

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Comparación de efectividad en Inmunoterapia de verrugas con Interferón intralesional $\alpha 2b$ versus Crioterapia: Ensayo Clínico, Ciego, Aleatorizado, de grupos paralelos

Melany L. Ayala Gonzales\*, Mirtha Eliana Meneses Vargas\*\*

\* Dermatóloga ASSO, La Paz-Bolivia.

ORCID:0009-0002-8620-2780

\*\* Docente Dermatóloga Caja Nacional de Salud, La Paz-Bolivia.

ORCID:0009-0007-5231-5986

Correspondencia:  
melanyayala.95@gmail.com

Palabras clave: Interferón  $\alpha 2b$ , Crioterapia, Verrugas recalcitrantes, efectividad

Conflicto de intereses: La obtención del medicamento fue a partir de la empresa Argentina Biosidus.

Fecha de recepción: 29/03/2024  
Fecha de aceptación: 27/06/2024

## RESUMEN

**Introducción:** Determinar la efectividad del tratamiento con interferón  $\alpha 2b$  en verrugas recalcitrantes en Consulta Externa de dermatología durante las gestiones 2022-2023.

**Método e instrumento:** Se trata de un estudio analítico, longitudinal, cohorte, experimental y prospectivo.

**Resultados:** El grupo del IFN  $\alpha 2b$  mostró más pacientes del sexo masculino (60 %) vs. el grupo de crioterapia que mostró más pacientes del sexo femenino (52%).

**Conclusiones:** Existen estadísticamente diferencias significativas entre el número de verrugas y el tratamiento empleado. Los efectos secundarios en la aplicación intralesional del IFN  $\alpha 2b$  fueron dolor (64%) y necrosis (52%). El grupo del IFN  $\alpha 2b$  requirió en el 50% de los casos 5 sesiones para la curación completa. La efectividad del tratamiento fue de un 80% para el IFN  $\alpha 2b$  vs un 68% para la crioterapia.

## INTRODUCCIÓN

Las verrugas son infecciones manifestadas como proliferaciones de la piel y/o mucosas por virus ADN llamados papilomavirus (HPV)<sup>1</sup>. Aquellas que persisten por más de 2 años o al menos con más de 2 modalidades diferentes de tratamiento se denominan verrugas recalcitrantes.<sup>1</sup>

Existen alrededor de 80 serotipos de HPV, la mayor prevalencia de HPV de alto riesgo oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59), se encuentran en África y

América Latina. El virus HPV 16 es el más frecuente en el mundo.<sup>3,4</sup> El periodo de latencia tras la inoculación es de 2-9 meses aproximadamente.<sup>1</sup> Los tipos de verrugas más frecuentes son la verruga común, plana, palmo-plantar, periungueal, filiforme y condiloma acuminado.<sup>1</sup>

El diagnóstico es clínico y se puede confirmar por Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR). Dentro de los tratamientos, se incluyen tratamientos tópicos con ácido salicílico y retinoico, crioterapia, bleomicina intralesional, imiquimod, crioterapia, electrocoagulación, electroterapia y retinoides.<sup>1</sup>

La inmunoterapia en verrugas recalcitrantes incluye al imiquimod tópico, bleomicina, aplicación intralesional de Vitamina D3, PPD, tuberculina, extracto de *Candida albicans*, interferón alfa 2 beta y el consumo de suplementos sistémicos como el zinc, propóleo, echinacea, entre otros.<sup>5</sup>

La curación de los distintos tratamientos de inmunoterapia (intralesionales, tópicos y sistémicos) llega al 60%, resaltando que ningún tratamiento es 100% efectivo.<sup>6</sup>

El IFN  $\alpha 2b$  es un grupo de proteínas que evitan que los virus se repliquen o ayudan a que las células infectadas por virus o tumorales mueran. Entre sus otros mecanismos de acción, el IFN  $\alpha 2b$  tiene efecto inmunorregulador, anti-proliferador, anti-apoptótico e inductor de la regulación. De múltiples usos, utilizado para el cáncer de piel (melanoma y no melanoma), micosis fungoide, sarcoma de Kaposi, enfermedad granulomatosa y enfermedades no dermatológicas como la hepatitis B y C.<sup>6,7,8</sup>

