no es pot concloure que un tractament tingui més taxa de curació que un altre sense realitzar estudis amb les mateixes condicions. Per altra banda, s'ha de tenir en compte que de l'imiquimod només se n'ha obtingut un article i amb dos únics pacients pel que també s'haurien de realitzar més estudis al respecte.

Tal com es mostra en els estudis seleccionats sobre els tractaments immunomoduladors, es veu una efectivitat sobre la taxa de curació de les berrugues plantars, això ens podria indicar que aquests tractaments són efectius en aquests tipus de lesions. Tot i això, s'ha de tenir en compte que als articles seleccionats no hi ha constància d'una alta evidència científica. A més a més, aquests resultats presenten taxes de curació molt variades que podrien ser degudes als diferents paràmetres en els quals s'han dut a terme els estudis, tal com les diferents quantitats de medicaments administrades, l'interval d'administració del medicament, la durada del tractament/seguiment o el número de mostra.

Analitzant els efectes adversos, són escassos i poc agressius. No obstant, el dolor i l'eritema han estat de la simptomatologia més comuna, sent presents en gairebé tots els estudis. Els símptomes similars als de la grip, únicament s'han produït en els estudis realitzats amb vacunes MMR i PPD i en dos dels realitzats amb antigen Càndida.^[18, 21] L'edema, la inflamació, la hiperpigmentació, l'hematoma i la infecció han sigut altres símptomes menys recurrents. En l'estudi d'El-Magid et al.^[23], la vitamina D ha sigut l'únic cas que s'ha produït un atac vasovagal.

En referència a les limitacions que s'ha trobat en la realització d'aquest estudi són el fet que existeix poca bibliografia que es centri exclusivament en tractaments immunomoduladors aplicats en berrugues de tipus plantar i que aquests manquen d'evidència científica. Una altra limitació important, és el fet que tots els articles utilitzen una metodologia molt diferent, ja sigui en número de mostra, una quantitat de medicament major o menor amb diferents intervals d'administració o un temps de durada del tractament/seguiment més llarg o curt. Tots aquests factors provoquen que els resultats obtinguts siguin molt variats, i conseqüentment, dificulta una comparació entre ells.

Per aquests motius, seria crucial i de gran interès realitzar noves línies d'estudi amb paràmetres més similars i grups controls per tal de poder garantir una evidència i un rigor científic. Tanmateix, tot i que la majoria d'autors exposin els tractaments com a efectius per a les berrugues plantars, s'ha de tenir present l'absència de publicacions d'alta evidència. Finalment, trobem que l'eritema i el dolor han estat presents en tots els estudis duts a terme pel que considerem que s'hauria d'aplicar mitjans per evitar-los i també intentar reduir la resta d'efectes adversos produïts per aquest tipus de teràpia.

CONCLUSIONS

1. Analitzats els diferents tractaments immunomoduladors, no es pot concloure que un tractament immunomodulador sigui millor que l'altre, ja que s'han obtingut resultats molt variats. Tot i això, la vitamina D intralesional, la Bleomicina tòpica i l'imiquimod han donat taxes de curació més elevades que els altres tractaments. També cal determinar que, tot i que les diferents teràpies no presenten molts efectes adversos i que aquests no solen ser molt agressius, el dolor i l'eritema estan presents en tots ells. Per tot això, seria necessari la realització de noves línies d'estudi amb paràmetres més similars entre ells, grup control i una millora pel que fa a la simptomatologia causada per aquests tractaments.
2. Els tractaments immunomoduladors són eficaços per al tractament de les berrugues plantars, ja que, en la majoria dels casos, ajuden a fer desaparèixer o a disminuir la mida d'aquest tipus de lesions. Per tant, podria ser un tractament d'elecció amb pocs efectes adversos.

