

CANTARIDINA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA COMO TRATAMIENTO DE LAS VERRUGAS PLANTARES

Javier Alcalá Sanz¹, Yolanda Aranda Bolívar², Joaquín Ahumada Bilbao³, Mario Enrique Romero Prieto⁴, Eloísa Calvo Sánchez⁵.

1. Diplomado en Podología. Máster en Nuevas Tendencias Asistenciales en Ciencias de la Salud. Becario del Área Clínica de Podología. Universidad de Sevilla.
2. Diplomada en Podología. Máster en Nuevas Tendencias Asistenciales en Ciencias de la Salud. Becaria del Área Clínica de Podología. Universidad de Sevilla.
3. Diplomado en Podología.
4. Licenciado en Podología.
5. Diplomada en Podología. Becaria del Área Clínica de Podología. Universidad de Sevilla.

CORRESPONDENCIA

Javier Alcalá Sanz
C/ Enrique Granados 37.
41960 Gines (Sevilla)
javialcalasanz@gmail.com

RESUMEN

Las verrugas plantares constituyen una de las infecciones más frecuentes en el pie. Actualmente sigue existiendo controversia respecto a la eficacia de los diferentes tratamientos que se han venido empleando para el abordaje terapéutico de esta patología, siendo el nivel de evidencia científica asociado a muchos de ellos prácticamente inexistente.

En el presente artículo nos hemos propuesto realizar una revisión exhaustiva del uso de cantaridina como tratamiento de las verrugas plantares únicas en un intento por aproximarnos al conocimiento científico actual sobre esta modalidad terapéutica de uso habitual en nuestro contexto.

De esta revisión podemos llegar a la conclusión de que existe la necesidad de ampliar el campo de conocimientos de una patología eminentemente podológica a partir de nuevos estudios de calidad metodológica elevada que garanticen a los profesionales la posibilidad de basarse en pruebas sólidas a la hora de escoger unos tratamientos u otros dentro del arsenal terapéutico disponible, más allá de las preferencias personales o el conocimiento empírico que acompañan a todas y cada una de las modalidades terapéuticas que habitualmente utilizamos.

PALABRAS CLAVE

Verruga plantar, Cantaridina.

ABSTRACT

Plantar warts are one of the most common infections in the foot. Currently there is still controversy regarding the effectiveness of different treatments have been used for the therapeutic approach of this disease, where the level of scientific evidence associated with many of them practically nonexistent.

In this article we intend to conduct a comprehensive review of the use of cantharidin as a treatment for plantar warts in an attempt to approach the current scientific knowledge about this treatment modality commonly used in our context.

In this review we can conclude that there is a need to broaden the scope of knowledge of podiatric pathology predominantly from new studies of high methodological quality to ensure the professionals the possibility of using solid evidence when choosing or other forms of treatment in the therapeutic arsenal available, beyond personal preference or the empirical knowledge that accompany each and every one of the commonly used treatment modalities.

KEY WORDS

Plantar wart, Cantharidin.

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

El Comité Internacional de Taxonomía Vírica (ICTV), en su última clasificación publicada en 2009, establece una familia exclusiva para los Papilomavirus, dentro de la cual se encuadran todos los geno-

tipos identificados del Virus del Papiloma Humano (VPH)¹. Este virus es bien conocido por ser el responsable de algunas de las infecciones muco-cutáneas más frecuentes como son las verrugas y los condilomas acuminados; además de por la implicación directa de algunos de sus genotipos de alto riesgo oncogénico (especialmente el VPH-16 y el VPH-18) en el cáncer de cuello de útero (cérvix), tal y cómo han demostrado las dilatadas investigaciones llevadas a cabo en los últimos 30 años por el médico alemán Harald Zur Hausen, las cuales le valieron el Premio Nobel de Medicina en 2008.