Tiene una aplicación tópica, sistémica o subcutánea e intralesional. El uso intralesional se realiza previa utilización de anestesia tópica con 300.000 UI con una frecuencia de 1 vez cada 14 días por 7 usos aproximadamente. La verruga inyectada presenta algunos datos de involución: pérdida de la hiperqueratosis, edema y eritema perilesional y pérdida del dolor. Cuando hay estos cambios, suspendemos la administración.<sup>3</sup>

Dentro de las reacciones adversas se describe dolor en el sitio de inyección, faringitis, infección vírica, náuseas y vómitos, disminución de crecimiento, empeoramiento de ideas de suicidio, necrosis en el sitio de inyección, melenas, hemorragia nasal, psoriasis. Se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad, insuficiencia hepática o renal, niños y adolescentes con depresión e ideas de suicidio, trasplantados, convulsiones y epilepsia. Se evidencian interacciones con fármacos neurotóxicos, cardiotóxicos y teofilina.<sup>9</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un ensayo controlado de no inferioridad, aleatorizado, de 2 brazos, analítico, longitudinal, de

cohorte, experimental y prospectivo, que se llevó a cabo en el centro médico de la Caja Nacional de Salud (Poli-clínico PAISE-La Paz, Bolivia). Los criterios de inclusión fueron pacientes de 18-70 años de edad con verrugas recalcitrantes con diámetros entre 5-10 mm, con facultades mentales conservadas e inmunocompetentes. Se tomaron como criterios de exclusión pacientes con enfermedades sistémicas graves, embarazadas y que participaran en otros estudios de verrugas. El valor total del universo fue de 300 pacientes. Se calculó un tamaño de muestra de 25 en cada grupo (total de 50 pacientes) considerando una eliminación completa de las verrugas del 80% con IFN  $\alpha 2b$  intralesional y asumiendo un 60% con crioterapia y un margen de no inferioridad del 15% (usando la fórmula de no inferioridad).<sup>10</sup>

Para el presente trabajo, fue bajo financiación propia y se utilizó como instrumento el IFN  $\alpha 2b$  de 3.000.0000 UI ajustado a 300.000 UI por aplicación de 3-5 aplicaciones por paciente de aplicación intralesional. A los pacientes se les inyectó el IFN  $\alpha 2b$  previo consentimiento informado firmado. Se administró un total de 5-10 inyecciones a intervalos de 2 semanas.

Todos los pacientes fueron sometidos al estudio bajo consentimiento informado, escrito y verbal.

## RESULTADOS

De los 50 pacientes estudiados, 25 de ellos fueron tratados con IFN  $\alpha 2b$  y 25 con crioterapia. En el primer grupo predominó el sexo femenino, con una media de edad de 43 años, y en el segundo grupo el sexo masculino, con una media de edad de 35 años. (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de la serie de casos

GRUPO	VARIABLE	%N
	Femenino	40% (n=10)
	Masculino	60% (n=15)
	Femenino	52% (n=13)
	Masculino	48% (n=12)
EDAD	GRUPO	MEDIA ± DE
	Crioterapia	35 ± 15,74
	Interferón	42,6 ± 17,99

Fuente: Elaboración propia

El 100% de los casos presentaron efectos secundarios (Gráfico 2), sin embargo, la crioterapia presentó como efecto secundario el dolor, sobreinfección, ampollas y eritema. En el grupo de IFN  $\alpha 2b$  intralesional vemos dos efectos secundarios predominantes: dolor en 64% (n=16) y necrosis en 52 (n=13).

En el grupo de crioterapia, el número de sesiones requeridas fue de 2.8 y en el grupo del IFN  $\alpha 2b$  intralesional fue de 5.8 sesiones.

Sobre los resultados del tratamiento con IFN  $\alpha 2b$  intralesional: se curaron en un 80% (n=20) con un porcentaje de fracasos del 20% (n=5). En el grupo de Interferón crioterapia vemos un porcentaje de curación del 68% (n=17). Sin diferencias estadísticamente significativas. Fracasaron el 20% (n=5) de los casos en el grupo de IFN

$\alpha 2b$ . En el grupo de crioterapia, se observaron 8 casos de fracaso, constituyendo el 32% (n=8) de los casos.

