



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**BLEOMICINA INTRALESIONAL EN EL TRATAMIENTO DE
VERRUGAS VÍRICAS EN COMPARACIÓN CON CRIOTERAPIA
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2018**

**PRESENTADO POR
CHRISTIAN DANIEL VÁSQUEZ VALDIVIESO**

**ASESOR
JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2017**



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**BLEOMICINA INTRALESIONAL EN EL TRATAMIENTO DE
VERRUGAS VÍRICAS EN COMPARACIÓN CON
CRIOTERAPIA
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
CHRISTIAN DANIEL VÁSQUEZ VALDIVIESO**

**ASESOR
DR. JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

LIMA, PERÚ

2017

ÍNDICE

Pág.

Portada

Índice

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1. Importancia	4
1.4.2. Viabilidad	5
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	16
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	18
3.1 Formulación de la hipótesis	18
3.2 Variables y su operacionalización	19
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	22
4.1 Diseño metodológico	22
4.2 Diseño muestral	22
4.3 Procedimientos de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos	24
4.5 Aspectos éticos	24
CRONOGRAMA	25
FUENTES DE INFORMACIÓN	
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Las verrugas víricas son neoplasias epidérmicas benignas causadas por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Se contagian por contacto directo o por fómites y pueden también diseminarse a otras áreas del cuerpo en un mismo paciente. Algunos casos resuelven en forma espontánea en el transcurso de meses o años; sin embargo, hasta 1/3 de los pacientes cursan con persistencia de las lesiones que hace necesario su tratamiento. A pesar de su naturaleza no cancerosa y curso indolente, representan un problema estético que impacta negativamente en la calidad de vida del portador además de ser causa frecuente de consulta en la práctica dermatológica. Se estima que la prevalencia de verrugas en la población general es del 12%, convirtiendo la infección por el VPH en una enfermedad diseminada¹.

Se han descrito múltiples modalidades de tratamiento de estas lesiones. Desde las más conservadoras terapias tópicas con queratolíticos hasta técnicas invasivas como la cirugía, electrodesecación o ablación con láser. De todas ellas destaca la aplicación de nitrógeno líquido o crioterapia por su relativa efectividad y facilidad de aplicación, convirtiéndola por años en el tratamiento de elección para verrugas de todo tipo². Sin embargo, este método no está exento de riesgos. El dolor durante y tras su aplicación y los cambios pigmentarios son efectos adversos frecuentes³. Otros inconvenientes como el costo y la necesidad de un equipamiento especial para su almacenaje y aplicación hacen que este tratamiento no se encuentre disponible en centros de atención primaria. Por tanto, se encuentra lejos del alcance

de la gran mayoría de afectados quienes usualmente terminan siendo transferidos a un centro de atención de mayor complejidad, traduciéndose esto en pérdida de tiempo y dinero por parte del usuario además de sobrecargar innecesariamente el sistema de salud. Asimismo, hasta en un 30% de pacientes con verrugas palmoplantares las lesiones recurren tras su aplicación⁴.

Desde la década de 1970 se ha descrito la efectividad de la bleomicina intralesional en el tratamiento de estas lesiones⁵. Se han publicado estudios placebo-control y ensayos clínicos aleatorizados demostrando su eficacia, incluso en verrugas recalcitrantes o de localización palmo-plantar, con mínimos efectos adversos reportados^{6, 7}. Sin embargo, la evidencia es escasa y actualmente es considerada tratamiento de segunda o tercera línea⁷. Además, a diferencia de la crioterapia, la aplicación de bleomicina intralesional es un método económico y para su uso no se necesita más equipamiento que los insumos básicos que se puede encontrar en la mayoría de centros de atención primaria.

El uso de crioterapia como tratamiento de primera línea es una práctica difundida en la gran mayoría de hospitales y el Hospital Sabogal no es la excepción a la regla. Por tanto, se le somete al paciente, que llega a consulta tras innumerables trámites burocráticos, a un procedimiento doloroso y de menor efectividad además de engorroso (generalmente se necesitan de varias sesiones para alcanzar la curación completa). Esto le ocasiona al usuario y a la entidad prestadora de salud una pérdida innecesaria de tiempo y valiosos recursos.

Por lo expuesto, la presente investigación se propone demostrar la superioridad de

la bleomicina intralesional al 0,1% frente a la crioterapia en el tratamiento de verrugas. No existe en nuestro país un estudio que compare la efectividad de estas dos intervenciones, por lo que la presente investigación pretende proporcionar evidencia científica para implementar estrategias más efectivas y económicas, además de servir como base para el desarrollo de futuros trabajos.