INFECCIÓN POR VPH EN EL PIE: VERRUGAS PLANTARES

Algunos genotipos del VPH tienen tropismo por las células basales de la epidermis de la planta del pie, donde acceden por contacto directo con fómites o superficies contaminadas (duchas comunes, vestuarios, baños, piscinas...) a partir de pequeñas soluciones de continuidad como pueden ser abrasiones, maceración, pequeños cortes, dilatación de los poros cutáneos o defectos en la integridad de la piel debido a microtraumatismos de repetición secundarios a problemas biomecánicos en el pie; del mismo modo que las manos, expuestas a continuos traumatismos, son un lugar predilecto para el asentamiento de verrugas ocasionadas por el VPH^{2,3,4,5}.

Una vez allí, especialmente si las condiciones inmunológicas del huésped no son las adecuadas (estrés, déficits nutricionales, inmunosupresión...) el virus estimula y aprovecha el ciclo de maduración de la piel para replicarse, aumentando así el volumen del tejido afectado y dando lugar a una hiperplasia que, a efectos clínicos, se comporta como una tumoración benigna. De forma genérica, las tumoraciones epiteliales benignas reciben la denominación de "papiloma", pero puesto que las verrugas son hiperplasias provocadas por el VPH y no tumoraciones, el término correcto para denominar a estas lesiones es el de verruga plantar^{6,7,8,9}.

Es preciso diferenciar, dentro de las verrugas plantares, dos formas de presentación de esta infección manifiestamente distintas cómo son las verrugas plantares únicas o solitarias (también denominadas

"Myrmecia" por el aspecto de hormiguero que le confieren los capilares trombosados en el interior de la lesión) y las verrugas plantares en mosaico.

En el caso de las verrugas plantares únicas o solitarias se produce un crecimiento endofítico condicionado por las presiones a las que está sometida la lesión, localizada preferentemente en zonas de apoyo. Por esta razón, este tipo de verrugas son capaces de comprimir las terminaciones nerviosas y provocar dolor durante la bipedestación. En cambio, las verrugas plantares en mosaico, cuyo crecimiento suele ser más en extensión que en profundidad, permanecen generalmente asintomáticas y adquieren un enfoque terapéutico algo distinto debido a la mayor superficie de tejido que abarcan, lo que limita el uso de algunas sustancias habituales en el tratamiento de estas lesiones para evitar un daño excesivo en la piel¹⁰.



Figura 2. Formas de presentación clásicas en el pie. Verruga plantar única rodeada de un halo blanquecino y cubierta hiperqueratósica con aspecto de hormiguero (Myrmecia) y verruga plantar en mosaico que abarca gran parte de la superficie del talón.

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS VERRUGAS PLANTARES

ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

El volumen de literatura referida al tratamiento de las verrugas cutáneas es muy amplio¹¹. Existen estudios sobre multitud de tratamientos, pero en líneas generales el nivel de evidencia establecido para la mayoría de ellos es muy deficiente o nulo. En 2006 la Biblioteca Cochrane Plus publicó una revisión sistemática (RS)

llevada a cabo por Gibbs y colaboradores, titulada "Tratamientos tópicos para las verrugas cutáneas"¹². Para dicha revisión se analizaron 60 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que incluyeron la mayor parte de terapias que se emplean actualmente. Los autores de esta revisión indicaron que la nota predominante de los estudios analizados fue una calidad metodológica deficiente y que las pruebas para la eficacia de tratamientos eran en líneas generales muy escasas. Se indicó la necesidad de realizar nuevos estudios sobre el tratamiento de las verrugas cutáneas con diseños metodológicos rigurosos y de calidad, marcando así las líneas de investigación futuras en el abordaje terapéutico de