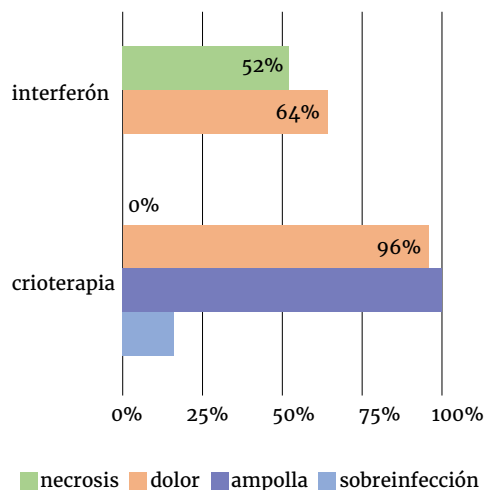
En cuanto a las recidivas, el grupo de IFN  $\alpha 2b$  intralesional presentó 6 casos, equivalente al 24% (n=6) de los casos con éxito en el tratamiento. En el grupo de crioterapia, se registraron 5 casos de reincidencia, representando el 20% (n=5) de los casos con éxito en el tratamiento.

Cuadro 2. Número de sesiones requeridas para la curación de verrugas recalcitrantes en pacientes con interferón alfa 2 beta intralesional vs crioterapia.

GRUPO	MEDIA $\pm$ DE	P VALOR
<b>NÚMERO SESIONES REQUERIDAS</b>		
<b>CRIOterapiA</b>	2,8 $\pm$ 2,02	<0,001*
<b>INTERFERÓN</b>	5,8 $\pm$ 2,61	

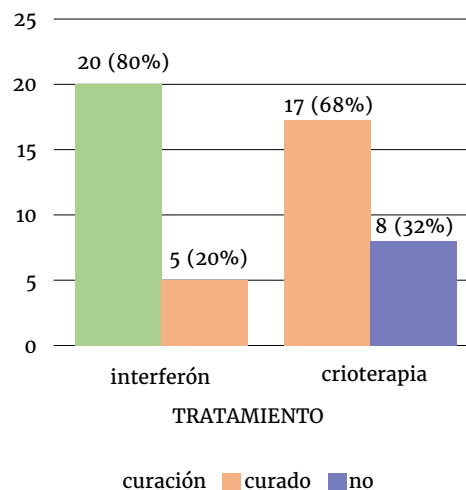
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2. Diagrama de barras, efectos secundarios del uso del tratamiento con interferón alfa 2 beta intralesional vs crioterapia.



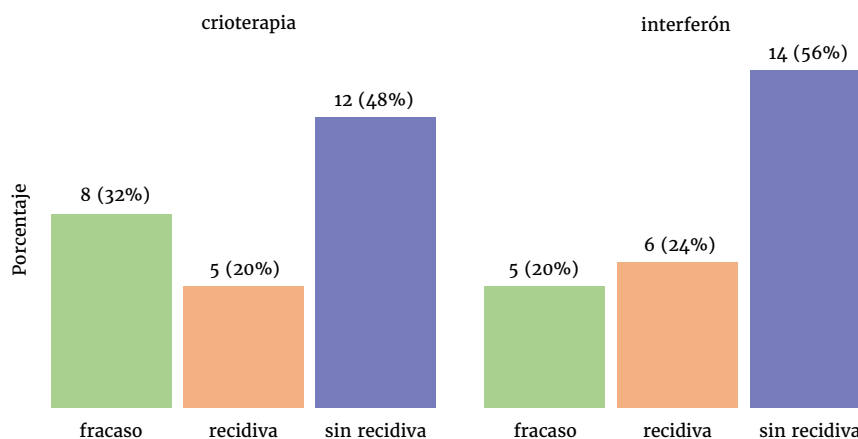
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 3. Efectividad del resultado del tratamiento con interferón  $\alpha 2b$  intralesional, en la serie de casos.



