

Efectividad de la bleomicina intralesional comparada con la crioterapia en el tratamiento de las verrugas periungueales

Effectiveness of intralesional bleomycin compared with cryotherapy in the treatment of periungual warts

Lillia Díaz-Moya*, Eduardo Rojas-Meza*

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la efectividad de la bleomicina intralesional comparada con la crioterapia para el tratamiento de las verrugas periungueales. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio de cohorte retrospectivo. La población estuvo constituida por los pacientes con verrugas periungueales tratados en el Servicio de Dermatología del Hospital Belén de Trujillo, durante julio 2016-setiembre 2018. Se establecieron dos grupos de seguimiento: Cohorte 1 (Bleomicina intralesional) y cohorte 2 (Crioterapia). Se consideró como parámetro de efectividad a la no recurrencia de las verrugas en los 2 meses posteriores al tratamiento, luego se obtuvo el riesgo relativo asumiendo al grupo cohorte 2 como referencia. **RESULTADOS:** Se incluyó en la presente investigación a 60 pacientes para cada grupo de estudio. Al evaluarse la efectividad de ambos tratamientos se observó que la bleomicina fue efectiva en el 85% de los pacientes en comparación con la crioterapia que fue efectiva en el 40% de los pacientes, diferencia que fue estadísticamente significativa (Prueba chi cuadrado de Pearson; $p < 0,001$). Al estimarse el riesgo relativo para la recurrencia de las verrugas en los 2 meses posteriores al tratamiento para el grupo tratado con crioterapia en comparación con el grupo tratado con bleomicina intralesional se obtuvo un $RR=0,250$ (IC 95%: 0,132 – 0,473) lo que indica un mayor beneficio para el grupo tratado con bleomicina. **CONCLUSIÓN:** La bleomicina intralesional es más efectiva que la crioterapia en el tratamiento de las verrugas periungueales observándose que los tratados con bleomicina presentan 75% menor probabilidad de presentar recurrencia a los 2 meses de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Bleomicina, crioterapia, verrugas periungueales.

Dermatol Peru 2019; 29 (4): 231-234

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the effectiveness of intralesional bleomycin compared with cryotherapy for the treatment of periungual warts. **MATERIAL AND METHODS:** Retrospective cohort study. The population consisted of patients with periungual warts treated at the Dermatology Service of the Hospital Belen de Trujillo, during July 2016-September 2018. Two follow-up groups were established: Cohort 1 (Intralesional Bleomycin) and Cohort 2 (Cryotherapy). The effectiveness parameter was considered to be the non-recurrence of warts in the two months after treatment, and then the relative risk was obtained assuming the cohort

group 2 as a reference. **RESULTS:** 60 patients were enrolled for the present investigation for each study group. When evaluating the effectiveness of both treatments, it was observed that bleomycin was effective in 85% of the patients compared to cryotherapy, which was effective in 40% of the patients, a difference that was statistically significant (Pearson's chi-square test; $p < 0.001$).

To estimate the relative risk for recurrence of warts in the 2 months after treatment for the group treated with cryotherapy compared to the group treated with intralesional bleomycin, a $RR = 0.250$ (95% CI: 0.132 - 0.473) was obtained, which indicates a greater benefit for the group treated with bleomycin. **CONCLUSION:** Intralesional bleomycin is more effective than cryotherapy in the treatment of periungual warts, observing that those treated with bleomycin have a 75% lower probability of presenting recurrence after 2 months of treatment.

KEY WORDS: Bleomycin, cryotherapy, periungual warts.

* Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego. La Libertad-Perú.

INTRODUCCIÓN

Las verrugas víricas periungueales son lesiones papulares, vegetantes, verrucosas, hiperqueratóticas, del color de la piel, de reborde eritematoso, localizadas en la región periungueal, las cuales son ocasionadas por la proliferación del virus del papiloma humano (VPH).¹⁻³

La prevalencia de verrugas víricas es variable con tasas reportadas de hasta 70%; predominando en niños y adolescentes. Las indicaciones más comunes para el tratamiento de las verrugas víricas periungueales; incluyen: dolor local, deterioro funcional, proliferación de verrugas víricas, razones estéticas y afectación psicológica. Actualmente no existe un tratamiento 100% efectivo, ocasionando en la comunidad dermatológica la aplicación de diversos tratamientos con éxitos variables. La amplia terapéutica para las verrugas periungueales va desde aplicaciones tópicas del ácido tricloroacético, podofilina al 25%, imiquimod; hasta procedimientos como cauterización, crioterapia, laser, cirugía y el uso de antineoplásicos como bleomicina intralesional, por punción o mediante el uso de dermojet.²⁻⁵

