

TERAPIA FOTODINÁMICA CON METILAMINOLEVULINATO: UNA ALTERNATIVA EN VERRUGAS RECALCITRANTES

Zulay Rivera ¹, Ingrid Rivera ², Lucibel Crespo ², Olga Zerpa ¹, Susana Misticone ¹

RESUMEN: *El tratamiento de las verrugas recalcitrantes causadas por la infección con el virus del papiloma humano constituye aún un reto terapéutico. Objetivo: Evaluar la eficacia y efectos adversos de la Terapia Fotodinámica con Metilaminolevulinato en pacientes con verrugas recalcitrantes. Métodos: Se trataron diecinueve pacientes (9 hombres, 10 mujeres), edad media 27,5 años. Posterior a la limpieza de las lesiones se practicó curetaje de la pared hasta visualizar los vasos sanguíneos. Se aplicó 1 gramo de metilaminolevulinato en crema, se ocluyó toda la lesión con papel plástico (polietileno) y papel de aluminio durante 4 horas. Se removió la crema remanente y bajo protección ocular se expuso la lesión a lámpara Aktelite® en áreas rectangulares de 20 cm de largo durante 9 minutos, con una dosis total de 37 joules/cm². Durante ese lapso se roció el área tratada con agua termal. Resultados: De los pacientes tratados 36.8 % presentaron verrugas en plantas, 31.5% presento en palmas, 21 % presentaron verrugas periungueales y 10,5 % en tronco o muslo de la pierna. La terapia fue eficaz en el 89% de los pacientes, independientemente de la localización de las lesiones y de su presentación clínica. La intensidad del dolor inmediato se redujo significativamente ($p < 0.0001$) a las 48 post tratamiento. El 63% no presentó ninguna limitación funcional posterior al tratamiento. Conclusión: la Terapia Fotodinámica con Metilaminolevulinato es una opción terapéutica, segura, bien tolerada y perdurable en el tiempo para las verrugas recalcitrantes, pudiéndose usar sin complicaciones en el consultorio.*

Palabras clave: *verrugas recalcitrantes, terapia fotodinámica, metilaminolevulinato, VPH*

ABSTRACT: *Treatment of recalcitrant warts caused by infection with the human papillomavirus is still a therapeutic challenge. Objective: To evaluate the safety, efficacy and side effects of photodynamic therapy with methyl aminolevulinato in patients with recalcitrant warts. Methods: After cleaning with antiseptics curettage of the wall to visualize blood vessels was performed. About 1 g of cream methyl aminolevulinato was applied and the entire lesion was covered (4hrs) with plastic wrap (polyethylene) and aluminum foil.*

The remaining cream was removed. Then under eye protection, the lesion was exposed to an Aktelite® lamp (rectangular areas of 20 cm long) for 9 minutes, with a total dose of 37 joules / cm². During treatment the treated area was sprayed with thermal water. Results: Nineteen patients (9 men and 10 women, mean age 27.5 years) were evaluated. The most common clinical presentation corresponded to common warts followed by palm warts. It was observed that 36.8% of patients had warts on plants, 31.5% in palms, 21% had periungual warts and 10.5% in trunk or legs. The therapy was effective (89%) regardless of the location or clinical presentation of the lesions. Immediate pain intensity was significantly reduced ($p < 0.0001$) at 48 hrs post treatment. 63% did not manifest any post-treatment functional limitation. Conclusion: Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate is a well tolerated therapeutic choice for recalcitrant warts which can be used smoothly in the office.

Key words: *recalcitrant warts, photodynamic therapy, methyl aminolevulinate, HPV.*

1. Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna y Dermatología. Sección de Dermatología del Instituto de Biomedicina de la Universidad Central de Venezuela. Unidad Médico Estética Láser: UNIMEL. Caracas, Venezuela.

2. Médico Cirujano. Especialista en Pediatría y Dermatología. Sección de Dermatología del Instituto de Biomedicina de la Universidad Central de Venezuela. Unidad Médico Estética Láser: UNIMEL. Caracas, Venezuela.