Fuente: Elaboración propia

Gráfico 4. Diagrama de barras recidiva a los 6 meses del tratamiento en ambos grupos "crioterapia vs interferón alfa 2 beta intralesional"



Fuente: Elaboración propia

En términos de éxito en el tratamiento, el grupo de IFN  $\alpha 2b$  intralesional tuvo 14 casos sin recidiva, constituyendo el 56% (n=14) de los casos. Por otro lado, el grupo de crioterapia registró 12 casos sin reincidencia, lo que representa el 48% (n=12) de los casos.

## DISCUSIÓN

Según Gabriela Litwak, en su estudio Verrugas vulgares: tratamiento con IFN  $\alpha 2b$  intralesional, publicado en Argentina, donde se aplicó la medicación en 3 pacientes pediátricos con verrugas vulgares y periungueales, todos tuvieron una respuesta satisfactoria hasta los 6 meses de aplicación.<sup>3</sup>

Existe mayor evidencia de trabajos publicados con IFN  $\alpha 2b$  subcutáneo, es así que María Eugenia Potín y colaboradores en su publicación Tratamiento de verrugas múltiples con interferón alfa 2b subcutáneo. Estudio prospectivo en 23 pacientes, también en Argentina del 2016, donde se evidencia una respuesta en el 52% de los pacientes (13 de 25).<sup>11</sup> Existen otros estudios donde se hace referencia a los distintos tratamientos de inmunoterapia (intralesionales, tópicos y sistémicos), mismos que llegan al 60%, en comparación con placebo que llega al 20%.<sup>6</sup>

Todavía no existen estudios comparativos que muestren la efectividad de la inmunoterapia (interferón específicamente) vs. la crioterapia.

## CONCLUSIONES

- La efectividad del tratamiento con IFN  $\alpha 2b$  intralesional fue del 80% vs un 68% para la crioterapia, con diferencias estadísticamente significativas. Con mayor frecuencia fueron varones (60%) para el grupo del IFN  $\alpha 2b$  intralesional.
  - El tratamiento de verrugas recalcitrantes con IFN  $\alpha 2b$  intralesional tuvo un 24% de recidivas vs el tratamiento con crioterapia con un 20% de recidivas post-tratamiento.
  - Los efectos secundarios más frecuentes con IFN  $\alpha 2b$  intralesional fueron dolor y necrosis.
  - El número de sesiones requeridas con IFN  $\alpha 2b$  intralesional para la curación completa de lesiones fue variable; en un 50% se requirieron 5 o más sesiones.
- Hasta el día de hoy, no existe un tratamiento 100% eficaz para la curación de verrugas vulgares y menos aún recalcitrantes, por lo que el uso de terapias combinadas, podría mejorar los índices de curación y disminuir las tasas de recidivas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arranz F. Las verrugas. Medicina Integral, 2001. 37 (9).
2. López-López D, Agrasar-Cruz C, Bautista-Casasnovas A, et al. Aplicación de cantaridina-podofilotoxina-ácido salicílico en las verrugas plantares recalcitrantes. Un estudio preliminar. Gac Med Mex. 2015;151 (1):14-19.
3. Litwak, G., & Pueyo, S. (2013). Verrugas vulgares: tratamiento con interferón alfa 2b intralesional. Dermatol. Pediatr. Latinoam. (En Línea);11(1): 37-41, Ene.-abr. 2013. Ilus | LILACS. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-740655>Rivera Z. René, Aguilera T. Jorge, Larraín H Angélica. EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (HPV). Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2002 [citado 2022 Nov 09]; 67( 6 ): 501-506. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262002000600013](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600013&lng=es) & <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262002000600013>.
4. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. Indian Dermatol Online J. 2016 Sep-Oct;7(5):364-370. doi: 10.4103/2229-5178.190487. PMID: 27730031; PMCID: PMC5038096.
5. Hyun Jeong Ju, Hye Ree Park 1 , Ji YOon Kim, Gyong Moon Kim, Jung Min Bae, Ji Hae Lee. Inmunoterapia intralesional para pacientes no genitalesletras: Una revisión sistemática y un metanálisis. 2022. Rev Ind Dermatología: 88 (6):1-7.
6. Chandler, D.; Bewley, A. Productos biológicos en dermatología. Productos farmacéuticos 2013, 6, 557-578. <https://doi.org/10.3390/ph6040557>
7. Bologna J. Dermatología. 4ta edición. España. Elsevier; 2018.
8. Bioferon. Interferon alfa 2 beta humano recombinante. Biosidus. Septiembre 2021.
9. Zhong B. How to Calculate Sample Size in Randomized Controlled Trial? J Thorac Dis [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 1];1(1):51. Available from: [/pmc/articles/PMC3256489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3256489/).
10. Potin M, Dahbar M, Chinchilla D, Alberto M, et al. Tratamiento de verrugas múltiples con interferón alfa 2b subcutáneo. Estudio prospectivo en 23 pacientes. 2016. Dermatología Argentina. 22 (1).