El método más empleado por su adecuada accesibilidad, bajo costo, administración ambulatoria y efectos adversos mínimos es la crioterapia por técnica de pulverización, pero sus resultados diversos han generado la búsqueda de otras alternativas de tratamiento. La crioterapia es el método terapéutico que a una temperatura de -196 Grados, y por la técnica de pulverización se aplica en las verrugas periungueales, en pulsos de 10 segundos por 3 periodos cada 20 a 30 días. En donde se da congelamiento de la verruga, a través de cristalización y citólisis del área afectada, produciendo destrucción total y/o parcial de la verruga periungueal.^{6,7}

Con este método se produce mucha recidiva de la verruga periungueal por lo que se realizan varias sesiones, produciendo incomodidad al paciente, con un tratamiento de un periodo largo y doloroso.⁶

La bleomicina es un fármaco con propiedades antibacterianas, antivirales y antineoplásicas, que deriva del *Streptococcus verticillus*. La cual se aplica intralesionalmente en la verruga periungueal, aprox 0,3 ml por lesión, produciendo una necrosis de la verruga periungueal por escisión de la cadena de la bleomicina hidrolasa. La aceptación de esta práctica ha sido afectada por la aparición de potenciales complicaciones como necrosis tisular, dolor, signos de inflamación, fenómeno de Raynaud, distrofia ungueal.^{5,8,9}

Teniendo en cuenta que las verrugas periungueales son frecuentes en la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital Belén de Trujillo, tanto en varones como en mujeres y que parte de la evolución de las verrugas periungueales, compromete la presentación de algunas complicaciones, así como recidivas, se planteó la presente investigación que tuvo como objetivo determinar la efectividad de la Bleomicina intralesional comparada con la crioterapia para el tratamiento de las verrugas periungueales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte de carácter retrospectivo. La población estuvo constituida por los pacientes con verrugas periungueales tratados en el Servicio de Dermatología del Hospital Belén de Trujillo, durante julio 2016-setiembre 2018. Participaron del estudio los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

- ▲ Pacientes con diagnóstico clínico de verrugas periungueales sin tratamiento previo.
- ▲ Verrugas periungueales no recidivantes.
- ▲ Mayores de 15 años, de ambos sexos.

Criterios de exclusión:

- ▲ Pacientes que además de verrugas periungueales presentaban verrugas corporales y genitales.
- ▲ Diagnóstico de comorbilidades crónicas: neoplasias inmunoproliferativas, macroglobulinemia, enfermedades autoinmunes severas y activas, hepatitis B crónica severa, infección por virus Epstein Barr, infección por citomegalovirus, crioglobulinemia, urticaria por frío, trastornos de la circulación sanguínea, diabetes mellitus descompensada.
- ▲ Pacientes con enfermedades psiquiátricas.
- ▲ Tratamiento con altas dosis de esteroides o citostáticos.
- ▲ Gestación.
- ▲ Historia clínica incompleta.
- ▲ Abandono de tratamiento

Para calcular el tamaño de la muestra se empleó la fórmula de muestreo para comparación de proporciones:

$$n_0 = \frac{\left(Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

n_0 = Muestra

p_1 = proporción del grupo tratado con bleomicina intralesional que fue curado

p_2 = proporción del grupo con crioterapia que fue curado

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ ($\alpha = 0.05$)

$Z_{\beta} = 0,84$ ($\beta = 0.20$)

$P_1 = 0,96$ (Soni P⁷)

$P_2 = 0,61$ (Godley et al⁹)

De este modo, la muestra mínima calculada fue de 35 pacientes para cada cohorte de tratamiento: Cohorte 1 (Bleomicina intralesional aplicada con jeringa y aguja) y cohorte 2 (Crioterapia de aplicación mensual por 2 meses). El método a utilizado para la selección de los pacientes fue el muestreo aleatorio simple.

Los pacientes fueron distribuidos en ambos grupos de estudio según el tratamiento recibido para las verrugas periungueales. Se revisó las historias clínicas obteniéndose datos generales y datos clínicos. Se consideró como parámetro de efectividad a la no recurrencia de las verrugas en los 2 meses posteriores al tratamiento verificado durante el seguimiento ambulatorio al paciente, luego se comparó la efectividad en ambos grupos de tratamiento. Los datos obtenidos fueron incorporados en una ficha de recolección de datos y pasaron a formar parte de una base de datos informática.