Recibido: 27-02-19

Aprobado: 29-04-19

INTRODUCCIÓN

Las verrugas cutáneas causadas por el virus del papiloma humano (VPH) constituyen un motivo de consulta frecuente en los servicios de dermatología. Estos agentes conforman un grupo de virus ADN de aproximadamente 100 genotipos, pertenecientes a la familia de los *Papillomaviridae*^{1,2}. Sobre la piel, el VPH causa verrugas que constituyen lesiones cutáneas comunes, benignas y por lo general limitadas^{1,2}. La verruga vulgar común se relaciona en mayor frecuencia con los VPH1, VPH2, VPH4 y VPH27. El VPH57 también suele causar múltiples verrugas cutáneas². Las verrugas

TERAPIA FOTODINÁMICA CON METILAMINOLEVULINATO: UNA ALTERNATIVA EN VERRUGAS RECALCITRANTES.

virales representan un estigma social en especial aquellas que se localizan a nivel facial y en manos, además están relacionadas con limitación funcional y dolor particularmente en pacientes en donde la verruga se localiza en la región plantar o periungueal ². Los tratamientos convencionales tópicos por lo general tienen como objetivo la destrucción de las células virales. Se incluyen agentes queratolíticos, la crioterapia, electrocirugía, y agentes antimitóticos (podofilina, bleomicina, retinoides), terapia con inmunomoduladores tópicos y cirugía láser ^{3,4}. Sin embargo, a pesar de la disposición de estas modalidades de tratamiento, algunas verrugas continúan siendo recalcitrantes ^{3,4}. La elección de la terapia puede depender de factores como la ubicación de la verruga, el tipo de tratamiento disponible, el costo, la facilidad de uso del tratamiento, el dolor, la estética y la preferencia del paciente. La terapia fotodinámica (TFD) ha sido utilizada previamente en el tratamiento de verrugas cutáneas ⁵⁻⁸. El fotosensibilizador más utilizado hasta ahora ha sido el ácido 5-

aminolevulínico (ALA), el cual es un precursor de la Protoporfirina IX (PpIX) ⁹. Cuando se aplica una gran cantidad en la piel, el ALA penetra hasta el tejido subyacente, lo que produce un aumento temporal de la PpIX. La acumulación de PpIX en algunos tipos de células es la base del uso clínico de ALA en la TFD ⁹⁻¹⁰. Las porfirinas tienen la propiedad de excitarse cuando sobre su superficie incide radiación electromagnética de ciertas longitudes de ondas haciendo que sus electrones pasen de un nivel energético a otro con mayor energía, transmitiendo su energía a otras moléculas con enlaces apropiados para la producción de oxígeno monoatómico y de radicales libres capaces de dañar el tejido infectado con el virus. Una ventaja considerable del ALA aplicado de forma tópica es que la fotosensibilización cutánea se limita a la zona tratada y dura solo unos días (aproximadamente 48 horas) ⁹⁻¹⁰. La efectividad de la TFD-ALA en el tratamiento de lesiones cutáneas causadas por el virus del papiloma ha sido reportada ¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, debido a que el ALA es una

molécula hidrofílica y con bajo poder de penetración a través de las barreras biológicas como el estrato córneo es necesario aplicar dosis altas de 5-ALA y tiempos largos de aplicación para alcanzar niveles clínicamente relevantes de PpIX. Esta limitación puede ser superada con el uso de su éster metílico, 5 aminolevulinato de metilo clorhidrato (MAL) que es más lipofílico que el ácido y por lo tanto presenta mayor penetración tisular, requiriéndose menores dosis de aplicación, además su eliminación de la piel es más rápida, lo que implica un menor riesgo de efectos secundarios ¹⁵. La TFD con MAL es mejor tolerada por los pacientes por producir menor dolor durante la exposición luminosa, lo cual se ha sugerido que pueda ser secundario a que el ALA, a diferencia del MAL, es transportado por los receptores de ácido aminobutírico dentro de las terminaciones nerviosas de las áreas tratadas ¹⁵. Por otra parte, el uso del MAL en patologías de tipo verrugoso en donde se observa un aumento del grosor de la piel podría ser más adecuado al

facilitar una mejor penetración de la sustancia en la piel.