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Comparison of effectiveness in Immunotherapy of warts with intralesional Interferon $\alpha$ 2b versus Cryotherapy: Blind, Randomized, Parallel Group Clinical Trial

Melany L. Ayala Gonzales,\* Mirtha Eliana Meneses Vargas\*\*

\* Dermatologist ASSO, La Paz-Bolivia.  
ORCID:0009-0002-8620-2780

\*\* Dermatologist Professor National Health Fund, La Paz-Bolivia.  
ORCID:0009-0007-5231-5986

Correspondence:  
melanyayala.95@gmail.com

Key words: Interferon  $\alpha$ 2b,  
Cryotherapy, Recalcitrant warts,  
effectiveness

Conflict of interest: Treatment  
was obtained from the company  
Argentina Biosidus.

Reception date: 29/03/2024  
Acceptance date: 27/06/2024

## ABSTRACT

**Objective:** Determine the effectiveness of treatment with interferon  $\alpha$ 2b in patients with recalcitrant warts treated in the Dermatology Outpatient Clinic during the 2022–2023 administration.

**Method and instrument:** This is an analytical, longitudinal, cohort, experimental and prospective study.

**Results:** The IFN  $\alpha$ 2b group showed more male patients (60%) vs the cryotherapy group that showed more female patients (52%).

**Conclusions:** There are statistically significant differences between the number of warts and the treatment used. The side effects of intralesional application of IFN  $\alpha$ 2b were pain (64%) and necrosis (52%). The IFN  $\alpha$ 2b group required 5 sessions for complete healing in 50% of cases. The effectiveness of the treatment was 80% for IFN  $\alpha$ 2b vs 68% for cryotherapy.

## INTRODUCTION

Warts are infections manifested as proliferations of the skin and/or mucous membranes caused by DNA viruses called papillomavirus (HPV).<sup>1</sup> Those that persist for more than 2 years or at least with more than 2 different treatment modalities are called recalcitrant warts.<sup>2</sup>

There are about 80 HPV serotypes, the highest prevalence of high oncogenic risk HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59), are found in Africa and Latin America. HPV 16 is the most common virus in the world.<sup>3,4</sup>

The latency period after inoculation is approximately 2–9 months.<sup>1</sup> The most common types of warts are the common wart, flat wart, palmar-plantar wart, periungual wart, filiform wart, and condyloma acuminata.<sup>1</sup>

The diagnosis is clinical and can be confirmed by Polymerase Chain Reaction (PCR). Treatments include topical salicylic and retinoic acid, cryotherapy, intralesional bleomycin, imiquimod, cryotherapy, electrocoagulation, electrotherapy and retinoids.<sup>1</sup>

Immunotherapy in recalcitrant warts includes topical imiquimod, bleomycin, intralesional application of Vitamin D3, PPD, tuberculin, candida albicans extract, interferon alpha 2 beta and the consumption of systemic supplements such as zinc, propolis, echinacea, among others.<sup>5</sup>

The cure rate of the different immunotherapy treatments (intralesional, topical and systemic) reaches 60%, highlighting that no treatment is 100% effective.<sup>6</sup>

