

1122  
11  
29

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

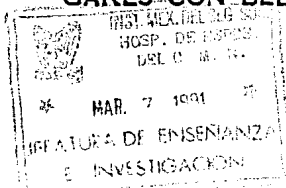


FACULTAD DE MEDICINA

Curso de Especialización en Dermatología  
Servicio de Dermatología y Micología Médica  
Hospital de Especialidades del Centro  
Médico Nacional Siglo XXI

## TRATAMIENTO DE LAS VERRUGAS VUL- GARES CON BLEOMICINA INTRALESIONAL

AL 1º.



**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

**P R E S E N T A:**

**DR. ILDEFONSO FRANCISCO RAMIREZ CABRERO**

**DIRECTOR DE LA TESIS: DR. ERNESTO MACOIELA RUIZ**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN** B2



MEXICO, D. F.

Curso de Dermatología  
y Neumología

Hosp. de Especialidades C. M. N.

1991



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVO	7
IV. MATERIALES Y METODOS.	7
V. RESULTADOS	
VI. ANALISIS ESTADISTICO	11
VII. CONCLUSIONES	14
VIII. DISCUSION	14
IX. GRAFICAS	17
X. BIBLIOGRAFIA	22

## INTRODUCCION

Las verrugas vulgares son lesiones conocidas desde la antigüedad, sin embargo, no fué sino hasta finales del siglo pasado en que se sospechó su caracter infeccioso, y ya dentro del presente siglo se llegó a la identificación del agente etiológico responsable. Este es un virus que contiene ADN dentro de su estructura, y pertenece al grupo de los Papilomavirus. Las verrugas vulgares se encuentran dentro de las diez principales causas de consulta dermatológica general. Su localización más frecuente son las extremidades, especialmente manos y pies. Esta dermatosis afecta principalmente a los niños y los adultos jóvenes.

El objetivo del tratamiento es lograr la involución de éstas lesiones por medios físicos en la mayoría de los casos que provoquen el menor número de efectos colaterales, y de ser posible, que no conduzcan al desarrollo de cicatrices residuales. Para éste fin se han venido utilizando diversas modalidades terapéuticas entre las que se encuentran el uso de agentes queratolíticos, de irritantes tópicos, y la crioterapia. Se han utilizado también los agentes inmunomoduladores como el levamisol, y en los niños agentes placebo. A pesar del gran arsenal disponible para el manejo de

de las verrugas vulgares, existen lesiones resistentes a todo tratamiento, e incluso a la electrofulguración y curetaje.

Al hacer revisión del tema en busca de nuevas alternativas para el manejo de las verrugas vulgares, y principalmente de las lesiones recidivantes o rebeldes al tratamiento, hemos encontrado reportes del uso de la bleomicina intralesional en donde se informa de resultados alentadores.

En nuestro país no existen experiencias reportadas con un tratamiento con bleomicina intralesional, y en la literatura mundial se informa como de resultados variables, dependiendo del vehículo empleado, y en los cuales se destaca un mayor porcentaje de curación al asociar xilocaína simple al 2% como solvente. Así las cosas hemos decidido efectuar el presente estudio, tanto para comprobar la respuesta al manejo de las verrugas vulgares con bleomicina intralesional en xilocaína simple al 2%, como para determinar si la xilocaína per se ejerce algún efecto en la involución de éstas neoplasias.

## ANTECEDENTES

En el año de 1966 en Japón, Umesawa y cols. (1,2) aislaron de Streptomyces verticillus un compuesto con propiedades antimitóticas y con gran afinidad por la piel y el ADN nuclear, al cual denominaron Bleomicina.

Tiempo despues, en 1972, Mishima y Matunaka (3) entre otros autores, reportaron algunas de las primeras experiencias con el uso de bleomicina por via endovenosa en el tratamiento de algunas neoformaciones de tipo maligno y benigno. De éstas últimas un caso de condiloma acuminado en una paciente de 12 meses de edad, con una dosis total de 123 mg y dos casos de verrugas vulgares en dos pacientes de 13 y 20 años con tendencia a la formación de queloides. En los 3 casos mencionados la respuesta al tratamiento fué excelente, y no se reportaron efectos colaterales en un seguimiento efectuado a tres meses.