1.2 Formulación del problema

¿Es la bleomicina intralesional al 0,1% más efectiva que la crioterapia en el tratamiento de verrugas víricas en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2018?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Evaluar la efectividad de la bleomicina intralesional al 0,1% en comparación con un grupo similar que recibe crioterapia en el tratamiento de verrugas víricas en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2018.

1.3.2 Objetivos específicos

Registrar el número promedio de verrugas de los participantes del estudio.

Registrar la localización de las verrugas de los participantes del estudio.

Registrar la dimensión promedio de las verrugas de los participantes del estudio

Registrar el número de sesiones recibidas de los participantes del estudio.

Identificar los efectos adversos, de existir, de los tratamientos evaluados.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

La aplicación de nitrógeno líquido es una intervención que necesita costosos aparatos e insumos que no se encuentran disponibles en centros de atención primaria ni en sitios de pobreza. Por otro lado, la bleomicina es una sustancia barata, de fácil manejo, la cual no necesita instrumentos sofisticados para su aplicación y se encuentra ampliamente disponible.

Además de su aparente mejor tasa de respuesta, la aplicación de bleomicina es un procedimiento mejor tolerado que la crioterapia y el número de sesiones requeridas hasta alcanzar la curación completa es menor. Un estudio del 2015 por Kruter *et al.* encontró una tasa de satisfacción de 78% tras el tratamiento y se lo recomendaría a otros.

A pesar de lo expuesto la bleomicina es considerada como intervención de tercera línea, por detrás de la crioterapia. Además, la falta de un protocolo estandarizado para su uso que especifique concentraciones y método de aplicación, aunado a la escasez de evidencia científica relevante, hace que su uso se vea restringido a cuando todo lo demás ha fallado.

La presente investigación se propone evaluar la efectividad de la bleomicina intralesional al 0,1% en el tratamiento de las verrugas víricas no genitales en comparación con crioterapia. La bleomicina se administrará según el protocolo

descrito por Dhar *et al.* y se combinará con xilocaína 2% hasta alcanzar una concentración de 0,1% (1 mg/ml), para luego aplicarse de manera intralesional utilizando una jeringa de insulina de 100 unidades hasta observar el blanqueamiento de la lesión³. De ser necesario se aplicará cada 4 semanas hasta remisión de la verruga. Por otro lado, el nitrógeno líquido se aplicará en forma de spray generado por una pistola criogénica, perpendicular a la piel y a una distancia de 2 cm de la misma hasta congelar 1 mm más allá de los bordes de la verruga. Se administrará 2 ciclos de congelación-descongelación por lesión por visita. De ser necesario se aplicará cada 2 semanas hasta la curación completa.

Finalmente, esta investigación pretende servir como estudio piloto para futuras investigaciones que ayuden a implementar políticas y buenas prácticas efectivas para el beneficio de nuestros pacientes. De demostrar la superior efectividad de la bleomicina respecto a la crioterapia se podrían implementar protocolos de atención mucho más exitosos, de bajo costo y que se encuentren disponibles a un mayor número de pacientes, minimizando además la tasa de reacciones no deseadas (dolor, eritema, incapacidad funcional, etc.)

1.4.2 Viabilidad

La investigación se llevará a cabo en el consultorio externo de dermatología del Hospital Sabogal, por lo que se cuenta con suficiente tiempo y recursos humanos y materiales para su correcto desarrollo. Además, por la naturaleza de la casuística, existe un amplio número de pacientes aptos y elegibles. Asimismo, no existen consideraciones éticas que prevengan el desarrollo de la investigación.

1.5 Limitaciones

Se trata de una investigación de carácter exploratorio realizado en un centro de referencia de tercer nivel y se trabaja con una muestra pequeña no representativa de la población general, por lo que los resultados de la investigación podrían no ser generalizables.