METODOS

Muestra

Se evaluaron y trataron 19 pacientes con diagnóstico de verruga vírica recalcitrante que acudieron a la Consulta de Dermatología del Instituto de Biomedicina y de la Unidad Médica Láser (UNIMEL) en la ciudad de Caracas, Venezuela en el periodo de Septiembre 2008-2013. Con la finalidad de minimizar los sesgos se establecieron los siguientes criterios de inclusión: participaron en el estudio todos los pacientes con historia clínica de verrugas víricas recalcitrantes (más de 12 meses de evolución), quienes habían recibido múltiples tratamientos (ácido salicílico, crioterapia, dinitroclorobenceno) sin éxito. Los pacientes se encontraban sin tratamiento durante 1 mes previo a la primera sesión de TFD. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: embarazo, lactancia materna, inmunosupresión, historia de fotosensibilidad, enfermedad vascular

TERAPIA FOTODINÁMICA CON METILAMINOLEVULINATO: UNA ALTERNATIVA EN VERRUGAS RECALCITRANTES.

o de colágeno. El consentimiento informado por escrito fue obtenido de todos los pacientes. En el caso de los menores 18 años, el consentimiento, así como el tratamiento fue autorizado por el representante legal en cada caso.

Evaluación clínica

Se realizaron las historias clínicas y examen físico de acuerdo a estándares aprobados por la Sociedad Venezolana de Dermatología, haciendo énfasis en los aspectos clínicos fundamentales para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento tales como edad, sexo, fototipo de Fitzpatrick, localización de las lesiones, eficacia de tratamientos anteriores, número de lesiones, número de sesiones, intensidad del dolor, características del dolor, eritema lesional, limitación funcional, tiempo de curación de las lesiones.

Preparación de la lesión y aplicación de TDF-MAL

Las verrugas virales identificadas para tratamiento se limpiaron con antiséptico (alcohol isopropílico) luego se procedió a realizar curetaje

de la pared con una hojilla de bisturí número 15 hasta la visualizar los vasos sanguíneos. Se aplicó 1 g de la crema MAL (contenido 168 mg/MAL, empacada en tubo de aluminio conteniendo 2 g de crema). Posteriormente se ocluyó toda la lesión con papel plástico (polietileno) y sobre el mismo papel de aluminio durante 4 horas. Se removió la crema remanente y bajo protección ocular se expuso la lesión a la lámpara Aktilite® en áreas rectangulares de 20 cm de largo aproximadamente. El tiempo de iluminación fue de 9 minutos, con una dosis total de 37 joules/cm² y durante ese lapso se roció el área tratada con agua termal. Los cuidados posteriores a la sesión de TFD-MAL, indicados a los pacientes del estudio, consistieron en uso de protector solar con aplicación cada 4 horas, así como agentes cicatrizantes y de regeneración tisular por 7 días, compresas de hielo y/o agua termal en áreas tratadas y analgésicos de ser necesario, además se recomendó evitar la exposición solar. Todos los pacientes fueron sometidos a 1 sesión semanal durante 3 semanas. La respuesta fue

evaluada al mes, en el caso de observarse curación completa se dio por finalizado el tratamiento, en los casos en que fue incompleta se continuó 1 sesión semanal por 3 semanas más hasta completar 6 sesiones, luego de este período se examinaron las lesiones y en el caso de no estar curadas se consideró un fracaso terapéutico. La consulta de Dermatología en el Instituto de Biomedicina y en UNIMEL fue gratuita y la crema MAL junto con la lámpara Akilite fue una donación de Laboratorios Galderma (Galderma, Venezuela SA).