A partir de esa fecha se han venido elaborando estudios utilizando bleomicina para el tratamiento de las verrugas vulgares; pero sustituyendo la via general de administración

por la vía local. Bremmer (4) en 1974 publicó los resultados de su estudio en 25 pacientes portadores de verrugas vulgares en diferentes partes del cuerpo, usando bleomicina intralesional al 0.1% en solución salina a dosis máximas totales de 1 mg. Obtiene el 63% de curación, con buena respuesta terapéutica dentro de la segunda a cuarta semanas de aplicación. No reportó efectos colaterales.

Cordero A y cols. (5) en 1982 efectuaron un nuevo estudio con belomicina, usando la misma dosis y técnica anteriores en 36 pacientes con edades entre 4 y 68 años. Reportó un promedio de curación del 80% para lesiones únicas, 78% en los portadores de 2 a 3 lesiones, y un 71% en aquellos con más de 3 lesiones. Encontró como efectos colaterales el dolor y la sensación de quemadura local con duración de 24 a 48 horas.

Rossi E y cols. (6) en ese mismo año realizaron un estudio doble ciego en 16 pacientes con edades de 12 a 60 años siguiendo la misma técnica, pero a dosis máxima de 0.5 mg. Debido al dolor presentado durante la infiltración, éstos autores aplicaron anestecia local previa con xilocaína simple al 2%. Obtuvieron 82.75% de curación, sin relatar otros

efectos colaterales que el dolor.

Ramírez O (7) llevó a cabo un estudio en 100 pacientes utilizando inicialmente bleomicina al 0.1% en solución salina, y posteriormente diluida en xilocaína simple al 2%, aplicando de 0.1 ml a 0.5 ml según el tamaño de la lesión, tanto en forma intralesional como sublesional. Catalogó sus resultados como excelentes en el 67%, en el 20% de buenos, en el 10% de incompletos y en el 3% de malos. No reportó diferencias en los resultados entre los diferentes vehículos y técnicas, ni presencia de efectos colaterales.

En 1983 Munkvad y cols. (8) efectuaron un estudio doble ciego en 62 pacientes con bleomicina al 0.1% en solución salina vs bleomicina al 0.1% en xilocaína simple al 2%. Reportaron el 23% y 50% de curación respectivamente, contra 42% de curación con el vehículo. Con respecto a la mala respuesta al tratamiento, suponen se trata de un grupo de pacientes de "baja respuesta" o "persistentes". Como efectos colaterales encontraron dolor e inflamación local en 19 de 67 pacientes (28%).

Bunney y cols (9) en un estudio doble ciego que incluyó



solo pacientes resistentes a otros tratamientos, utilizando bleomicina al 0.1% en solución salina, obtuvieron un 87% de curación, sin efectos colaterales a excepción de dolor local que persistió hasta 48 horas despues del tratamiento.

Todos los autores reportan resolución de las lesiones en un termino de 2 a 4 semanas, desprendiendose unas en forma espontánea y requiriendo ,otras de curetaje.

Los efectos colaterales de la bleomicina administrada por via sistémica son: estomatítis, alopecia, fiebre, acúfenos, así como un pequeño efecto inmunosupresor (13). La mayor toxicidad esta en relación con las altas concentraciones acumuladas en la piel y los pulmones. En la ,piel se presenta hiperpigmentación de rodillas y pequeñas articulaciones de las manos; pápulas, placas y bandas infiltradas, así como esclerosis en manos, cambios todos reversibles al suspender el uso del medicamento. El efecto más grave se presenta en los pulmones, donde llega a producir procesos neumónicos y fibrosis, éste último capaz de conducir a la muerte. Todos éstos efectos se presentan al llegar a dosis totales que oscilan entre los 90 y 165 mg (3,5,9,13).