Además, la falta de un protocolo de uso de la bleomicina intralesional en verrugas víricas hace que no se cuente con una dosis estandarizada para el tratamiento de dichas lesiones.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2007 Adalatkah, Khalilollahi, Amini y Sadeghi-Bazargani realizaron en Irán un ensayo clínico aleatorizado comparando la efectividad de la bleomicina intralesional y la crioterapia para verrugas comunes. Los criterios de inclusión fueron edad mayor de 12 años y presentar verrugas en dos extremidades simétricas (manos o pies). Se enrolaron 44 participantes al estudio, cada uno de ellos recibe tanto bleomicina como crioterapia. Los tratamientos fueron asignados aleatoriamente para ser aplicados a las verrugas del lado derecho o izquierdo. Se evalúa respuesta cada dos semanas y si es necesario se vuelve a administrar el tratamiento hasta tres veces. Encontraron que la bleomicina tiene una tasa de eliminación de 87,6% de las verrugas en comparación con el 72,3% de la crioterapia. El riesgo relativo para el efecto terapéutico de la bleomicina comparada con crioterapia fue de 1,23 ($1,11 < RR < 1,33$). Concluyen que la bleomicina intralesional es más efectiva que la crioterapia en el tratamiento de verrugas en manos y pies.¹

En 2008 Saitta, Krishnamurthy y Brown llevaron a cabo una revisión sobre las aplicaciones en dermatología de la bleomicina intralesional. Analizan 12 ensayos clínicos que evalúan su efectividad en el tratamiento de verrugas víricas y encuentran un porcentaje de curación que va del 0 al 95%. Además, se utilizan múltiples técnicas para inyectar la bleomicina a diferentes concentraciones (0,1%, 0,25%, 0,5%). Los efectos adversos más reportados fueron dolor a la inyección, inflamación y formación de escara.²

En 2009 Dhar, Rashid, Islam y Bhuiyan ejecutaron en Bangladesh un ensayo clínico aleatorizado comparando la eficacia de la bleomicina intralesional y la crioterapia para el tratamiento de verrugas cutáneas. Ingresaron al estudio 73 pacientes que fueron divididos en dos grupos: 39 recibieron bleomicina intralesional y 34 crioterapia. Se utilizó bleomicina al 0,1% y se administró con una jeringa de insulina de 100 unidades. Encontraron que la tasa de curación del grupo que recibió bleomicina fue superior al grupo de crioterapia (94,9% y 76,5% respectivamente). El dolor y los cambios pigmentarios fueron los efectos adversos más frecuentes y fueron más reportados en el grupo que recibió crioterapia.³

En 2011, Soni, Khandelwal, Aara, Ghiya, Mehta y Bumb llevaron a cabo un estudio placebo-control en India que evalúa la eficacia de bleomicina intralesional en el tratamiento de verrugas palmo-plantares y periungueales. Seleccionaron 50 pacientes que fueron divididos en dos grupos de 25 cada uno (A y B). El grupo A recibió bleomicina intralesional al 0,1% mientras que al grupo B se le inyectó solución salina, ambos con un máximo de dos sesiones y se les realizó seguimiento hasta un año. Se consideró falla terapéutica si la lesión persistía a la semana 12. Encontraron que la diferencia en las tasas de curación de los dos grupos fue estadísticamente significativa (96,47% para el grupo que recibe bleomicina versus 11,11% para el grupo placebo). El efecto adverso más reportado fue dolor y se observó en ambos grupos por igual.⁴

En 2012 Kwok, Gibbs, Bennett, Holland y Abbott realizaron en Reino Unido un metaanálisis sobre la eficacia de los tratamientos tópicos para verrugas cutáneas. Se analizaron tres ensayos clínicos que utilizan bleomicina intralesional, encontrando

un porcentaje promedio de curación del 90%. Sin embargo, recomiendan solo su utilización como agente de tercera línea (por detrás de ácido salicílico tópico y la crioterapia) por la pobre calidad de los estudios analizados y sus débiles evidencias. A pesar de ello, se reconoce a la bleomicina como una opción a tener en cuenta por el dermatólogo, si bien recomiendan realizar estudios con mejores diseños metodológicos y mayor poder estadístico.⁵

Por otro lado, en 2012 AlGhamdi y Khurram llevaron a cabo en Arabia Saudita un estudio piloto prospectivo que evalúa la eficacia de bleomicina muy diluida (0,1 U/mL) utilizando la técnica de multipunción intralesional. Se incluyeron en el estudio a 23 pacientes y se les administró bleomicina cada cuatro semanas hasta la resolución de las lesiones. 74% alcanzaron curación completa, 4,3% respuesta parcial y en 13% no hubo respuesta. Además, se observó recurrencia en dos pacientes. No se reportaron efectos adversos de consideración.⁶