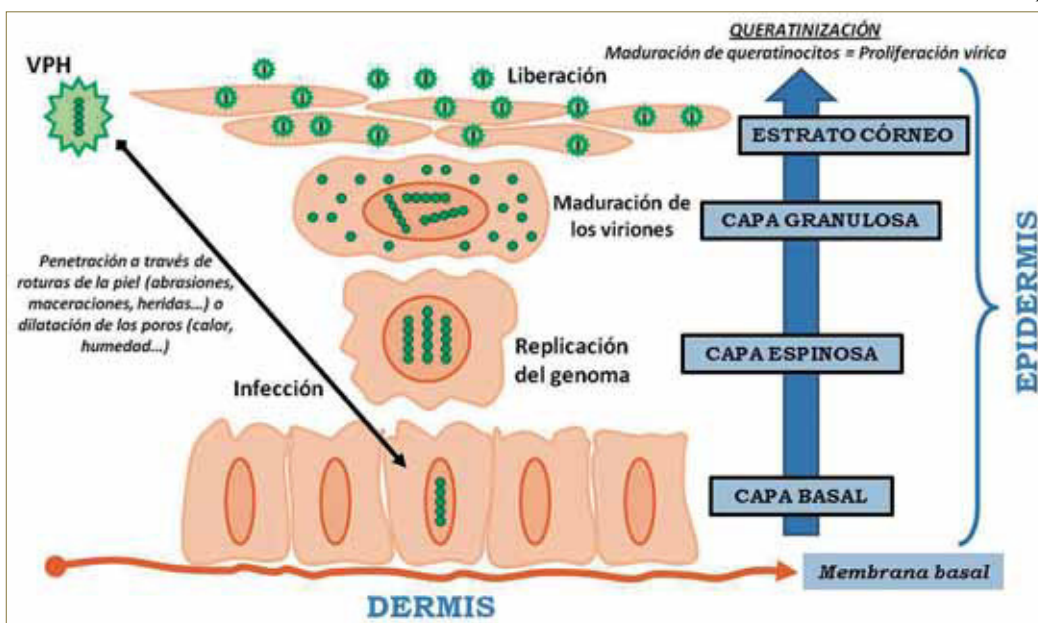


Figura 1. Ciclo de proliferación vírica durante la queratinización de la epidermis (Adaptado de Murray P, Rosenthal K, Pfäuer MA. Microbiología Médica. Madrid; Elsevier; 2006: (52): 528).

esta patología.

Sigue existiendo, pues, controversia respecto al abordaje terapéutico óptimo de las verrugas pero conviene hacer hincapié en algunas cuestiones de especial interés que invitan a reflexionar a cualquier investigador o terapeuta que pretenda aproximarse a esta patología:

- El tratamiento ideal para las verrugas debe ser **sencillo, barato, eficaz y libre de efectos secundarios**. El conocimiento empírico sugiere la utilidad de la mayoría de tratamientos, con mejores resultados que las preparaciones placebo, pero existen escasos estudios de rigor que avalen el uso de muchos de los productos que se emplean hoy en día.
- No existe **ningún tratamiento que haya demostrado ser efectivo al 100%** y resulta inquietante observar como muchos de los estudios realizados, incluso con una misma terapia en condiciones supuestamente similares, ofrecen resultados muy dispares. Este fenómeno puede apreciarse especialmente en el caso de la crioterapia donde existe poco consenso sobre el intervalo de curas más efectivo, el tipo de criógeno a utilizar, el tiempo de aplicación del mismo y el uso de terapia tópica coadyuvante.
- En general, podría decirse que **cuanto más agresivo es un tratamiento más eficaz resulta a la hora de eliminar la lesión pero al mismo tiempo mayor es el dolor y los efectos no deseados que puede provocar**. En cambio, otros tratamientos más “seguros” pueden resultar largos y tediosos para el paciente, que en la mayoría de los casos termina por abandonarlos.
- Llama la atención el hecho de que la mayoría de estudios revisados centran sus resultados en las tasas de éxito obtenidas, entendiendo por éxito la erradicación total de la lesión, pero obviando en gran medida **aquellas variables que resultan de mayor interés para los pacientes y en las que quizá convendría medir la verdadera eficacia de los tratamientos, dado que ninguno de ellos es efectivo al 100%**. ¿Me dolerá?, ¿podré caminar y hacer ejercicio? o ¿cuánto tardará en quitarse la verruga? son preguntas que la mayoría de pacientes realizan cuando deciden tratarse y a las que deberíamos poder responder con ciertas garantías de acuerdo, no ya con la propia y valiosa experiencia profesional, sino con la información científica disponible obtenida de un modo riguroso y fiable.
- Hay datos que sugieren la **resolución espontánea de la mayoría de las lesiones en un periodo no mayor a dos años**¹³, lo que justifica una postura coherente adoptada por muchos profesionales sanitarios que consiste en no tratar las verrugas para evitar el gasto sanitario y la exposición a los mencionados efectos no deseados. Sin embargo, la persistencia de algunas lesiones, la capacidad infecciosa de las mismas, el problema psico-socio-estético que a veces ocasionan, las manifestaciones clínicas (en particular en el caso de las verrugas plantares) y el conocimiento empírico existente respecto a la utilidad de los distintos tratamientos son también razones de peso para optar por alguna de las terapias indicadas.