El análisis de datos fue realizado con el paquete estadístico SPSS 23 para Windows. Se realizó estadística descriptiva obteniéndose la distribución de la frecuencia para las variables en estudio. La comparación de la efectividad de ambos tratamientos fue evaluada mediante comparación de proporciones con la prueba Chi cuadrado de Pearson, la obtención del riesgo relativo e intervalos de confianza. La comparación de variables cuantitativas fue realizada con la prueba t de Student para muestras independientes. Los cálculos fueron realizados con un nivel de confianza del 95%.

La investigación contó con la autorización del Comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Comité de Ética del Hospital Belén de Trujillo. Por ser un estudio de cohorte retrospectivo, se tomaron los datos de las historias clínicas garantizándose la confidencialidad de la información obtenida, no requiriéndose de un consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyó en la presente investigación a 60 pacientes con diagnóstico de verrugas periungueales para cada grupo de

estudio superando la muestra mínima establecida de 35 pacientes por grupo. Las características de los pacientes de ambos grupos se muestran en la tabla 1.

Al compararse las características generales de ambos grupos de tratamientos se observó que la edad promedio fue similar (Prueba t de Student; $p=0,084$) así como la distribución por sexo. El tiempo de enfermedad promedio fue superior en el grupo que recibió bleomicina aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Prueba t de Student; $p=0,074$); de manera similar, existió diferencia en la intensidad del dolor a favor del grupo tratado con crioterapia pero la diferencia tampoco fue significativa (Prueba t de Student; $p=0,083$). La distribución de la localización de las lesiones tampoco mostró diferencia significativa (Prueba Chi cuadrado; $p=0,075$). Con ello, los grupos de tratamiento tenían características similares por lo que eran comparables (Ver tabla 1).

Al evaluarse la efectividad de ambos tratamientos se observó que la bleomicina fue efectiva en el 85% de los pacientes en comparación con la crioterapia que fue efectiva en el 40% de los pacientes, diferencia que fue estadísticamente significativa (Prueba chi cuadrado de Pearson; $p < 0,001$).

Al estimarse el riesgo relativo para la recurrencia de las verrugas en los 2 meses posteriores al tratamiento para el grupo tratado con crioterapia en comparación con el grupo tratado con bleomicina se obtuvo un RR=0,250 (IC 95%: 0,132 – 0,473) lo que indica un mayor beneficio para el grupo tratado con bleomicina. De este modo, los tratados con bleomicina presentaron 75% menos riesgo de recurrencia que los tratados con crioterapia. Esto se muestra en la tabla 2.

Tabla 1. Características de los pacientes con verrugas periungueales de ambos grupos de investigación.

Variable	Grupo bleomicina (n=60)	Grupo crioterapia (n=60)	Valor p
Edad promedio (Años)	36,9 ± 20,2	37,5 ± 18,5	0,084
Sexo			
▲ Masculino	18 (30,5%)	20 (33,3%)	0,741
▲ Femenino	41 (69,5%)	40 (66,7%)	
Intensidad del dolor (EVA)	6,1 ± 2,6	6,5 ± 2,9	0,083
Localización			
▲ Pliegue lateral	22 (36,7%)	20 (33,3%)	0,075
▲ Hiponiquio	18 (30,0%)	23 (38,3%)	
▲ Cutícula	20 (33,3%)	17 (28,3%)	

Tabla 2. Recurrencia de las verrugas periungueales a los 2 meses según grupo de tratamiento.

Tratamiento	Recurrencia a los 2 meses		Total
	Sí	No	
▲ Bleomicina	9	51	60
▲ Crioterapia	36	24	60
Total	45	75	120

DISCUSIÓN

La presente investigación muestra que los pacientes tratados con bleomicina intralesional inyectada con jeringa y aguja presentaron una muy alta efectividad que alcanzó el 85%; mientras que, en el 15% restante se observó respuesta parcial lo cual contrasta con lo observado con la crioterapia.

La efectividad de la bleomicina en el presente estudio es similar a la reportada en diversas investigaciones^{6,7,9-13} en las que varía entre 70-100%; de este modo, la bleomicina muestra ser una buena alternativa terapéutica en el tratamiento de las verrugas virales. Existen ensayos clínicos en los que además del uso intralesional han considerado su aplicación mediante parches con microagujas o en combinación con electroporación o algunas variedades de láser que tienen el beneficio de reducir notablemente el dolor post tratamiento y ser mejor tolerada por los pacientes^{11,12,14}.

La efectividad obtenida con la crioterapia en el presente estudio (40,0%) es similar a la reportada por Kaçar et al¹⁵ en Turquía quienes encontraron una efectividad del 41,7% en el tratamiento de verrugas plantares. La proporción de verrugas periungueales con recurrencia al tratamiento con crioterapia (60%) fue levemente superior a lo reportado por Godley⁹ en Norteamérica quien encontró recurrencia en el 39% de pacientes con verrugas genitales. En estos casos se aplicó más sesiones de crioterapia sin obtenerse mejores resultados.