Evaluación de la eficacia terapéutica

Las lesiones fueron revisadas por el mismo evaluador al inicio del estudio, y después de cada sesión de tratamiento, a las 48 horas después de haber aplicado el tratamiento y luego a las 4, 8 semanas y 1 año posterior a la última sesión de TFD para determinar la respuesta y los efectos adversos. Se tomaron fotografías digitales antes del tratamiento y en cada visita. Las verrugas se consideraron curadas por

completo cuando la piel se encontró libre de lesiones queratósicas.

Se evaluaron los efectos adversos, incluida la presencia o no de dolor utilizando la Escala Análoga Visual (EAV), la cual consiste en una línea recta, habitualmente de 10 cm de longitud, con las leyendas "SIN DOLOR" y "DOLOR MAXIMO" en cada extremo ¹⁶. Se realizaron mediciones a horarios fijos marcando la diferencia entre el dolor inicial y el medido, a las 48 horas. Además, se valoraron las características del dolor (dolor local o difuso, superficial o profundo, urente, punzante), así como el grado de eritema lesional, por medio de una escala con 4 items, el 1° sin eritema y el 4° eritema severo. Se evaluó la limitación funcional medida a través de la dificultad para realizar actividades de la vida diaria tales como las actividades básicas (ABVD) o actividades instrumentales (AIVD), ambas variables se consideraron dicotómicas: con dificultad para realizar al menos una de las actividades o sin dificultades. Estas variables se reportaron inmediatamente concluida cada

sesión y a las 48 horas posterior al tratamiento, promediándose en cada individuo.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico de los resultados utilizando la prueba de Chi cuadrado o Fischer's Exact Test. Para ello, se empleó el programa GraphPad Prism versión 5 (GraphPad Software Inc, San Diego California, EUA)

RESULTADOS

Se evaluó un total de 19 pacientes que acudieron a la Consulta Dermatológica del Instituto de Biomedicina y de UNIMEL en Caracas, Venezuela y que cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos. En la Tabla 1 se describe las características de los pacientes evaluados. El rango de edades fue de 14 a 62 años con una media de 27,5 años en donde 52% de los casos correspondieron a pacientes del sexo femenino y 47 % correspondieron a edades comprendidas entre los 10 y 19 años.

El fototipo (según la escala *Fitzpatrick*) más frecuente fue el III seguido del IV. La presentación clínica más frecuente corresponde a verrugas vulgares seguida por las verrugas en palmas (Tabla 1).

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el fototipo y la localización de las lesiones ($p=0.113$), así como tampoco entre el sexo y la localización de las lesiones ($p=0.369$).

En cuanto al dolor experimentado durante el tratamiento, 26% de los pacientes refirieron dolor urente, 25% experimentaron dolor profundo y 20% dolor superficial. La intensidad del dolor, de acuerdo a la escala de EAV, disminuyó significativamente ($p=0.018$) a las 48 horas posterior a la aplicación con respecto a la experimentada inmediatamente después de aplicado el tratamiento, en el grupo total de pacientes (Figura 1). Se observó además una diferencia significativa entre las características del eritema ($p<0.0001$) inmediatamente después del tratamiento con respecto a las

<i>Pacientes</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
Sexo		
Femenino	10	52.6
Masculino	9	47.4
Edad		
10-19	9	47.3
20-69	8	42.6
Fototipo según la escala Fitzpatrick		
Fototipo II	3	15.8
Fototipo III	9	47.4
Fototipo IV	7	36.8
Presentación clínica		
Verruga Vulgar	8	42.3
Verruga plantar en mosaico	4	21.0
Palmas	4	21.0
Plantar	3	15.7
Ubicación de las lesiones		
Dorso y palma de la mano	6	31.5
Planta del pie	7	36.8
Periungueal	4	21
Tronco y muslo de la pierna	2	10.5

Tabla 1. Características de los pacientes.