Figura 3. Síntesis y clasificación de los principales tratamientos descritos y utilizados en las verrugas plantares.

Dentro de la amplia variedad de tratamientos que recoge la literatura existen algunos que gozan de gran popularidad entre los podólogos españoles mientras que otros son bastante desconocidos en nuestro contexto por su indisponibilidad, por exigir grandes medios técnicos o por la propia naturaleza de la práctica podológica privada en la que impera el uso de tratamientos que se ajusten a un perfil idóneo de coste / beneficio para los pacientes.

CANTARIDINA COMO TRATAMIENTO DE LAS VERRUGAS PLANTARES ÚNICAS

La Cantaridina es cómo genéricamente se denomina a la fórmula magistral compuesta por Cantaridina 1%, Ácido Salicílico al 30%, Podofilino al 5% y Colodión Flexible c.s.p. 2ml. Se trata de un vesicante potente que se conoce desde la antigüedad y del que existen numerosas referencias históricas y literarias sobre su uso como afrodisiaco debido a su capacidad para producir priapismo cuando es consumida por vía oral.

La demostración de sus aplicaciones dermatológicas a partir de la década de los 50 la han convertido en una potente arma terapéutica para el tratamiento de diferentes tipos de lesiones de la piel entre las que destacan las verrugas víricas y las lesiones ocasionadas por el molusco contagioso (MC). Sin embargo no existen estudios experimentales con esta sustancia y aunque muchos profesionales han informado de su eficacia y utilidad, lo cierto es que las publicaciones encontradas se reducen a estudios retrospectivos y casos clínicos que aportan escasa información sobre cuestiones básicas del tratamiento como el dolor ocasionado o la aparición de efectos secundarios.

En 1959 Stouhgtón y Bagatell publicaron un estudio sobre los efectos de la cantaridina en piel humana in vitro obtenida de amputaciones, demostrando que el polvo de cantárida producía acantólisis (una interrupción de conexiones intercelulares entre queratinocitos y epidermis que dan como resultado la formación de una pequeña ampolla) en condiciones de 37° a partir de los 30 minutos de aplicación, completando el proceso en un máximo de 4 horas. Observaron también que este efecto era significativamente reducido en condiciones más frías, de entre 20° y 25° o tras aplicar acetona o alcohol a la piel¹⁴.

En el mismo contexto temporal, Epstein y Kligman llevaron a cabo dos estudios pioneros en el uso de cantaridina como tratamiento de las verrugas. En el prime-

ro de ellos, en 1958, trataron a 113 pacientes con una solución de cantaridina al 0,7% y un intervalo de curas semanales. Este estudio incluía todo tipo de verrugas y los datos sobre su aplicación en verrugas plantares no quedaron correctamente diferenciados. Sin embargo, los autores concluyeron que se trataba de un producto muy eficaz y que su perfil de seguridad era excelente¹⁵.

El segundo estudio se centró en el tratamiento de las verrugas digitales y periungueales¹⁶ con una muestra de 40 pacientes y un total de 76 lesiones. Una vez más utilizaron una concentración de 0,7% con cura oclusiva e intervalo semanal. El 55% de las verrugas digitales tratadas, así como el 33% de las periungueales se resolvieron con una sola aplicación y más del 90% del total de las lesiones no superaron las 4 curas que los investigadores habían establecido como límite para considerar satisfactorio el tratamiento. En este mismo artículo se hace mención a las posibilidades de uso en el caso de las verrugas plantares, aunque los autores señalan que abandonaron esa práctica al observar que, a pesar de ser efectiva, provocaba un gran dolor en los pacientes. No obstante, la conclusión del estudio fue que el tratamiento es efectivo, cómodo y sencillo y que presentaba ventajas respecto a otros tratamientos muy empleados en el momento como las aplicaciones de nitrógeno líquido o el curetaje.