También en el 2012 Dall'oglio, D'Amico, Nasca y Micali realizaron una revisión basada en evidencia sobre el tratamiento de verrugas cutáneas. Analizaron 6 ensayos clínicos aleatorizados que confirman la eficacia de la bleomicina intralesional, con dosis que van de 1,0 a 1,5 U/ml y tasas de curación completa que van del 14 al 95%. La terapia se acompañó de efectos adversos escasos, incluidos dolor, hinchazón, eritema, cambios pigmentarios y formación de cicatriz.⁷

Una revisión sistemática llevada a cabo por Loo y Tang en el año 2014 que investiga la eficacia de diferentes intervenciones en el tratamiento de verrugas no genitales encontró que existían resultados contradictorios en los estudios que analizan a la

bleomicina frente al placebo o al uso de bleomicina a diferentes concentraciones (0,1%, 0,25%, 0,5%). Sin embargo, concluyen que la bleomicina intralesional podría ser más efectiva que la crioterapia tras analizar dos estudios controlados aleatorizados. Aun así, recomiendan interpretar los resultados con mesura pues la evidencia sigue siendo débil. El efecto adverso más reportado fue dolor al momento de la aplicación.⁸

En 2014, Lee, Kim y Kim llevaron a cabo en Korea un estudio preliminar que evaluó la efectividad de bleomicina intralesional en el tratamiento de verrugas genitales. La bleomicina se diluyó con suero salino y lidocaína al 2% hasta alcanzar una concentración de 1,5 mg/ml. Se documentan los cambios clínicos cada dos semanas y el seguimiento se realiza hasta la resolución total de las lesiones (promedio 12.4 meses). De los 15 pacientes que ingresan al estudio, 73,3% experimentan curación completa, 13,3% presentan recurrencia de la lesión y 13,3% alcanzan curación parcial. Dolor y cambios pigmentarios fueron los efectos adversos más frecuentemente descritos.⁹

En 2015 Kruter, Saggat, Akhavan, Patel, Umanoff, Viola, Stebbins, Smith, Arash, Cohen y Cohen realizaron en Estados Unidos un estudio retrospectivo que evaluó la eficacia, tolerabilidad y satisfacción del paciente tras el uso de bleomicina intralesional para el tratamiento de verrugas cutáneas. Se administró bleomicina a diferentes concentraciones (3 U/ml y 1,5 U/ml) y se utilizó una jeringa 30G. De los 46 pacientes del estudio, 74% alcanzaron resolución completa de las lesiones, con una media de 1,7 sesiones de tratamiento. El dolor fue el efecto adverso más reportado, el mismo que podía durar hasta dos días tras la inyección. Además, 78%

de los pacientes se encontraron satisfechos con el tratamiento y lo recomendarían a otros.¹⁰

En una revisión sistemática del 2015 que investigó el manejo terapéutico de las verrugas cutáneas y genitales, Ockenfels halló que existen pocos estudios con inyecciones de bleomicina intralesional, con dosis que van de 1,0 a 1,5 U/ml. Además, encontró que las tasas de curación completa de la bleomicina son en promedio de 85%, pero fueron solo 20% superior al placebo.¹¹

En 2017, Pasquali, Freites-Martinez, Gonzales, Spugnini y Baldi desarrollaron una investigación en España tipo serie de casos prospectivo unicéntrico que buscaba evaluar la efectividad de la bleomicina intralesional combinada con electroporación para el tratamiento de verrugas plantares, en comparación con el uso de bleomicina intralesional sola. Se incluyen a 22 pacientes divididos en dos grupos utilizando bleomicina a concentración de 1 mg/ml. Además, a los pacientes enrolados en el brazo que recibía electroporación se les realizó pulsos bifásicos con un interpulso de 10 microsegundos y una duración de 50+50 microsegundos. Se encontró que a los tres meses las tasas de curación del grupo que recibió bleomicina más electroporación fue de 78% vs 16% de los pacientes que sólo recibieron bleomicina. No se registraron efectos adversos sistémicos y las molestias más reportadas fueron dolor e inflamación en el área tratada.¹²

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Verrugas cutáneas: causas, tipos y epidemiología

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus ADN doble cadena de la familia papillomavirus, de los cuales se han identificado más de 170 tipos. La infección causa malignidad (p. ej., cáncer de cuello uterino) y manifestaciones cutáneas no cancerosas que son las verrugas en sus diferentes tipos.¹³