Asimismo, la presente serie encuentra que las características clínicas de los pacientes con verrugas periungueales son similares a lo descrito en reportes internacionales y que dichas características eran similares en ambos grupos de tratamiento lo que permite la comparabilidad de ambas. Otro aspecto importante es que la muestra considerada fue notablemente superior a la muestra mínima estimada para el estudio lo que mejora la validez externa del estudio a diferencia de otras investigaciones realizadas con muestras más pequeñas^{12,15}.

Consideramos que futuras investigaciones deberían valorar otros desenlaces de interés al momento de comparar las estrategias terapéuticas evaluadas en esta investigación además de la efectividad, como la presencia de eventos adversos y costo beneficio para tener una idea integral de su alcance terapéutico.

En conclusión, la bleomicina intralesional es más efectiva que la crioterapia en el tratamiento de las verrugas periungueales observándose que los tratados con bleomicina presentan 75% menor probabilidad de presentar recurrencia a los 2 meses de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Stanley MA. Genital human papillomavirus infections: current and prospective therapies. *J Gen Virol*. abril de 2012;93(Pt 4):681-91.
- Pérez Alfonso SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA Vs. BLEOMICINA INTRALESIONAL EN EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS VULGARES. *Dermatología Venezolana*. Disponible en: <http://revista.svderma.org/index.php/ojs/article/view/755>
- Aida Gabaldà Gallego, Antonio Zalacain Vicuña. Estudio comparativo del tratamiento de la verruga plantar por los podólogos del Área Metropolitana de Barcelona y los estudios publicados. *Universidad de Barcelona* 2014: 47.
- Kliwer EV, Demers AA, Elliott L, Lotocki R, Butler JRG, Brisson M. Twenty-year trends in the incidence and prevalence of diagnosed anogenital warts in Canada. *Sex Transm Dis*. junio de 2009;36(6):380-6.
- González Martínez G, Núñez Troconis J. Tratamiento de las verrugas genitales: una actualización. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2015;80(1):76-83.
- Adalatkhah H, Khalilollahi H, Amini N, Sadeghi-Bazargani H. Compared therapeutic efficacy between intralesional bleomycin and cryotherapy for common warts: a randomized clinical trial. *Dermatol Online J*. 13 de julio de 2007;13(3):4.
- Soni P, Khandelwal K, Aara N, Ghiya BC, Mehta RD, Bumb RA. Efficacy of Intralesional Bleomycin in Palmo-plantar and Periungual Warts. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2011;4(3):188-91.
- Raquel Cintado Reyes, Dr. Salomón Benhamú Benhamú, Pedro Marco Aznar, M^o Dolores Jiménez Cristino. APLICACIÓN DE AGUJAS INTRADÉRMICAS EN VERRUGAS PLANTARES REBELDES. *REVISTA ESPAÑOLA DE PODOLOGÍA*. 2011;XXII (4) : 158 - 163
- Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med*. diciembre de 1987;63(6):390-2.
- Kruter L, Saggat V, Akhavan A, Patel P, Umanoff N, Viola KV, et al. Intralesional Bleomycin for Warts: Patient Satisfaction and Treatment Outcomes. *J Cutan Med Surg*. octubre de 2015;19(5):470-6.
- Ryu HR, Jeong H-R, Seon-Woo H-S, Kim JS, Kim SK, Kim HJ, et al. Efficacy of a bleomycin microneedle patch for the treatment of warts. *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8(1):273-80.
- Pasquali P, Freitas-Martinez A, Gonzalez S, Spugnini EP, Baldi A. Successful treatment of plantar warts with intralesional bleomycin and electroporation: pilot prospective study. *Dermatol Pract Concept*. 31 de julio de 2017;7(3):21-6.
- Nisis AH, Figueroa RV, Murdoch VJ, Olate CM. Bleomicina intralesional en dermatología. *Revisión*. 2005;7.
- Dobson JS, Harland CC. Pulsed dye laser and intralesional bleomycin for the treatment of recalcitrant cutaneous warts. *Lasers Surg Med*. 2014;46(2):112-6.
- Kaçar N, Taşlı L, Korkmaz S, Ergin S, Erdoğan BŞ. Cantharidin-podophylotoxinsalicylic acid versus cryotherapy in the treatment of plantar warts: a randomized prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. julio de 2012;26(7):889-93.

Correspondencia: Dra. Lillia Díaz Moya
Email: investigacion@upao.edu.pe