Tras estos primeros estudios surgen en la literatura de la época (inicios de los 60) numerosas publicaciones, en distintas regiones del planeta, de casos clínicos sobre el uso de la cantaridina como tratamiento tópico de las verrugas^{17,18,19}. Desde entonces, con la aplicación de las nuevas normas comerciales impuestas por la FDA en 1962 se produce en la literatura americana una disrupción de publicaciones sobre esta sustancia y no es hasta 1984 cuando Coskey presenta el primer estudio elaborado sobre el tratamiento de las verrugas plantares con cantaridina. Para ello, el autor utilizó la misma fórmula magistral descrita en este artículo en una población de 121 niños, de los cuales realizó un seguimiento de al menos 6 meses en 100 de los casos. Se estableció una tasa de efectividad del 66,11% de los casos en ese periodo, pero la información sobre el dolor y otros efectos adversos en el estudio fue prácticamente anecdótica.

En el ámbito nacional han sido publicados varios artículos sobre el uso de esta sustancia. En el año 2003 Sánchez Rodríguez y colaboradores²¹ publicaron un artículo en la revista Salud del Pie donde recogieron datos de la aplicación del producto en 14 pacientes con verrugas plantares tanto únicas (9 lesiones) como en mosaico (5 lesiones), informando de un tiempo medio de curación de unos 30 días con intervalos de curas semanales combinando en algunos casos la terapia con tratamiento homeopático coadyuvante o alternando curas con ácido nítrico.

Un año más tarde Martínez Vélez²² realizó una revisión retrospectiva de 154 pacientes tratados con cantaridina. Pese a que los datos metodológicos del estudio no quedan del todo clarificados en el artículo, este autor informa de un tiempo medio de curación de 53,8 días (algo más de un mes y medio) con una tasa de éxito del 92,2% de los casos. A pesar de la sencillez de este estudio, en el que no se hace referencia a efectos secundarios registrados y tan solo se comenta el consumo de analgésicos durante el tratamiento en un pequeño porcentaje de los pacientes, los autores remarcan la utilidad del producto como arma terapéutica de primera línea en el abordaje de

esta patología.

Un estudio publicado en la revista JAPMA recientemente, aunque también de carácter retrospectivo, fue llevado a cabo en 2008 por Becerro de Bengoa y colaboradores²³ en un grupo de 144 pacientes, 52 de ellos con lesiones recurrentes previamente tratadas, estableciendo un seguimiento mínimo de 6 meses. Los autores informaron de unas tasas de éxito del 86,6% con una sola aplicación y revisión dentro del primer mes de tratamiento y del 100% de los 138 pacientes que completaron el estudio en un máximo de 4 meses de tratamiento (4 aplicaciones). Estos datos resultan sorprendentes no solo por la gran eficacia del producto, sino por el hecho de que se alcance una tasa de éxito tan elevada con una sola aplicación. A pesar de las limitaciones del estudio y de la falta de información relevante referida al dolor padecido por los pacientes, la necesidad de consumir analgésicos o la limitación de la capacidad deambulatoria, los datos sobre la efectividad del producto son notoriamente superiores a los disponibles para otras terapias e invitan cuanto menos a la realización de estudios experimentales con esta sustancia que permitan aclarar la verdadera eficacia de la misma y, en caso de confirmarse, encuadrarla dentro de la primera línea de tratamiento de las verrugas plantares.