BIBLIOGRAFIA

- [1] García-Oreja S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, García-Morales E, Sanz-Corbalán I, Lázaro Martínez JL. Topical treatment for plantar warts: A systematic review. *Dermatologic Therapy* 2021;34. <https://doi.org/10.1111/dth.14621>.
- [2] De Planell i Mas E. Verrugas plantares: caracterización de los virus causales y aplicación del láser 1064 nm a su tratamiento, tesis doctoral, Universitat de Barcelona, 2016.
- [3] Fernández Domínguez H, Mosquera Fernández A, Benigno Monteagudo S. Revisión bibliográfica de los tratamientos de la verruga plantar. *Revista española de podología*. 2014; 25(4):138-141.
- [4] Jordan Witchev D, Brianne Witchev N, Roth-Kauffman MM, Kevin Kauffman M. Plantar warts: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Journal of the American Osteopathic Association* 2018;118:92–105. <https://doi.org/10.7556/JAOA.2018.024/PDF>.
- [5] Sanabria Negrín JG. Virus del Papiloma humano. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar Del Río* 2009;13:168–87.
- [6] Aganzo-López FJ, Grima-Barbero JM, Marrón-Moya SE, Tomás-Aragonés L. Correlación clínico-patológica en cirugía menor en un área de salud rural. *Semergen* 2013;39:12–7. <https://doi.org/10.1016/j.semerng.2012.04.019>.
- [7] Vlahovic TC, Khan MT. The Human Papillomavirus and Its Role in Plantar Warts: A Comprehensive Review of Diagnosis and Management. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 2016;33:337–53. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2016.02.003>.
- [8] Alcalá Sanz J, Aranda Bolívar Y. Cantaridina. Revisión bibliográfica como tratamiento de las verrugas plantares. *Revista española de podología*. 2011; 22(3); 107-111.
- [9] Borovoy MA, Borovoy M, Elson LM, Sage M. Flashlamp pulsed dye laser (585 nm). Treatment of resistant verrucae. *J Am Podiatr Med Assoc* 1996;86:547–50. <https://doi.org/10.7547/87507315-86-11-547>.
- [10] García CL, Acar M. Impacto de la adherencia en la efectividad de candidina intralesional vs ácido salicílico tópico al 27% en el tratamiento de las verrugas vulgares. *Cent Dermatol Pascua*. 2009; 18: 5-17.
- [11] Depeursinge A, Racoceanu D, Iavindrasana J, Cohen G, Platon A, Poletti P-A, et al. Fusing Visual and Clinical Information for Lung Tissue Classification in HRCT Data. *Artificial Intelligence in Medicine* 2010;50: 13-21. <https://doi.org/10.1016/j>.

- [12] Gómez Ortiz S, Gómez Facundo S. Guía farmacológica de utilización en podología 2010. Barcelona: Nexus medica Editores S.L. 2016
- [13] García-Hernández M, Guerrero-Ramírez G, Catro-Corona MA, Medina-de-la-Garza CE. Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa. 2009.
- [14] Acosta Altamirano G, Guadalupe Frías De León M, del Rocío Reyes-Montes M, Solís P, del Rocío Acosta Reyes M. Inmunomoduladores y enfermedades bucodentales. *Rev Hosp Jua Mex* 2011;78:107–11.
- [15] Castro Salgado N. Nuevos medicamentos con aplicación en dermatología. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2001; 9.
- [16] Rodríguez JV, Dorado P, Plasencia H, De J. Evidencias científicas de la utilización de fármacos citostáticos en el tratamiento de verrugas plantares en podología. 2015.
- [17] 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;32. <https://doi.org/10.1111/dth.12997>.
- [18] Rageh RM, Hewedy ESS, Hegab DS. Intralesional injection of candida albicans antigen versus measles, mumps, and rubella vaccine for treatment of plantar warts. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica* 2021;30:1–5. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2021.1>.
- [19] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, AIoannidis JP, et al. The PRiSMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>.
- [20] El Sayed MH, Sayed FS, Afify AA. Intralesional zinc sulfate 2% vs intralesional vitamin D in plantar warts: A clinicodermoscopic study. *Dermatol Ther* 2020;33. <https://doi.org/10.1111/DTH.13308>.
- [21] Abdelaal MA, Abdelaziz HM, Ahmed KA, Elsaie ML. Comparative Study of Intralesional Vitamin D3 Injection and Candida Albicans Antigen in Treating Plantar Warts. *J Drugs Dermatol* 2021;20:546–9. <https://doi.org/10.36849/JDD.5264>.
- [22] Aktaş H, Ergin C, Demir B, Ekiz Ö. Intralesional Vitamin D Injection May Be an Effective Treatment Option for Warts. *J Cutan Med Surg* 2016;20:118–22. <https://doi.org/10.1177/1203475415602841>.
- [23] Abd El-Magid WM, Nada EEA, Mossa RA. Intralesional injection of vitamin D3 versus zinc sulfate 2% in treatment of plantar warts: a comparative study. *J Dermatolog Treat* 2021;32:355–60. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1656326>.