Fuente: Elaboración propia.

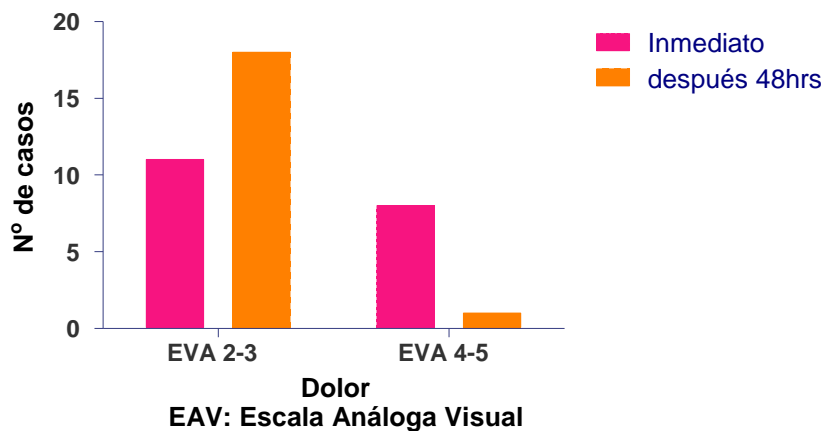


Figura 1. Intensidad del dolor (inmediato y después de 48 hrs) frente a la aplicación del tratamiento con TFD-MAL

Fuente: Elaboración propia.

observadas 48 hrs después (Figura 2). No hubo asociaciones significativas entre la variación del dolor y el número de sesiones aplicadas. Además, se encontró que el 63% de los pacientes tratados no presentó ninguna limitación funcional inmediatamente después de tratado. Se observó que el 89% (17/19) de los pacientes se curaron después de 3 sesiones de tratamiento, no presentando lesiones al haber finalizado el mismo ni después de 8 semanas. Se observó que el 11% (2/19), no se curaron después de tres sesiones, recibiendo tres sesiones adicionales sin resultados satisfactorios, presentando lesiones recalcitrantes a las 8 semanas después de tratamiento (Tabla 2). De los dos pacientes con lesiones recalcitrantes uno presentaba lesiones en la región plantar y otro en la región periungueal. Sin embargo, no hubo una relación estadísticamente significativa entre la localización de las lesiones y su posterior curación ($p=0.925$). En la tabla 2 se observa también el número total de lesiones curadas para cada

región en el grupo total de pacientes. No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el número de lesiones por localización y la curación posterior al tratamiento del grupo de pacientes ($p=0,262$). Después de 1 año de tratamiento, de los 17 pacientes curados, fue posible contactar a 11 de ellos, de los cuales ninguno presentó recidiva. En la figura 3 se ilustra los cambios en lesiones distintas antes y después del tratamiento.

DISCUSIÓN

La inactivación fotodinámica del virus del papiloma humano podría ser una terapia favorable para su eliminación a nivel celular, atribuible a la alta afinidad del fotosensibilizante por las células infectadas con el virus. En este trabajo se mostró la eficacia de la TFD utilizando 5 aminolevulinato de metilo clorhidrato (MAL) para el tratamiento de verrugas recalcitrantes en pacientes a los cuales se habían aplicado distintos tratamientos sin resultados satisfactorios. Se evidenció una

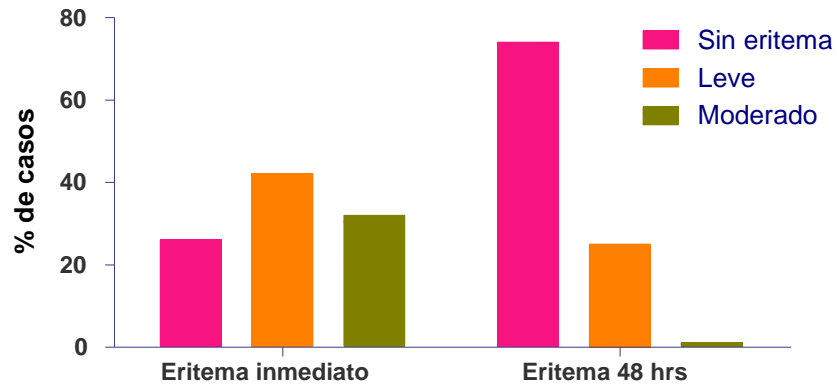


Figura 2. Comparación de las características del eritema inmediato y después de 48 hrs de la aplicación del tratamiento con TFD.MAL