La apariencia de la verruga depende tanto del subtipo infectante como de su localización anatómica. El VPH tipo 2 es causa frecuente de verrugas en las manos y pies. Los tipos 1, 4, 27 y 57 son encontrados frecuentemente en las verrugas comunes o vulgares. Los tipos 3 y 10 generalmente se manifiestan como verrugas planas y se pueden diferenciar clínicamente de las verrugas vulgares; usualmente ocurren en el rostro y zonas distales de extremidades. Por último, las verrugas genitales son causadas por un grupo diferente de VPH, lo más frecuentes son el tipo 6 y 11.⁵

A pesar de no existir data consistente en el tema, se considera a las verrugas como una enfermedad de la infancia, decayendo rápidamente su prevalencia a partir de la segunda década de la vida. Además, se trata de una condición que usualmente cura espontáneamente en el transcurso de meses o años en pacientes inmunocompetentes. Entre los factores que influyen su tasa de curación encontramos al estado inmunitario del paciente, tipo de VPH infectante y su localización.⁵ Sin embargo, hasta en 1/3 pacientes afectados la infección puede persistir, por tanto, es necesaria la intervención terapéutica.¹¹

Las verrugas son causa frecuente de consulta dermatológica, además de ejercer un impacto negativo en la calidad de vida de la persona afectada.¹⁴ Desde hace más de 2000 años es un problema que causa frustración a pacientes y clínicos por igual por su persistencia o recurrencia.⁴ Por otro lado, el estigma social causa en sus portadores vergüenza y miedo, esta última arista es una cara poco conocida de la enfermedad.

2.2.2 Manejo de las verrugas cutáneas

El éxito del tratamiento depende de varios factores, entre ellos la localización, número, tamaño y grosor de las lesiones.¹¹ Se han propuesto múltiples modalidades terapéuticas (p. ej., terapia tópica, crioterapia, electrocirugía, métodos ablativos, inmunomoduladores, etc.) ninguna con tasas de curación del 100%.^{11, 5, 7, 8, 15}

2.2.2.1 Aplicación de nitrógeno líquido

La crioterapia –aplicación de nitrógeno líquido a -196°C sobre la lesión para lograr la necrosis de la misma– se encuentra ampliamente difundida en hospitales y prácticas privadas por su relativa seguridad y tasas de curación aceptables.³ Es un método que consigue la necrosis tisular del área a tratar mediante el congelamiento y la formación de cristales de agua intracelulares que terminan por destruir a la célula.

Sin embargo, requiere en promedio 3-4 aplicaciones cada 14 días (mínimo de 3 meses para verrugas palmo-plantares) y no está libre de riesgos: el dolor, inflamación y cambios pigmentarios son los efectos adversos más reportados.^{5, 16}

Además, su alta tasa de recurrencia hace que las sesiones sean mayores en número y frecuencia lo que causa discomfort al paciente y pérdida de recursos a la entidad prestadora de salud.² Esto sin contar el equipamiento sofisticado que se necesita para su almacenamiento y aplicación (termo criogénico, pistola criogénica, etc.), muy difícilmente disponibles en periferias o centros de atención de primer nivel.³

2.2.2.2 Bleomicina intralesional

La bleomicina es un agente antineoplásico no ribosomal que actúa produciendo ruptura en el ADN celular mediante la inhibición de timidina, deteniendo el ciclo celular e induciendo apoptosis.^{11, 17} Se le aisló de un hongo de la tierra, *Streptomyces verticellus*, a inicios de los años sesenta.¹⁸ Depositado de manera intralesional ejerce un efecto citotóxico directo sobre el queratinocito el cual es dosis dependiente y se manifiesta en forma de reacción inflamatoria, que inicia a las 10-12 horas con un máximo de 8-10 días.¹⁹

A pesar de existir buen número de casos documentados que comprueban su eficacia, sobre todo en lesiones recalcitrantes o persistentes, a la fecha solo existe un número pequeño de estudios que la evalúan de manera rigurosa en ensayos clínicos aleatorizados.⁵ Aun así, los pocos ensayos clínicos que la comparan con crioterapia demuestran su superioridad en tasas de curación completa, con menos visitas al médico y menos efectos adversos.^{3, 8} El éxito del tratamiento varía según el método de aplicación (intralesional, método "Prick", dermatografía, combinado con láser de colorante pulsado, etc.) y las concentraciones de bleomicina usadas (0,1%, 0,25%, 0,5%), con tasas de curación total que van del 14 al 99%.¹⁰