- [24] Nofal A, Albalat W, Ismail A, Khattab FM. Immunotherapeutic modalities for the treatment of recalcitrant plantar warts: a comparative study. *J Dermatolog Treat* 2020;1–6. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1789540>.
- [25] Abd El-Magiud EM, Abd El-Samea GM, Gaber HD. Intralesional injection of measles, mumps, and rubella vaccine versus cryotherapy in treatment of warts: A randomized controlled trial. *Dermatologic Therapy* 2020;33. <https://doi.org/10.1111/DTH.13257>.
- [26] Elsayed Ghaly N, El-Ashmawy AA, Abou Zeid M, Engi ES. Efficacy and safety of intralesional injection of vitamin D 3 versus tuberculin PPD in the treatment of plantar warts: A comparative controlled study. *J Cosmet Dermatol* 2021;20:1231–40. <https://doi.org/10.1111/JOCD.13712>.
- [27] Vlahovic TC, Spadone S, Dunn SP, Fussell T, Hersh I, Green T, et al. *Candida albicans* Immunotherapy for Verrucae Plantaris. *J Am Podiatr Med Assoc* 2015;105:395–400. <https://doi.org/10.7547/14-062>.
- [28] Agius E, Mooney JM, Bezzina AC, Yu RC. Dermojet delivery of bleomycin for the treatment of recalcitrant plantar warts. *J Dermatolog Treat* 2006;17:112–6. <https://doi.org/10.1080/09546630600621987>.
- [29] Zamiri M, Gupta G. Plantar warts treated with an immune response modifier: a report of two cases. *Clinical and Experimental Dermatology* 2003;28:45–7. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2230.28.S1.15.X>.
- [30] Al-Naggar MR, Al-Adl AS, Rabie AR, Abdelkhalk MR, Elsaie ML. Intralesional bleomycin injection vs microneedling-assisted topical bleomycin spraying in treatment of plantar warts. *J Cosmet Dermatol* 2019;18:124–8. <https://doi.org/10.1111/JOCD.12537>.
- [31] Amer M, Diab N, Ramadan A, Galal A, Salem A. Therapeutic evaluation for intralesional injection of bleomycin sulfate in 143 resistant warts. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1313–6. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(88\)70140-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(88)70140-1).
- [32] Barkat MT, Abdel-Aziz RTA, Mohamed MS. Evaluation of intralesional injection of bleomycin in the treatment of plantar warts: clinical and dermoscopic evaluation. *Int J Dermatol* 2018;57:1533–7. <https://doi.org/10.1111/IJD.14092>.
- [33] Shumer SM, O’Keefe EJ. Bleomycin in the treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:91–6. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(83\)70112-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(83)70112-X).
- [34] Ahn SW, Seo SJ, Hong CK. Intralesional Recombinant Alpha-2a Interferon for the Treatment of Patients With Verruca. *Annals of Dermatology* 2000;12:155–9. <https://doi.org/10.5021/AD.2000.12.3.155>.
- [35] Saoji V, Lade NR, Gadegone R, Bhat A. Immunotherapy using purified protein derivative in the treatment of warts: An open uncontrolled trial. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2016;82:42–6. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.171650>.

- [36] Gamil HD, Nasr MM, Khattab FM, Ibrahim AM. Combined therapy of plantar warts with topical bleomycin and microneedling: a comparative controlled study. *J Dermatolog Treat* 2020;31:235–40.
<https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1612837>.

AGRAÏMENTS

Voldria expressar el meu agraïment, en primer lloc, a la meva professora Francisca Uribe Agüera per haver compartit amb mi els seus coneixements i per la seva gran dedicació, paciència i motivació.

Als meus familiars, per haver-me donat suport en tot moment i ajudar-me a tirar endavant.

Al meu company d'universitat, Sergi Lambea per totes les hores de companyia a la biblioteca i pels consells.

Gràcies a tots per fer possible aquest treball final de grau.