VALORACIÓN CRÍTICA DE OTROS TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN NUESTRO CONTEXTO

Como ya se ha comentado anteriormente, el tratamiento de las verrugas en general y de las verrugas plantares en particular sigue envuelto en cierta controversia debido a la escasez de estudios experimentales disponibles en la literatura. Muchas guías clínicas establecen el ácido salicílico tópico y la crioterapia como tratamientos de primera línea en las verrugas basándose en la evidencia disponible actualmente. Sin embargo, el principal problema que plantean los tratamientos tópicos sencillos con ácido salicílico es difícilmente medible a partir de los datos publicados pero fácilmente comprobable a partir de la experiencia clínica. Estos tratamientos exigen aplicaciones diarias y siempre son a largo plazo (un mínimo de 3 meses de tratamiento). Llevar a cabo una terapia con estas indicaciones resulta a menudo complicado para los pacientes, muy especialmente si el producto debe aplicarse en el pie. Independientemente de lo efectivo o no que pueda ser y de que parece asumible que los efectos adversos son muy reducidos, el protocolo de curas requerido invita a pensar que muchos pacientes no van a llevar a cabo el tratamiento correctamente, lo que sin duda afectaría a la eficacia del mismo y también a las expectativas del paciente de conseguir la completa resolución de su cuadro clínico. Además, realizar un tratamiento tópico de forma inadecuada puede provocar fenómenos de resistencia que han sido observados por diferentes autores y que pueden por tanto tener un efecto contraproducente.

La crioterapia plantea un inconveniente similar al ya comentado con el ácido salicílico con la excepción de que en este caso se pautan curas cada 2 semanas o más. Los tratamientos con una u otra terapia se dilatan en el tiempo a periodos que se aproximan o exceden a los 3 meses de duración. La cantaridina, que en forma de aplicación y, probablemente también

en dolor y efectos adversos, se aproxima más a la crioterapia, ha mostrado en principio datos que sugieren que esos tiempos pueden acortarse con un número de curas similar, suponiendo esto una ventaja importante para los pacientes. No obstante, esta afirmación solo podría realizarse de un modo realmente fiable en el contexto de un ensayo clínico bien diseñado.

El ácido nítrico es otro de los tratamientos más populares en nuestro contexto. Las curas con ácido nítrico parecen ser efectivas pero de nuevo el factor tiempo juega en contra del tratamiento que en muchos casos exige un número elevado de curas a intervalos cortos (3-4 días). Sorprendentemente en la búsqueda bibliográfica realizada no se han encontrado estudios sobre esta modalidad terapéutica.

Finalmente cabe destacar el uso de la bleomicina intralesional. Se trata de un citotóxico de uso anticancerígeno, si bien a las concentraciones en las que se emplea para las verrugas es muy improbable que produzca efectos adversos sistémicos. Las tasas de efectividad de la bleomicina parecen ser siempre muy elevadas con tan solo una o dos aplicaciones según los diferentes estudios consultados. Sin embargo, la aplicación parenteral debe realizarse en muchos casos con anestesia y los pacientes, especialmente niños y adolescentes, suelen ser menos receptivos a este tipo de tratamientos que a aplicaciones tópicas sencillas. Por este motivo, considerar la bleomicina como un tratamiento de primera elección puede no ser lo más adecuado a priori, pero parece ser una alternativa terapéutica muy útil para casos rebeldes y debido a su efectividad en relación al número de curas cada vez más profesionales apuestan por su uso como primera línea de tratamiento.

Sin embargo, al igual que sucede con el resto de terapias, los datos extraídos de estudios experimentales con bleomicina son poco precisos y, a fecha de hoy, no pueden considerarse un verdadero aval para su uso clínico. Tanto es así, que una opinión extendida entre muchos profesionales y estudiada también por algunos investigadores²⁴ afirma que el verdadero efecto de la bleomicina puede no deberse tanto al producto en sí como al aumento de la presión que se produce

cuando se inyecta un cierto volumen de líquido intralesional. Siguiendo esta hipótesis, que desde luego debería ser contrastada, la aplicación de una solución distinta a la bleomicina, como puede ser una solución salina hipertónica, podría tener efectos muy similares.