Fuente: Elaboración propia.

	Palmas	Plantas	Periungueal	Tronco o Muslo
Nº de pacientes				
curados después de 3 sesiones	6	6	3	2
con lesiones recalcitrantes después de 6 sesiones	0	1	1	0
Nº total de lesiones				
curadas después de 3 sesiones	10	14	4	5
recalcitrantes después de 6 sesiones	0	2	3	0

Tabla 2. Casos curados después de 3 y 6 sesiones con tratamiento con TFD-MAL

Fuente: Elaboración propia.

reducción significativa de la patología en la mayoría de los pacientes independientemente de la localización de la lesión. Después de 1 año de seguimiento no reaparecieron las lesiones en los pacientes curados.

La efectividad de la TFD-MAL fue demostrada por primera vez en el tratamiento de verrugas recalcitrantes en un reporte de caso en el cual se aplicaron tres sesiones semanales de TFD-MAL a verrugas recalcitrantes en el pulgar de la mano del paciente ¹⁷. Un mes después de la última sesión se encontró una mejoría del 100% de las lesiones sin evidencias de recidiva hasta tres meses después de haber finalizado el tratamiento ¹⁷. Posteriormente, Burtica y col demostraron la efectividad de TFD-MAL para verrugas planas ubicadas en la cara de una paciente en donde se obtuvo una remisión completa después de dos sesiones mensuales de tratamiento ¹⁸. Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro trabajo realizado en un grupo de pacientes con diferente localización de las verrugas. Sin embargo, en un estudio retrospectivo realizado en hospitales italianos se encontró que solo 15 de 30 (50%) pacientes tratados con TFD-MAL mostraron remisión completa ¹⁹, obteniéndose una mejor respuesta en lesiones periungueales y

plantares que en verrugas de manos y cara. El uso del MAL como fotosensibilizador proporciona una efectividad comparable al uso del ALA con el cual se ha reportado, por ejemplo, una mejoría del 98% a las 14 semanas y de 100 % a las 18 semanas en verrugas localizadas en manos y pies ^{12,14} y de 75% en verrugas ubicadas en el labio ²⁰. También se ha reportado una efectividad de 90% en lesiones periungueales después de un promedio de 4.5 sesiones, utilizando ácido gamma aminolevulinico como fotosensibilizador ²¹. A pesar de la alta eficacia del tratamiento utilizando ALA como sensibilizador en estos trabajos, el uso de MAL (Como se mencionó anteriormente), tiene la ventaja de que requiere menos tiempo de incubación que el ALA, así como menor tiempo de exposición a la luz. La disminución inicial del grosor de la lesión mediante curetaje efectivo permite una mejor acción de la TFD-MAL. Además, requiere de menores cuidados post-tratamiento.

El inconveniente mayor en el uso de la TFD utilizando ALA para el tratamiento de las verrugas es el dolor. Se ha descrito en algunos ensayos clínicos, que en menos de un minuto el paciente experimenta ardor, o prurito y un dolor que suelen describirlo como punzante alcanzando su punto más alto en unos pocos minutos y disminuyen hasta el