Existen reportes aislados de efectos colaterales de tipo local y secundarios a la aplicación intralesional del medicamento. Miller en 1984 (10), reportó un caso de distrófia ungueal. Epstein en 1985 (11) publicó un caso de pérdida ungueal permanente observado en una de sus pacientes, y seis casos anecdóticos de fenómeno de Raynaud. Urbina y cols. (12) refirieron un caso de pérdida ungueal permanente en una paciente tratada con radioterapia local previa por otra patología y posterior infiltración con bleomicina.

En el presente trabajo se describen los resultados del tratamiento de las verrugas vulgares con bleomicina intralesional al 0.1% en xilocaína simple al 2%, en un grupo de pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

#### MATERIAL Y METODOS

En éste ensayo clínico prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental participaron pacientes adultos de ambos sexos, procedentes de los diferentes servicios de éste centro hospitalario, con diagnóstico de verrugas vulgares con localización en dos sitios alejados anatómicamente.

Dentro del grupo reclutado no fueron incluidos los suje-

tos inmunodeprimidos o con ingesta de medicamentos citotóxicos o inmunosupresores, a las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, a los alérgicos a la bleomicina y/o xilocaína y quienes padecieran enfermedades sistémicas previas tales como falla renal, hepática, cardíaca o enfermedades pulmonares. Se excluyeron también a los pacientes con procesos patológicos cercanos al sitio de localización de las lesiones por el riesgo de impedir la correcta distribución y aplicación del medicamento.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente para corroborar la impresión diagnóstica de verruga vulgar, y se les canalizó a los servicios paraclínicos de apoyo para que se les practicara los siguientes estudios: biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y teleradiografía de tórax.

En la preparación de la solución de bleomicina, se utilizaron los frascos ampola del medicamento, el cual se presenta como un polvo blanco y sumamente soluble en agua, y se distribuye comercialmente en presentación de 15 unidades o miligramos por frasco. Como vehículo del medicamento se utilizó xilocaína simple al 2%, la cual es un anestésico cuando se usa

por via local, y un antiarrítmico al utilizarse por via sistémica y que comercialmente se expende en frascos de 50 ml, de los cuales el 98% corresponde a agua bidestilada y el 2% a la sal. Para obtener una concentración del 0.1% se mezclaron 15 mg de bleomicina en 15 ml de xilocaína simple al 2%.

Las lesiones seleccionadas para el estudio se fotografieron, y sus características (numero, forma, coloración y estado de superficie) así como el tiempo de evolución fueron anotadas en la hoja de seguimiento (Cuadro I).

Para la asignación del tratamiento, las lesiones fueron seleccionadas al azar, una de ellas para su infiltración con bleomicina, y la otra con el placebo. A fin de lograr que éste estudio fuera doble ciego, tanto el paciente como el investigador desconocieron que sitio se inyectó con bleomicina y cual recibió el placebo; por lo que otro miembro del mismo personal del Servicio se hizo cargo de la preparación de las jeringas según un código de asignación previamente elaborado, el cual se muestra en el Cuadro II.

Una vez infiltradas las lesiones, los sujetos fueron citados a intervalos de 14 días y por dos ocasiones consecutivas,

a fin de valorar la respuesta al tratamiento, y clasificarlas en una escala del 1 al 3, en la que el número 1 correspondió a la desaparición de la lesión, el número 2 a la involución parcial, y el 3 a las que no presentaron cambios; en éste último caso, la lesión se infiltró por segunda y última ocasión y se citó nuevamente para una nueva valoración.

Al concluir ésta fase del estudio, los pacientes se citaron mensualmente en dos ocasiones para investigar la presencia de efectos colaterales, de éstos y en orden de frecuencia se examinó e interrogó intencionadamente para detectar: a) dolor; b) edema; c) trombosis y d) necrosis. Los datos referentes a la respuesta al manejo, seguimiento y presencia de efectos colaterales fueron concentrados en una hoja de control (Cuadro III).

La cantidad del medicamento infiltrado se individualizó de acuerdo al tamaño de las lesiones, inyectando 0.1 ml en las lesiones de hasta 2 mm; 0.3 ml a las comprendidas entre 3 y 4 mm, y 0.5 ml a las de 5 mm o más, a éstas últimas y por su mayor superficie, la infiltración se efectuó en 3 sitios diferentes a fin de conseguir una distribución más uniforme de la solución.

## RESULTADOS

Nuestra serie estuvo constituida por 20 pacientes, 13 hombres y 7 mujeres. Las edades oscilaron entre los 16 y 58 años con una media de 37 años. Once de los pacientes habían recibido diversos tratamientos en forma previa, entre los que se contaban los agentes queratolíticos, inmunomoduladores, crioterapia, electrofulguración y otros tópicos no especificados. El tiempo de evolución referido en éstas lesiones fué de 2 meses en los casos de menor duración, y de 4 años en los de máxima, con una media de 2 años. Estos datos se muestran en el Cuadro IV.

De las lesiones tratadas con belomicina, 9 casos (50%) involucionaron completamente despues de la primera aplicación del medicamento, y 4 más (22%) despues de la segunda infiltración. En 3 lesiones (17%) se observó involución parcial sin llegar a la curación, y 2 lesiones (11%) no respondieron al manejo.

En los pacientes del grupo control a los que se les infiltró xilocaína al 2% como placebo, 6 lesiones involucionaron parcialmente sin llegar a desaparecer totalmente, y en el res

to no se presentaron cambios. Durante el seguimiento dos pacientes abandonaron el estudio.

En ambos grupos se presentaron como efectos colaterales dolor y edema local durante la infiltración, cediendo el primero de éstos dentro de las 48 horas posteriores a la aplicación, ya fuese en forma espontanea o con la ingesta de analgésicos de uso común; en ningún caso éste síntoma fué de tal magnitud que ameritara la incapacidad laboral del paciente. El segundo signo se presentó durante un promedio de 4 días, llegando a persistir hasta 7 días en una proporción mínima de los casos y siendo siempre de poca magnitud.

En los casos de evolución favorable y que condujeron a la resolución de las neoformaciones, se presentaron además como efectos colaterales trombosis y necrosis local dentro de la primera a segunda semanas que siguieron al tratamiento. La caída del material necrosado se inició 12 a 21 días después de aplicada la bleomicina y en todas las ocasiones en forma espontánea, sin necesidad de usar la cureta para su remoción. Al presentarse la trombosis y caída de la verruga, ésta fué sustituida por una mácula hiperpigmentada post-lesional y en ningún caso evolucionó a la formación de cicatrices residuales

El seguimiento de los sujetos de estudio se llevó por un periodo de 2 meses, durante los cuales se les citó mensualmente por 2 ocasiones. Durante éste tiempo no se presentó recidiva de las lesiones tratadas, y en ningún caso se observó desarrollo de efectos colaterales.

#### ANALISIS ESTADISTICO

Para efectuar el análisis estadístico de la información obtenida en la realización de nuestro estudio, fue necesario las pruebas estadísticas para evaluar una variante nominal: la presencia o ausencia de lesiones a las 2 y 4 semanas en 2 ocasiones (bleomicina y placebo). Por ésta razón utilizamos la prueba exacta de Fisher y la de la  $X^2$ , con las cuales comparamos las proporciones de las lesiones curadas y no curadas en las dos condiciones.

Ambas pruebas fueron altamente significativas, reportando la prueba exacta de Fisher una  $P = 0.0006$ , mientras que la de la  $X^2$  mostró una  $P = 0.00003$ .



## CONCLUSIONES

En la muestra observada se comprobó que la bleomicina intralesional al 0.1% en xilocaína simple al 2% es efectiva en el tratamiento de las verrugas vulgares, y su aplicación no produce efectos secundarios de importancia, además de ser de fácil aplicación y que tiene la ventaja de no producir cicatrices residuales. Este método se encuentra indicado principalmente en las lesiones resistentes a otros tratamientos y en las neoformaciones de localización periungueal.

## DISCUSION

El objetivo del presente estudio fué corroborar en nuestro medio la efectividad del tratamiento de las verrugas vulgares utilizando bleomicina intralesional al 0.1% en xilocaína simple al 2%, y determinar si la xilocaína por si misma ejerce algun efecto en la involución de éstas lesiones. Esto último se investigó pues existen algunos reportes previos en los cuales se ha utilizado bleomicina al 0.1% en solución salina vs bleomicina al 0.1% en xilocaína simple al 2%, y en los cuales se comunican resultados superiores cuando la xilocaína es utilizada como vehículo.

Regresando al primer objetivo de éste trabajo, comprobamos la eficacia de éste medicamento al obtener en la muestra estudiada un promedio de curación del 72%, además de un 17% de mejoría. Al comparar éstos resultados con el grupo control, solo obtuvimos un promedio de mejoría del 33% sin que ninguna de las lesiones evolucionara hasta la curación. En la serie de pacientes que estudiamos predominaron los hombres con un 63% sobre las mujeres, y el grupo etario más significativo fué el comprendido dentro de la cuarta década de la vida.

Es importante mencionar también la facilidad con la que se aplica éste medicamento, pues sin necesidad de equipo especial, y contando tan solo con una jeringa desechable para insulina, es posible administrarlo dentro de cualquier consultorio utilizando tan solo unos minutos para éste fin.

Este método también tiene la ventaja de que no provoca la formación de cicatrices inestéticas y que pudieran limitar en algún momento la función de algún segmento corporal, principalmente los dedos de la mano.

Por todo lo anterior consideramos que el tratamiento de las verrugas vulgares con bleomicina intralesional al 0.1% en

un vehículo de solución de xilocaína simple al 2% es un tratamiento útil, seguro y fácil de aplicar, y se encuentra indicado principalmente en los casos recidivantes o sin respuesta a otros tratamientos.

CUADRO I
Tiempo de evolución:
Lesiones    numero: forma: coloración: estado de superficie: tamaño:

CUADRO II

Paciente No.	derecha (A)	izquierda (B)
1.	placebo	bleomicina
2.	bleomicina	placebo
3.	placebo	bleomicina
4.	bleomicina	placebo
5.	placebo	bleomicina
6.	bleomicina	placebo
7.	bleomicina	placebo
8.	bleomicina	placebo
9.	bleomicina	placebo
10.	bleomicina	placebo
11.	placebo	bleomicina
12.	bleomicina	placebo
13.	bleomicina	placebo
14.	placebo	bleomicina
15.	placebo	bleomicina
16.	bleomicina	placebo
17.	bleomicina	placebo
18.	bleomicina	placebo
19.	placebo	bleomicina
20.	bleomicina	placebo

CUADRO III

1a revisión		evolución	1	2	3	A				B			
Fecha:	observaciones:	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
2a revisión		evolución	1	2	3	A				B			
Fecha:	observaciones:	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
3a revisión		evolución	1	2	3	A				B			
Fecha:	observaciones:	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
4a revisión		evolución	1	2	3	A				B			
Fecha:	observaciones:	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
Evaluación final:													

(19)

ESTA TESIS  
NO DEBE  
SALIR DE LA  
BIBLIOTECA

CUADRO IV

Paciente No.	Edad	Sexo	Evolución previa	Tratamientos previos
1.	58 a	Fem	1 año	Crioterapia
2.	27 a	Fem	1 año	No específico
3.	31 a	Fem	1 año	*Ac salicilico
4.	24 a	Masc	5 meses	Ninguno
5.	23 a	Masc	1 año	Ninguno
6.	19 a	Masc	6 meses	Ninguno
7.	38 a	Masc	2 años	Ninguno
8.	22 a	Fem	8 meses	Crioterapia
9.	30 a	Masc	2 años	Crioterapia
10.	42 a	Masc	1 año	No específico
11.	19 a	Masc	2 meses	Ninguno
12.	16 a	Fem	2 años	Ninguno
13.	29 a	Fem	3 años	Varios
14.	50 a	Masc	3 años	Varios
15.	21 a	Masc	6 meses	Crioterapia
16.	16 a	Masc	3 años	Electrofulg.
17.	21 a	Masc	4 meses	Ninguno
18.	36 a	Fem	10 meses	Crioterapia
19.	27 a	Masc	4 años	*Ac salicilico
20.	35 a	Masc	4 meses	Ninguno

\* Duo Film

CUADRO V															
Totales:	20	13	3	2	18	18	13	13	0	6	13	19	18	0	0
	Paciente No.	Desaparición	Inval. parcial	Sin cambios	Dolor	Edema	Trombosis	Necrosis	Desaparición	Inval. parcial	Sin cambios	Dolor	Edema	Trombosis	Necrosis
1.	2a		X	X	X	X			X		X	X			
2.	1a		X	X	X	X					X	X			
3.	2a		X	X	X	X			X		X	X			
4.		X	X	X						X	X	X			
5.		X	X	X						X	X	X			
6.	2a		X	X	X	X					X	X			
7.		X	X	X						X	X	X			
8.	1a		X	X	X	X				X	X	X			
9.	1a		X	X	X	X				X	X	X			
10.	1a		X	X	X	X			X		X	X			
11.	1a		X	X	X	X				X	X	X			
12.	1a		X	X	X	X			X		X	X			
13.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14.	1a		X	X	X	X			X		X	X			
15.	1a		X	X	X	X				X	X	X			
16.	1a		X	X	X	X				X	X	X			
17.	1a		X	X	X	X			X		X	X			
18.		X	X	X						X	X	X			
19.		X	X	X						X	X	X			
20.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grupo de estudio								Grupo control							



## BIBLIOGRAFIA

1. Umesawa H et al. NEWS ANTIBIOTICS A AND B. Br J Antibiot 1966;19:200
2. Umesawa H et al. STUDIES ON BLEOMYCIN. Cancer 1967;20:891.
3. Mishima Y and Matunaka M. EFFECT OF BLEOMYCIN ON BENIGN AND MALIGNANT CUTANEOUS TUMOURS. Acta Dermatovenereol (Stockholm) 1972;52:211-215.
4. Bremner RM. WARTS TREATMENT WITH INTRALESIONAL BLEOMYCIN. Cutis 1976;18:2:264-266.
5. Cordero M et al. THE COMMON WART: INTRALESIONAL TREATMENT WITH BLEOMYCIN SULFATE. Cutis 1980;26:319-324.
6. Rossi E et al. BLEOMICINA INTRALESIONAL EN VERRUGAS VULGARES. Dermatología Rev Mex 1981;15:2:158-165.
7. Ramírez O. VERRUGAS VULGARES Y BLEOMICINA: COMUNICACION DE 100 CASOS. Med Cut ILA 1983;11:337-342.
8. Munkvad M et al. LOCALLY INJECTED BLEOMYCIN IN THE TREATMENT OF WARTS. Dermatologica 1983;167:86-89.
9. Bunney MH et al. THE TREATMENT OF RESISTENT WARTS WITH INTRALESIONAL BLEOMYCIN: A CONTROLLED TRIAL. Br J Dermatol 1984;110:97-107.
10. Miller RA. NAIL DISTROPHY FOLLOWING INTRALESIONAL BLEOMYCIN FROM UNGUEAL WARTS. Arch Dermatol 1986;122:974-975.
11. Epstein E. PERSISTING RAYNAUD'S PHENOMENON FOLLOWING INTRALESIONAL BLEOMYCIN TREATMENT OF FINGER WARTS. J Am Acad Dermatol 1984;120:963-964.
12. Urbina F et al. CUTANEOUS TOXICITY OF INTRALESIONAL BLEOMYCIN ADMINISTRATION IN TREATMENT OF PERIUNGUEAL WARTS. Arch Dermatol 1986;122:974-975.
13. Cohen I et al. CUTANEOUS TOXICITY OF BLEOMYCIN THERAPY. Arch Dermatol 1973;107:553-555.