Con respecto a los efectos adversos de su aplicación intralesional, lo más reportado es el dolor, especialmente al momento de inyección. También se han informado de complicaciones más serias como fenómeno de Raynaud, linfangitis, onicodistrofia, onicolisis, melanoniquia y cambios pigmentarios, aunque se presentan en mucha menor frecuencia.²⁰

2.3 Definición de términos básicos

- **Virus de papiloma humano (VPH):** Virus ADN doble cadena del cual se conocen más de 170 fenotipos. Puede causar malignidad y lesiones no cancerosas (p. ej.: verrugas)

- **Verruga vírica:** manifestación cutánea de la infección por el virus de papiloma humano (VPH) cuya apariencia varía dependiendo del tipo de VPH y su localización anatómica.⁵

- **Crioterapia:** Terapia que utiliza el frío para destruir lesiones benignas y cancerosas. Para ello utiliza nitrógeno en estado líquido cuya temperatura es de -196°C mediante spray generado por una pistola criogénica o con torundas de algodón embebidas de nitrógeno aplicadas sobre la piel.

- **Bleomicina:** Agente antineoplásico que causa apoptosis al inhibir la timidina del ADN, causando su ruptura. Se utiliza de forma intravenosa e intradérmica o intralesional. La concentración más usada en afecciones dermatológicas es al 0.1% ó 1 mg/ml ó 1 U/ml.²¹

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

3.1.1 Hipótesis principal

3.1.1.1 Hipótesis de investigación

H₁: La bleomicina intralesional al 0,1% es más eficaz que la crioterapia en el tratamiento de verrugas víricas.

3.1.1.2 Hipótesis nula

H₀: La bleomicina intralesional al 0,1% no es más eficaz que la crioterapia en el tratamiento de verrugas víricas.

3.1.1.3 Hipótesis alterna

H_a: La crioterapia es más eficaz que la bleomicina intralesional al 0,1% en el tratamiento de verrugas víricas.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Género	Características fenotípicas del individuo	Cualitativa	Porcentaje de varones y mujeres al inicio del estudio	Nominal	Hombre	1	Historia clínica
					Mujer	2	
Edad	Número de años vividos al momento del estudio	Cuantitativa	Años cumplidos	De razón			Historia clínica
Número de verrugas por paciente	Número de verrugas víricas en cualquier segmento corporal	Cuantitativa	Cantidad de verrugas presentes en 1 individuo al inicio del estudio	De razón			Historia clínica
Localización anatómica	Sitio corporal donde se asientan las verrugas	Cualitativa	Ubicación de las verrugas en un segmento corporal dado	Nominal	Cabeza	1	Historia clínica
					Cuello	2	
					Tronco	3	
					Extremidades (no incluye palmas ni plantas)	4	
					Palmas y/o plantas	5	
					Otras localizaciones	6	
Dimensión de las verrugas	Tamaño de las verrugas	Cuantitativa	Perímetro máximo en centímetros de las verrugas	De razón			Historia clínica
Tratamiento recibido	Tipo de tratamiento al que se someten los participantes del estudio	Cualitativa	Asignación al azar de una de las dos modalidades terapéuticas propuestas	Nominal	Bleomicina intralesional al 0.1%	1	Historia clínica
					Crioterapia	2	
Eficacia del tratamiento	Magnitud de la respuesta clínica tras la aplicación del tratamiento	Cualitativa	Diferencia en centímetros del tamaño de la verruga antes y después del tratamiento	Ordinal	Respuesta completa (Diferencia =0 cm)	1	Historia clínica
					Respuesta parcial o no respuesta (Diferencia >0 cm)	2	
Número de visitas de tratamiento	Número de sesiones recibidas	Cuantitativa	Cantidad de visitas de tratamiento recibidas desde el inicio hasta el final del estudio	De razón			Historia clínica
Efectos adversos al tratamiento	Reacciones no favorables reportadas tras la aplicación del tratamiento	Cualitativa	Tipo de efectos no deseados tras la aplicación del tratamiento	Nominal	Ninguno	0	Historia clínica
					Dolor	1	
					Eritema	2	
					Picazón	3	
					Rash cutáneo	4	
					Cambios pigmentarios	5	
					Distrofia ungueal	6	
					Formación de cicatrices	7	
Otros	8						

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Se trata de un estudio cuantitativo analítico experimental tipo ensayo clínico aleatorizado pues compara la eficacia de la bleomicina intralesional al 0,1% en el tratamiento de verrugas víricas frente a un grupo similar que recibe crioterapia.