nivel de una “quemadura solar moderada” en la zona tratada ²². La sensación aguda desaparece en 24 horas, pero la zona tratada puede permanecer dolorida durante algunos días ^{12,14,19,22}. En nuestro estudio los pacientes refirieron que el dolor fue urente en un 26%, profundo en un 25%, y superficial en un 20%, pero a diferencia de lo reportado en estudios utilizando ALA, la intensidad del dolor de los pacientes mostró una reducción muy significativa a las 48 horas, lo cual podría estar asociado con el uso de MAL como fotosensibilizante. Aunque se ha propuesto que el dolor inducido por la TFD-ALA sea de causa neurogénica, el dolor inducido por la inflamación local no debe ser excluido como causa ²². Otra ventaja del uso de TFD-MAL es el bajo grado del eritema. A los pocos minutos de culminado el tratamiento sólo un 42% de los pacientes presentaron un eritema leve, encontrándose una disminución estadísticamente significativa en el número de pacientes que presentaron eritema a las 48 horas. A pesar de que el dolor y las manifestaciones de la respuesta inflamatoria local inducida durante la TFD han demostrado no ser una consecuencia grave, siendo bien toleradas, en las líneas de tratamiento europeo se indica que a pesar de su eficacia la TFD no se puede utilizar ampliamente en las

verrugas virales, en especial las genitales, donde particularmente el dolor durante el tratamiento puede ser intenso.

Los resultados de este trabajo sugieren que la TFD-MAL es una opción terapéutica segura para el tratamiento de las verrugas víricas recalcitrantes al no producir efectos adversos importantes, no observándose lesiones secundarias ni molestias graves posteriores al tratamiento, siendo el dolor mucho más tolerable que el reportado usando TFD-ALA.

Similar a lo reportado en trabajos anteriores ^{17,18}, en donde no se observaron cicatrices en las lesiones curadas, el resultado cosmético en este grupo de pacientes fue satisfactorio ya que no se observó compromiso de la piel circundante. Además, se obtuvo un beneficio adicional al mejorar la calidad de vida de los pacientes, y en especial por la reducción de los días de actividad perdidos por la enfermedad o posteriores a las diferentes modalidades terapéuticas que habían experimentado los pacientes previamente particularmente en pacientes con lesiones periungueales. Las actividades básicas diarias se vieron poco limitadas en la muestra estudiada, particularmente en pacientes que cursaban con verrugas plantares, más no afectaron sus actividades laborales ni estudiantiles,

cabe destacar que al haber un mayor número de casos en menores de 19 años la gran mayoría corresponden a estudiantes, sin repercusiones importantes de la rutina escolar.

Aunque en nuestro estudio se puede apreciar que la TFD-MAL es eficaz y con menores efectos adversos (intensidad del dolor, eritema y limitación funcional), que los observados en otros estudios en donde se utilizó ALA como fotosensibilizante, la muestra de pacientes es muy limitada. Por lo tanto, se necesitaría evaluar un grupo mayor de pacientes para poder concluir sobre la eficacia de la TFD-MAL así como sobre las tasas de recidiva a largo plazo y de sus efectos adversos.

CONCLUSIONES

Aunque la TFD-MAL para VR ha mostrado ser exitosa, sigue siendo un desafío, y su éxito va a depender del grado de respuesta y la intensidad de los efectos secundarios evaluados en una población más amplia, con el fin de aportar evidencias suficientes sobre su eficacia para recomendar su uso rutinario. Es necesario para futuros estudios establecer la asociación entre el serotipo del VPH causante de la infección y la respuesta al tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes del Instituto de Biomedicina y de UNIMEL que participaron en el estudio, así como al personal de enfermería de ambas instituciones cuya colaboración hizo posible la realización de este estudio. Adicionalmente, a los Doctores Víctor Ollarves e Isabel Hagel por la revisión del manuscrito. Este estudio fue financiado por el Instituto de Biomedicina de la Universidad Central de Venezuela, UNIMEL y Laboratorios Galderma (Galderma, Venezuela, SA).