CONCLUSIONES

La realización de estudios experimentales, con esta y otras terapias, centrados no solo en las tasas de éxito del tratamiento sino en otras variables como el dolor, la pérdida de la capacidad deambulatoria, el consumo de analgésicos o la aparición de otros efectos adversos serían de gran utilidad para ampliar el campo de conocimientos de la Podología en una patología de alta prevalencia y permitir establecer comparaciones algo más fiables entre los distintos tratamientos. De este modo podríamos disponer de datos científicos que nos permitiesen discernir verdaderamente qué tratamientos resultan más dolorosos, cuáles generan un mayor grado de incapacidad, qué combinaciones son más efectivas, qué pronóstico puede establecerse en función de la edad, la localización y el tamaño de la lesión o qué aceptación tienen por parte de los pacientes.

Con la puesta en marcha del Grado en Podología y los Másteres Oficiales se abre para los podólogos una puerta hacia la investigación que debe servir para darle un soporte científico a todos aquellos procedimientos, preventivos, diagnósticos y terapéuticos, que llevamos a cabo y que, en la mayoría de los casos, están basados en el empirismo que hasta hoy ha imperado en nuestra profesión. Demostrar la eficacia de nuestros tratamientos, desde la quiropodia hasta la cirugía pasando por los soportes plantares, los tratamientos físicos o los dermatológicos, es una difícil, pero gratificante, tarea a la que debemos enfrentarnos. De este modo, en el marco de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), debemos procurar un lugar a la práctica podológica y convertir en ciencia nuestro arte y en conocimiento universal nuestra experiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Comitee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy 2009 (Página web en Internet) Disponible en: <http://www.ictvonline.org/virustaxonomy.asp> (Consultado el 12 de diciembre de 2010)
2. Wolff K, Allen R. Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology. 2009; 6 (3): 787-795
3. Johnson LW. Communal showers and the risk of plantar warts. J Fam Pract. 1995; 40 (2): 136-138
4. Gentles J, Evans E. Foot infections in swimming baths. Br Med J. 1973; 3: 260-262
5. Rivera García PL, González Úbeda R. Factores socioambientales en la aparición de la verruga plantar. Salud del Pie. 1999; 24-25: 15-21
6. Iglesia D et al. Tratado de Dermatología: dermatosis por virus y rickettsias (2ª edición). Madrid: McGraw Hill Interamericana, 2003; 9: 141-158
7. Pardo FJ. Anatomía patológica general y especial de las neoplasias. Barcelona: Científico Médica; 1988.
8. Valero J. Tumores de la piel y de las partes blandas del pie. Santander: Exa Editores; 2006. p 33-47.
9. Murray P, Rosenthal K, Pfäuer MA. Microbiología Médica. Madrid: Elsevier. 2006; 52: 528
10. Arribas MP, Ropa JM, González JC, Pascual J. Lesiones por el Virus del Papiloma Humano en el pie. Rev Esp Pod. 2000; Vol. XI, nº3; 143-224
11. Lipke M. An armamentarium of wart treatments. Clin Med Res. 2006; 4 (4): 273-293
12. Gibbs S, Harvey I. Tratamientos tópicos para las verrugas cutáneas (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Updated Software Ltd. (Disponible en <http://www.uptdated-software.com>)
13. Cicante A, Campbell J, Tabrizi S et al. Warts are not merely blemishes on the skin. A study on the morbidity associated with having viral cutaneous warts. Aus J Dermatol. 2003; 44: 169-173
14. Stoughton R, Bagatell F. The nature of cantharidin acantholysis. J Invest Dermatol. 1959; 33: 287-292
15. Epstein WL, Kligman AM. Treatment of warts with cantharidin. AMA Arch Dermatol. 1958; 77 (5): 508-511
16. Epstein WL, Epstein J. Cantharidin treatment of digital and periungueal warts. Calif Med, 1960; 93: 11-12
17. Kaminsky A, Velazco M, Kaminsky CA. Euphorbia and cantharidine in the topical treatment of verruca. Dia Med, 1959; 31: 1373-1380
18. Ormond CS. Cantharone, a cantharidin tincture as a useful agent in treating intractable plantar lesions. JAPMA, 1962; 52: 427-430
19. Findlay GH. Wart relapses at the edges of therapeutic cantharidin blisters. AMA Arch Derm, 1959; 80 (5): 589-590