IFN  $\alpha 2b$  is a group of proteins that prevent viruses from replicating, if not help virus-infected or tumor cells die. Among its other action mechanism, IFN  $\alpha 2b$  has an immunoregulatory, anti-proliferative, anti-apoptotic and regulation-inducing effect. Multiple uses, used for skin cancer (melanoma and non-melanoma), mycosis fungoides, Kaposi's sarcoma, granulomatous disease and non-dermatological diseases such as hepatitis B and C.<sup>6,7,8</sup>

It can be delivered through topical, systemic or subcutaneous and intralesional application. Intralesional use is carried out after using topical anesthesia with 300,000 IU with a frequency of once every 14 days for approximately 7 uses. The injected wart presents some signs of involution: loss of hyperkeratosis, perilesional edema and erythema, and loss of pain. When there are these changes, we suspend the administration.<sup>3</sup>

Among adverse reactions, pain at the injection site, pharyngitis, viral infection, nausea and vomiting, decreased growth, worsening suicidal thoughts, necrosis at the injection site, melena, nosebleeds, psoriasis are described. It is contraindicated in patients with hypersensitivity, liver or kidney failure, children and adolescents with depression and suicidal thoughts, transplant recipients, seizures and epilepsy. Interactions with neurotoxic and cardiotoxic drugs and theophylline are evident.<sup>9</sup>

## MATERIALS AND METHODS

This is a non-inferiority, randomized, 2-arm, analytical, longitudinal, cohort, experimental and

prospective controlled trial, developed at the medical center of the National Health Fund (Policlínico PAI-SE-La Paz, Bolivia ). The inclusion criteria was patients aged 18-70 years with recalcitrant warts with diameters between 5-10 mm, with preserved mental faculties and immunocompetent. Patients with severe systemic diseases, pregnant women, and those participating in other wart studies were taken as exclusion criteria. The total value of the universe was 300 patients. A sample size of 25 was calculated in each group (total of 50 patients) considering a complete wart clearance of 80% with intralesional IFN  $\alpha 2b$  and assuming 60% with cryotherapy and a non-inferiority margin of 15% (using the non-inferiority formula).<sup>10</sup>

It was a self-financed work, and we used as an instrumente IFN  $\alpha 2b$  of 3,000,000 IU adjusted to 300,000 IU per application of 3-5 applications per patient for intralesional application. Patients were injected with IFN  $\alpha 2b$  after signing an informed consent. A total of 5-10 injections were administered at 2-week intervals.

All patients underwent the study under informed, written and verbal consent.

## RESULTS

Of the 50 patients studied, 25 of them were treated with IFN  $\alpha 2b$  and 25 with cryotherapy. In the first group, the female sex predominated, with an average age of 43 years, and in the second group, the male sex, with an average age of 35 years. (Table 1).

Table 1. Sociodemographic characteristics of the case series

CLUSTER	VARIABLE	%N
	Female	40% (n=10)
	Male	60% (n=15)
	Female	52% (n=13)
AGE	Male	48% (n=12)
	CLUSTER	MEAN $\pm$ SD
	Cryotherapy	35 $\pm$ 15,74
	Interferon	42,6 $\pm$ 17,99

Source: Self made

100% of the cases presented side effects (Graph 2), however, cryotherapy presented pain, superinfection, blisters and erythema as a side effect. In the intralesional IFN  $\alpha 2b$  group we see two predominant side effects: pain in 64% (n=16) and necrosis in 52 (n=13).

In the cryotherapy group, the number of sessions required was 2.8 and in the intralesional IFN  $\alpha 2b$  group it was 5.8 sessions.

Regarding the results of treatment with intralesional IFN  $\alpha 2b$ : 80% were cured (n=20) with a failure rate of 20% (n=5). In the Interferon cryotherapy group we see a cure rate of 68% (n=17). No statistically significant differences.

20% (n=5) of cases in the IFN  $\alpha 2b$  group failed. In the cryotherapy group, 8 cases of failure were observed, constituting 32% (n=8) of the cases.