REFERENCIAS

1. Tyring, S. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43:18-26
2. Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papilloma virus: a review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011; 20:145-154
3. Leman, J; Bento, E. Verrucas. Guidelines for Management. *Am J Clin Dermatol.* 2000; 1:143-149.
4. Gibbs, S; Harvey, I; Sterling, J; Stark R. Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *BMJ.* 2002; 325:1-8.
5. Wang, Y; Tay, Y; Kwok, C; Tan, E. Photodynamic therapy with 20% aminolevulinic acid for the treatment of recalcitrant viral warts in

- an Asian population. *Int J Dermatol.* 2007; 46:1180–1184
6. Gold, M; Moin, A. Treatment of *Verruca Vulgaris* and *Molluscum Contagiosum* with Photodynamic Therapy. *Dermatol Clin.* 2007; 25:75-80
7. Morton, C; Brown, S; Collins, S; Ibbotson, S; Jenkinson, H; Kurwa, H *et al.* Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* 2002; 146:552-567.
8. Dougherty, T. Photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.* 1993; 58:895-900.
9. Schulz, I; Mahler, H; Boiteux, S; Epe B. Oxidative DNA base damage induced by singlet oxygen and photosensitization: recognition by repair endonucleases and mutagenicity. *Mutat Res.* 2000; 461:145-156.
10. Veien, N; Wettermark, G; Genner, J; Brodthagen, H. Photodynamic inactivation of *verrucae vulgares*. I. *Acta Derm Venereol.* 1977; 57:441-444.
11. Go, P; Reed, R; Straight, R; Waner, M. Laser photodynamic therapy for papilloma viral lesions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 116:1177-1180.
12. Stender, I; Lock-Anderson, J; Wulf H. Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical aminolaevulinic acid: a pilot study. *Clin Exp Dermatol.* 1999; 24:154-159.
13. Stender, I; Na, R; Fogh, H; Gluud, C; Wulf, H. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet.* 2000; 355:963-966.
14. Fabbrocini, G; Costanzo, M; Riccardo, A; Quarto, M; Colasanti, A; Roberti, G *et al.* Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for the treatment of plantar warts. *J Photochem Photobiol. B.* 2001; 61:30-34.
15. Arias, G; Luna, A; Delgadillo, A; Camps-Fresneda A. Terapia fotodinámica. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2007; 35: 255-268.
16. Pardo, C; Muñoz, T; Chamorro, C. Monitorización del dolor. Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Medicina intensiva.* 2006, 30: 379-385.
17. Chong, W; Kang, G. Dramatic clearance of a recalcitrant acral viral wart using methylaminolevulinate-red light photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009; 25: 225–226.
18. Burtica, E; Magnano, M; Loi, C; Bardazzi, F; Patrizi, A. Photodynamic therapy with 5-methylaminolevulinic acid in the treatment of multiple warts of the face. *J Dermatolog Treat.* 2013; 2:137.
19. Calzavara-Pinton, P; Rossi, M; Sala, R; and The Italian Group for Photodynamic Therapy A retrospective analysis of real-life practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MAL-PDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 2: Oncologic and infectious indications. *Photochem. Photobiol Sci.* 2013; 12: 158-165.

20. Gao, Y; Wang, H; Wang, W; Liu, J; Lu, Y. Treatment of lip florid papillomatosis with topical ALA-PDT combined with curettage: Outcome and safety. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016; 15:83-87.
21. Schroeter, C; Kaas, L; Waterval, J; Bos, P; Neumann, H. Successful treatment of periungual warts using photodynamic therapy: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 1170-1174.
22. Stender, I; Borgbjerg, F; Villumsen, J; Lock-Andersen, J; Wulf, H. Pain induced by photodynamic therapy of warts. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006; 22:304-309.

CORRESPONDENCIA: Zulay Rivera. Dirección: Sección de Dermatología. Instituto de Biomedicina. Facultad de Medicina Universidad Central de Venezuela. Unidad Médico Estética Láser (UNIMEL). Caracas, Venezuela. Teléfono: (0416) 6145991. Dirección de correo electrónico: unimelpublicaciones@gmail.com