4.2 Diseño muestral

4.2.1 Población universo

Todos los pacientes con diagnóstico clínico de verrugas víricas que se atiendan por consulta externa en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el año 2018.

4.2.2 Población de estudio

De la población universo se seleccionará una muestra representativa de 40 pacientes mediante muestreo aleatorio sistemático. Posteriormente serán asignados a uno de los dos grupos de estudio utilizando asignación aleatoria mediante códigos generados por computadora por el programa STATS.

4.2.3 Criterios de selección

4.2.3.1 Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres con diagnóstico clínico de verrugas cutáneas no genitales.

- Pacientes que expresen su voluntad de participar tanto de forma verbal como escrita mediante consentimiento informado.
- Pacientes adherentes al tratamiento que completen el seguimiento de 12 semanas.

4.2.3.2 Criterios de exclusión

- Menor de edad (<18 años)
- Gestantes o que den de lactar.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo.
- Presencia de enfermedad concomitante que contraindique la aplicación del tratamiento.

4.3 Procesamiento y recolección de datos

Para la recolección de datos demográficos generales se recurrirá a las Historias Clínicas de los pacientes seleccionados para el estudio. Se realizará una evaluación clínica inicial en la primera consulta en la que se consignará la localización de las verrugas junto con su número y sus dimensiones en historias clínicas. Estas mismas mediciones se realizarán en las visitas subsecuentes que se realizarán cada 2 semanas hasta alcanzar las 12 semanas. Asimismo, se consignarán los eventuales efectos adversos que podrían presentarse.

4.4 Procesamiento y análisis de la información

Para el análisis de las características demográficas y antropométricas se utilizarán medidas de tendencia central y media aritmética además de rangos y desviación estándar.

Para el procesamiento de las variables de interés para la comprobación de las hipótesis se utilizará el estadístico Chi cuadrado para variables cualitativas y la prueba t de Student para muestras independientes para variables cuantitativas.

Asimismo, para el análisis de la información se utilizará el programa estadístico SPSS Statistics® versión 24.1.

4.5 Aspectos éticos

El investigador se compromete a respetar los derechos y preservar el bienestar de los participantes del estudio de acuerdo a los lineamientos de la Declaración de Helsinki de 1964. Se obtendrán consentimientos informados, oral y escrito, de todos los participantes.

Por otro lado, el Comité de Ética del Hospital Alberto Sabogal Sologuren será el encargado de revisar y autorizar la presente investigación.

CRONOGRAMA

MES	NOVIEM BRE 2017	ENE RO 2018	FEBRE RO 2018	MAR ZO 2018	ABR IL 2018	MAY O 2018	JUNI O 2018	JULI O 2018	AGOS TO 2018	SETIEM BRE 2018	OCTUB RE 2018	NOVIEM BRE 2018	DICIEM BRE 2018
Presentación de proyecto de investigación	X												
Investigación bibliográfica	X												
Recolección de información		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Procedimiento		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro de información en fichas		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de la información												X	X
Revisión de resultados												X	X
Elaboración de informe final													X
Presentación de trabajo de investigación													X

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Adalatkah 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.* 2007;13(3):4.
2. Saitta P, Krishnamurthy K, Brown L. Bleomycin in Dermatology: A Review of Intralesional Applications. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1299–1313.
3. Dhar SB, Rashid MM, Islam AZMM, Bhuiyan MSI. Intralesional bleomycin in the treatment of cutaneous warts: A randomized clinical trial comparing it with cryotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75: 262-7.
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 Aesthet Surg* 2011;4: 188-191.
5. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12;(9):CD001781.
6. AlGhamdi KM, Khurram H. Successful Treatment of Plantar Warts with Very Diluted Bleomycin Using a Translesional Multipuncture Technique: Pilot Prospective Study. *JCMS* 2012, 16 (4): 250-256.
7. Dall'oglio F, D'Amico V, Nasca MR, Micali G. Treatment of cutaneous warts: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13(2):73-96.
8. Loo SK, Tang WY. Warts (non-genital). *Clinical Evidence* 2014; 06: 1710.
9. Lee JY, Kim CW, Kim SS. Preliminary Study of Intralesional Bleomycin Injection for the Treatment of Genital Warts. *Ann Dermatol* 2015; 27 (2): 239–241.
10. Kruter L, Saggar V, Akhavan A, Patel P, Umanoff N, Viola KV, Stebbins W, Smith E, Arash A, Cohen J, Cohen S. Intralesional Bleomycin for Warts:

Patient Satisfaction and Treatment Outcomes. *J Cutan Med Surg.* 2015; 19(5):470-6.