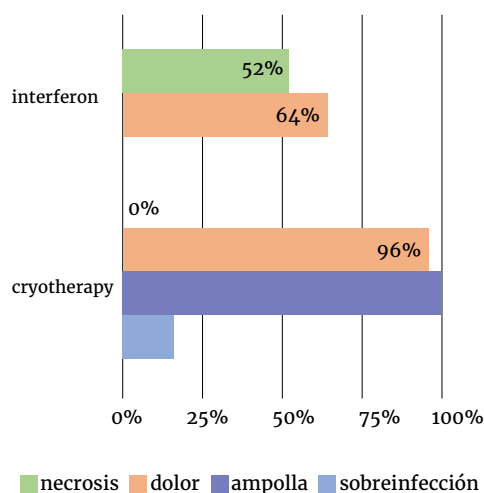
Regarding recurrences, the intralesional IFN  $\alpha 2b$  group presented 6 cases, equivalent to 24% (n=6) of the cases with successful treatment. In the cryotherapy group, 5 cases of recurrence were recorded, representing 20% (n=5) of the cases with successful treatment.

Table 2. Number of sessions required for the healing of recalcitrant warts in patients with intralesional interferon alfa 2 beta vs cryotherapy.

CLUSTER	MEAN $\pm$ SD	P VALUE
<b>NUMBER OF SESSIONS REQUIRED</b>		
<b>CRYOTHERAPY</b>	2,8 $\pm$ 2,02	<0,001*
<b>INTERFERON</b>	5,8 $\pm$ 2,61	

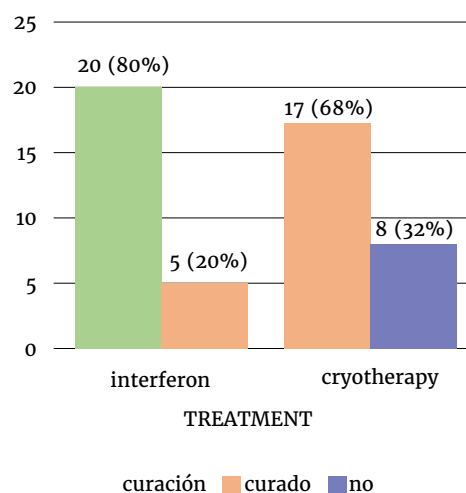
Source: Self made

Graph 2. Bar diagram, side effects of using intralesional interferon alpha 2 beta treatment vs cryotherapy.



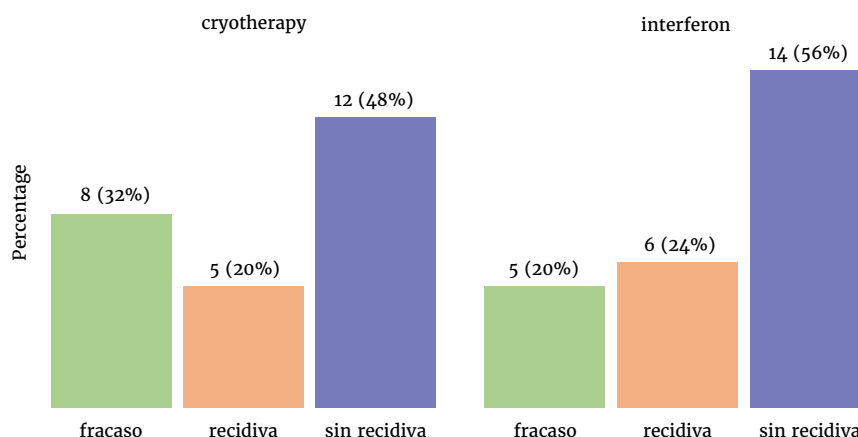
Source: Self made

Graph 3. Effectiveness of the result of treatment with intralesional interferon  $\alpha 2b$ , in the case series



Source: Self made

Graph 4. Bar diagram of recurrence 6 months after treatment in both groups "cryotherapy vs intralesional interferon alfa 2 beta"



Source: Self made



In terms of treatment success, the intralesional IFN  $\alpha$ 2b group had 14 cases without recurrence, constituting 56% (n=14) of the cases. On the other hand, the cryotherapy group recorded 12 cases without recurrence, which represents 48% (n=12) of the cases.

## DISCUSSION

According to Gabriela Litwak, in her study Verrugas vulgares: treatment with intralesional IFN  $\alpha$ 2b, published in Argentina, where the medication was applied in 3 pediatric patients with vulgar and periungual warts, all had a satisfactory response up to 6 months of application.<sup>3</sup>

There is major evidence of published works using subcutaneous IFN  $\alpha$ 2b, such as María Eugenia Potín and collaborators in their publication Treatment of multiple warts with subcutaneous interferon alfa 2b. Prospective study in 23 patients, also in Argentina in 2016, where a response was evident in 52% of patients (13 of 25).<sup>11</sup>

There are other studies that refer to different immunotherapy treatments (intralesional, topical and systemic), which reach 60%, compared to placebo, which reaches 20%.<sup>6</sup>

There are still no comparative studies that show the effectiveness of immunotherapy (specifically interferon) vs. cryotherapy.

## CONCLUSIONS

- The effectiveness of treatment with intralesional IFN  $\alpha$ 2b was 80% vs 68% for cryotherapy, with statistically significant differences. They were more frequently men (60%) for the IFN  $\alpha$ 2b group intralesional.
- Treatment of recalcitrant warts with intralesional IFN  $\alpha$ 2b had a 24% recurrence rate vs. cryotherapy treatment with a 20% post-treatment recurrence rate.
- The most common side effects with intralesional IFN  $\alpha$ 2b were pain and necrosis.
- The number of sessions required with intralesional IFN  $\alpha$ 2b for complete healing of lesions was variable; 50% required 5 or more sessions.
- To this date, there is no 100% effective treatment for curing common warts, specially recalcitrant warts. Therefore, the use of combined therapies could improve cure rates and reduce recurrence rates.

## REFERENCES

1. Arranz F. The warts. *Integral Medicine*, 2001. 37 (9).
2. López-López D, Agrasar-Cruz C, Bautista-Casasnovas A, et al. Application of cantharidin-podophyllotoxin-salicylic acid in recalcitrant plantar warts. A preliminary study. *Gac Med Mex*. 2015;151 (1):14-19.
3. Litwak, G., & Pueyo, S. (2013). Vulgar warts: treatment with intralesional interferon alfa 2b. *Dermatol. Pediatric Latinam*. (Online);11(1): 37-41, Jan.-Apr. 2013. Illus | LILACS. <https://pesquisa.bv-salud.org/portal/resource/pt/lil-740655> Rivera Z. René, Aguilera T. Jorge, Larraín H Angélica. EPIDEMIOLOGY OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV). *Rev. chil. obstet. gynecol.* [Internet]. 2002 [cited 2022 Nov 09] ; 67(6): 501-506. Available at: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262002000600013&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600013&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262002000600013>.
4. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J*. 2016 Sep-Oct;7(5):364-370. doi:10.4103/2229-5178.190487. PMID: 27730031; PMCID: PMC5038096.
5. Hyun Jeong Ju, Hye Ree Park 1, Ji YOon Kim, Gyong Moon Kim, Jung Min Bae, Ji Hae Lee. Intralesional immunotherapy for nongenital patients: A systematic review and meta-analysis. 2022. *Rev Ind Dermatologia*: 88 (6):1-7.
6. Chandler, D.; Bewley, A. Biological products in dermatology. *Pharmaceuticals* 2013, 6, 557-578. <https://doi.org/10.3390/ph6040557>
7. Bologna J. *Dermatology*. 4th edition. Spain. Elsevier; 2018.
8. Bioferon. Recombinant human interferon alpha 2 beta. Biosidus. September 2021.
9. Zhong B. How to Calculate Sample Size in Randomized Controlled Trial? *J Thorac Dis* [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 1];1(1):51. Available from: [/pmc/articles/PMC3256489](http://pmc/articles/PMC3256489).
10. Potin M, Dahbar M, Chinchilla D, Alberto M, et al. Treatment of multiple warts with subcutaneous interferon alfa 2b. Prospective study in 23 patients. 2016. *Argentine Dermatology*. 22 (1).