11. Ockenfels HM. Therapeutic management of cutaneous and genital warts. *JDDG.* 2016. 1610-0379.
12. Pasquali P, Freitas-Martinez A, Gonzales S, Spugnini EP, Baldi A. Successful treatment of plantar warts with intralesional bleomycin and electroporation: pilot prospective study. *Dermatol Pract Concept* 2017;7(3):4.
13. Kollipara R, Ekhlassi E, Downing C, Guidry J, Lee M, Tyring S. Advancements in Pharmacotherapy for Noncancerous Manifestations of HPV. *J. Clin. Med.* 2015, 4, 832-846.
14. Ciconte A, Campbell J, Tabrizi S, Garland S, Marks R. Warts are not merely blemishes on the skin: A study on the morbidity associated with having viral cutaneous warts. *Austral J Dermatol* 2003; 44: 169-70.
15. Lewis TG, Nydorf ED. Intralesional bleomycin for wart: A review. *J Drugs Dermatol* 2006;5: 499-504.
16. Clifton MM, Johnson SM, Roberson PK, Kincannon J, Horn TD. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or *Candida* antigens. *Pediatr Dermatol.* 2003;20(3):268–71.
17. Bremner RM. Warts: Treatment with intralesional bleomycin. *Cutis* 1976;18: 264-6.
18. Umezawa H, Maeda K, Takeuchi T, Ishizuke M. New antibiotics, bleomycin A and B. *J Antibiot A* 1966; 19: 200-209.
19. Templeton S, Solomon A, Swerlick R. Intradermal bleomycin injections into Normal Human Skin. *Arch Dermatol* 1994; 130: 577-583.
20. Smith EA, Harper FE, LeRoy EC. Raynaud's phenomenon of a single digit

following local intradermal bleomycin sulfate injection. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 459-467.

21. Herschthal J, McLeod MP, Zaiac M. Management of unguis warts. *Dermatologic Therapy*. 2012; 25: 545–55.

ANEXOS

ANEXO 01: Matriz de consistencia

Título de investigación	Pregunta de investigación	Objetivos de investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Bleomicina intralesional en el tratamiento de verrugas víricas en comparación con crioterapia. Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2018	¿Es la bleomicina intralesional al 0,1% más efectiva que la crioterapia en el tratamiento de verrugas víricas ?	<p>Objetivo principal:</p> <p>Evaluar la efectividad de la bleomicina intralesional al 0,1% en comparación con un grupo similar que recibe crioterapia en el tratamiento de verrugas víricas en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2018</p> <p>Objetivos específicos:</p> <p>Registrar el número promedio de verrugas de los participantes del estudio.</p> <p>Registrar la localización de las verrugas de los participantes del estudio.</p> <p>Registrar la dimensión promedio de las verrugas de los participantes del estudio</p> <p>Registrar el número de sesiones recibidas de los participantes del estudio.</p> <p>Identificar los efectos adversos, de existir, de los tratamientos evaluados.</p>	<p>1. Hipótesis principal</p> <p>1.1. Hipótesis de investigación</p> <p>H₁: La bleomicina intralesional al 0,1% es más efectiva que la crioterapia en el tratamiento de verrugas víricas.</p> <p>1.2. Hipótesis nula</p> <p>H₀: La bleomicina intralesional al 0,1% no es más eficaz que la crioterapia en el tratamiento de verrugas víricas.</p> <p>1.3. Hipótesis alterna</p> <p>H_a: La crioterapia es más eficaz que la bleomicina intralesional al 0,1% en el tratamiento de verrugas víricas.</p>	Se trata de un estudio cuantitativo analítico experimental retro-prospectivo tipo ensayo clínico aleatorizado	Todos los pacientes con diagnóstico clínico de verrugas víricas que se atiendan por consulta externa en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el año 2018.	Historias clínicas

ANEXO 02: Consentimiento informado

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente
Nombre:
DNI:
Fecha:

Firma del investigador
Nombre:
DNI:
Fecha: